

Revisión de la enfermedad de Hansen

J. LUIS FERNÁNDEZ, J. F. RANGEL MAYORAL, F. J. LISO RUBIO

*Servicio de Atención Farmacéutica Especializada. Hospital Infanta Cristina.
Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz*

Resumen

La enfermedad de Hansen o lepra es una enfermedad que se considera pre-erradicada en España, con una tasa de prevalencia de 0,1 casos por cada 10.000 habitantes (por debajo de 1 caso por 10.000 habitantes que era el objetivo de salud para todos en el año 2000 establecido por la Organización Mundial de la Salud).

El objetivo de la presente revisión fue realizar un estudio de la enfermedad prestando un especial interés sobre su clínica (diagnóstico, formas, complicaciones, etc.) y su tratamiento farmacológico. Las principales fuentes que se utilizaron para la revisión fueron *Micromedex® Healthcare System*, *PudMed*, *Cochrane Library* y las recomendaciones proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud.

La enfermedad se caracteriza por la presencia de diversas formas clínicas, destacando la lepra tuberculoide y la lepromatosa, aunque dentro de estos dos polos existe una gran variedad de formas intermedias.

La elevada complejidad y variabilidad de las formas y cuadros clínicos, junto con la epidemiología de la enfermedad y el acceso a los medicamentos, dado que existe una amplia prevalencia en ciertos países subdesarrollados, ocasiona que se utilicen varias pautas de tratamiento diferentes. Esto dificulta su erradicación y contribuye a que exista una gran diversidad de tratamientos que se ajustan a las diferentes recomendaciones existentes sobre la lepra, como las que elabora la OMS. Sin embargo, los tratamientos actuales tienen una base común que se fundamenta en la combinación de diversos fármacos, siendo los principales la rifampicina, dapsona y clofazimina. Los últimos principios activos incorporados a la multiterapia de la lepra son las fluoroquinolonas, tetracinas y macrólidos.

La principal conclusión obtenida sobre la enfermedad es que la lepra, en la actualidad, es considerada como una enfermedad poco transmisible (resistencia natural en el 95% de la población), fácilmente diagnosticable, curable y de buen pronóstico si se realiza un

diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado. La capacidad de contagio de los enfermos desaparece a las pocas semanas de iniciado el tratamiento permitiéndoles realizar una vida normal dentro de la comunidad.

Palabras clave: Enfermedad de Hansen. Lepra. Revisión. Diagnóstico. Cuadros clínicos. Tratamiento farmacoterapéutico.

Summary

Hansen's disease or leprosy is considered a pre-eradicated condition in Spain, with a prevalence rate of 0.1 cases per 10,000 inhabitants (below 1 case per 10,000 inhabitants, which was the World Health Organization's health goal worldwide for year 2000).

The purpose of this review was to study this disease with a particular focus on its clinical aspects (diagnosis, forms, complications, etc.) and drug therapy. Main sources used for this review included *Micromedex® Healthcare System*, *PudMed*, *Cochrane Library*, and *World Health Organization* recommendations.

Leprosy is characterized by the existence of various clinical forms, among which tuberculoid leprosy and lepromatous leprosy stand out, even though a wide variety of intermediate forms may appear between these two extremes.

The high complexity and variability of forms and clinical pictures, together with epidemiology and drug accessibility—since the disease shows a high prevalence in a number of developing countries—results in various treatment regimens being currently used. This makes eradication difficult and contributes to the existence of many different treatments following different recommendations on leprosy, as is the case with WHO-delivered guidelines. However, current treatments share a common base made up of several combined drugs, particularly rifampicin, dapsona, and clofazimin. Active principles most recently added to the multitherapy of leprosy include fluoroquinolones, tetracyclines, and macrolides.

The most significant conclusion on this disease is that leprosy is currently considered a scarcely transmitted (natural resistance in 95% of the population), easily diagnosed, and good prognosis condition when early diagnosis and adequate treatment occur. Patient contagiousness disappears within a few weeks after treatment onset, and a normal community life may be led.

Recibido: 16-06-2003
Aceptado: 25-10-2003

Correspondencia: Jesús Luis Fernández. Servicio de Atención Farmacéutica Especializada. Hospital Infanta Cristina. Ctra. de Portugal, s/n. 06080 Badajoz. e-mail: jesuluisfer@hotmail.com

Key words: Hansen's disease. Leprosy. Review. Diagnosis. Clinic al pictures. Drug treatment.

INTRODUCCIÓN

La lepra o enfermedad de Hansen, fue la primera enfermedad infecciosa cuyo germen se aisló en el hombre (Hansen en 1873) y una de las más antiguas citadas en la Historia de la Medicina (Papiro de Brugsch de 2400 a.C. y en códices egipcios e indios de 1400 a.C.) (1). Esta enfermedad fue la más temida, los enfermos estaban condenados a vivir apartados de la comunidad y a avisar de su presencia con una campanilla, llegando incluso a enterrar en vida a los leprosos con la frase lapidaria "*sic MORTUUS mundo. Vivus iterum deo*" (Estás muerto en este mundo, sólo vivirás con Dios) (2).

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica (3) discapacitante producida por *Mycobacterium leprae* que puede afectar a todos los tejidos, excepto al sistema nervioso central, con especial tropismo hacia las células de Schawn (4) y las del sistema retículo endotelial. La afectación de la piel, tejido conjuntivo y sistema nervioso periférico hace que curse con lesiones llamativas y deformidades graves e irrecuperables en los miembros (5).

La revisión de esta enfermedad surge con el propósito de ampliar los conocimientos sobre una patología que se considera pre-erradicada en nuestro medio sanitario actualmente pero que sigue siendo considerada como una lacra para la población. Los nuevos casos que se diagnostican en nuestro país se relacionan con personas procedentes de zonas con una elevada incidencia o que han vivido mucho tiempo en ellas. El planteamiento de la revisión incide fundamentalmente en el aspecto clínico de la enfermedad relacionando los diversos cuadros clínicos con su diagnóstico, sus manifestaciones, sus tratamientos y sus complicaciones. La información se recoge a partir de las diversas fuentes accesibles en nuestro medio destacando fundamentalmente *Micromedex® Healthcare System, Pud-Med, Cochrane Library* y las recomendaciones proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las revisiones realizadas en PudMed incluyeron los artículos y los ensayos clínicos publicados en la última década (1993-2003) referentes a la lepra.

REVISIÓN DE LA ENFERMEDAD

Etiopatogenia

El bacilo responsable de la enfermedad es *Mycobacterium leprae*, patógeno intracelular obligatorio. Se multiplica lentamente (6), afectando principalmente a las áreas donde existe menor temperatura: piel, mucosas (aparato

respiratorio superior), nervios periféricos, ganglios linfáticos, testículos y cámara anterior del ojo. Su morfología es similar a la de un bastoncillo con extremos redondeados y sus dimensiones oscilan en torno a los 7 mm de longitud y 0,25 mm de ancho.

Es una bacteria ácido-alcohol resistente (BAAR) que se tiñe con el método de Ziehl-Neelsen y al igual que otras micobacterias su pared celular contiene ácido micólico. Es un patógeno intracelular obligatorio que secreta un lípido, que parece ser único de la especie, el glicolípido fenólico (7-9) que es un antígeno específico con una gran importancia clínica, ya que permitió el desarrollo de pruebas serológicas (PGL-I, ELISA) (10-12). Estas pruebas permitieron el diagnóstico de infecciones subclínicas así como la determinación de la infecciosidad de la enfermedad.

Aunque este bacilo fue el primero aislado en el hombre (1873) aún hoy no es posible su cultivo *in vitro*. Se ha logrado una multiplicación limitada e inconstante en cultivos de macrófagos y en la almohadilla plantar del ratón (Shepard) (13), que no han permitido su aplicación práctica. Posteriormente se consiguió una multiplicación abundante e incluso la producción de la enfermedad de modo natural en roedores, en ciertos monos y sobre todo en el armadillo de nueve bandas (roedor cuya temperatura basal es inferior a la del hombre). El cultivo en estos animales permitió importantes progresos en los conocimientos de la bacteriología y la terapéutica de la lepra.

Los estudios bacteriológicos han permitido determinar tres aspectos fundamentales relacionados con *Mycobacterium leprae*:

- El tiempo de generación bacilar es de 12 días aproximadamente.
- Los bacilos permanecen viables en el medio ambiente de 1 a 9 días.
- Las micobacterias que se tiñen de forma total y uniforme permanecen viables y no pierden su capacidad infectiva.

Epidemiología

Su incidencia en países y áreas subdesarrolladas hace difícil su registro y tratamiento. La mayor cantidad de enfermos se encuentra en Asia (62%), África (34%), América (3%) y resto del mundo (1%). En los últimos treinta años la prevalencia conocida de la enfermedad ha disminuido significativamente, en 1976 se registraron 3.600.000 casos, en 1986 el número de casos fueron 5.350.000 (14), en 1996 se notificaron 926.259 (15) y a finales del año 2000 se detectaron 719.330 nuevos casos en el mundo (16). Sin embargo, hay países como Brasil en los que desde 1969 se ha comprobado un incremento de la incidencia de un 6% por año. Actualmente, después de la introducción de la quimioterapia múltiple por la OMS (17), y desde 1990, se creen curados cerca de 8 millones de personas, con una cobertura de un 91% de la población leprosa controlada (15).

En España la lepra era una enfermedad bastante frecuente hace 60 o 70 años. En 1995 se tenían registrados 406 casos (18) y en 2001 el número ha descendido hasta 234. Cada año se detectan alrededor de una docena de casos (15 en 2000), tratándose fundamentalmente de personas que han vivido en zonas con una elevada incidencia o inmigrantes procedentes de ellas. Por lo tanto, España se encuentra en una situación de pre-erradicación de la enfermedad con una tasa de prevalencia de 0,1 casos por 10.000 habitantes, por debajo de 1 caso por 10.000 habitantes que constituía el Objetivo de Salud para todos en el año 2000 establecido por la OMS (19,20). Este objetivo ha sido ampliado hasta 2005.

Vías de transmisión

La fuente de infección es el hombre enfermo portador de una forma de lepra multibacilar sin tratamiento o que ha sufrido una recaída. La transmisión de la enfermedad es fundamentalmente por vía aérea, el individuo portador elimina los bacilos a través de la mucosa respiratoria. Excepcionalmente la transmisión puede ser por la piel intacta, la leche materna o la barrera placentaria.

Historia natural de la enfermedad y clínica

La lepra ha sido considerada tradicionalmente como una enfermedad poco contagiosa, pero realmente es una enfermedad con una elevada infectividad (en un país donde la prevalencia sea superior al 1% se considera que toda la población ha sido infectada). Por fortuna, la mayoría de la población (95%) tiene una resistencia natural contra *M. leprae*. Puede decirse, que “es una enfermedad muy contagiosa para muy poca gente”, puesto que es más importante el factor de disposición inmunológica personal que el factor de exposición al germen.

M. leprae es un patógeno poco virulento (6), la variabilidad de las formas y de los cuadros clínicos se deben más a la respuesta inmunitaria que a la virulencia del bacilo.

El primer estadio de la enfermedad es la lepra indeterminada, cursa como una lesión única hipopigmentada, hipoestésica y anhidrótica que puede sufrir 3 posibles evoluciones: permanecer como tal, curar espontáneamente con o sin tratamiento, o evolucionar hacia los otros tipos de lepra.

Los pacientes que presentan una fuerte respuesta inmunitaria celular desarrollan la forma localizada de la enfermedad, su sistema inmune es capaz de destruir gran número de bacilos y la enfermedad es paucibacilar; estos pacientes se encuentran en el polo tuberculoide (TT) del espectro que se caracteriza por la presencia de máculas cutáneas con centros claros y bordes perfectamente definidos e insensibles. Raramente se identifica la presencia de la micobacteria en los frotis de las lesiones, no se ha

demostrado la presencia de células de Virchow y si aparecen focos no caseosos con células de la variedad Langhans, la respuesta inmunitaria mediada por células es normal, siendo positiva la prueba de la lepromina o de Mitsuda (21,22) (intradermorreacción de una suspensión de tejido con bacilos inactivados por el calor). Finalmente la enfermedad se caracteriza por remisiones duraderas y reactivaciones periódicas.

En el polo opuesto, lepra lepromatosa (LL), la reactividad específica inmunitaria celular está prácticamente ausente, por lo que los bacilos se multiplican en los macrófagos y en otras células; la enfermedad es multibacilar. Los bacilos se infiltran en los nervios periféricos y se extienden a casi toda la piel, las células leprosas o espumosas contienen gran cantidad de bacilos y se acumulan formando nódulos. La enfermedad se caracteriza por infiltración difusa o poco localizada en la piel que puede engrosarse, ser brillante y arrugada; pudiendo existir zonas con menor sensibilidad. Los frotis demuestran la presencia de *M. leprae* y también granulomas que contienen histiocitos llenos de bacterias (células de Virchow). Al evolucionar la enfermedad, se afectan grandes troncos nerviosos, hay anestesia, atrofia de piel y músculos, absorción de huesos pequeños, úlceras y amputaciones espontáneas. En la prueba de la lepromina no se halla reacción alguna.

Entre esos dos polos opuestos existe un amplio espectro de manifestaciones limítrofes en la línea de borde o *borderline* (BT y BL).

Más de las dos terceras partes de las personas infectadas pueden curarse espontáneamente, algunas permanecen en el mismo estado paucibacilar y progresan hacia las formas BT, BL y LL. El 80% de los casos de lepra a escala mundial se concentra en los tipos tuberculoide, *borderline* o indeterminada.

Otra clasificación clínica más sencilla y utilizada ampliamente por las guías de la OMS es la que se refiere a 2 grandes tipos de lepra: paucibacilar o multibacilar:

— Lepra paucibacilar: incluye las lepras tipo TT y BT.

— Lepra multibacilar: incluye los pacientes con lepra tipo LL y BL.

Diagnóstico clínico

Los signos clínicos que permiten su diagnóstico deben buscarse en la piel, sistema nervioso periférico y raramente en vísceras.

El conocimiento de las características de las lesiones cutáneas permite el diagnóstico precoz (Tabla I); la morfología y la extensión de las lesiones reflejan el grado de resistencia. Entre todas las características de las lesiones cutáneas, sólo son diagnósticas de lepra:

1. Anestesia de las lesiones para la forma tuberculoide de la lepra.

2. Baciloscopia positiva, presencia del bacilo en la lesión, para las formas lepromatosas de la enfermedad.

Las afectaciones neurológicas se detectan en todas las

formas de lepra, excepto en la indeterminada. El bacilo ataca el sistema nervioso periférico al nivel de dos localizaciones:

1. En la piel destruye las terminaciones nerviosas sensitivas y vegetativas generando anestesia y alteraciones vegetativas que se aprecian mejor en las formas tuberculoides.

2. A nivel de los troncos nerviosos, compuestos por fibras motoras, sensitivas y vegetativas, provoca su destrucción causando anestesia, parálisis y alteraciones vegetativas.

Tabla I. Características de las lesiones cutáneas

<i>Lepra tuberculoides (TT)</i>	<i>Lepra lepromatosa (LL)</i>
Pocas lesiones	Muchas lesiones
Márgenes bien delimitados	Lesiones polimorfas
Distribución asimétrica	Distribución simétrica
Monomorfismo en cada paciente	Márgenes mal delimitados
Lesiones anestésicas y anhidróticas	Lesiones no anestésicas y no anhidróticas
Sin presencia de bacilos	Repletas de bacilos

Los troncos nerviosos selectivamente afectados por *M. leprae* son: facial, cubital, mediano, radial, ciático poplíteo externo y tibial posterior. Estos nervios se lesionan en los trayectos que son muy superficiales (23) o están atrapados en lugares estrechos. El signo más precoz y más característico de la afectación neurológica es la hipertrofia o engrosamiento de troncos o terminaciones nerviosas, puede estar presente en todas las formas y se considera como criterio diagnóstico. Un síntoma más grave es la neuritis que cursa con dolor de los troncos y sin un tratamiento adecuado pueden destruirse. Las secuelas de las lesiones neurales primarias se manifiestan fundamentalmente en las manos, pies y cara. La lesión neural primaria puede prevenirse con un diagnóstico temprano de la enfermedad y un tratamiento correcto de los episodios de neuritis que no llegan a dejar secuelas. Las anomalías más importantes que se pueden observar en manos, pies y cara no son consecuencia directa de la lesión neural primaria sino de heridas, traumatismos y quemaduras, que secundariamente se infectan y pueden terminar con la anatomía y arquitectura de pies y manos.

La afectación visceral ocurre exclusivamente en enfermos que padecen lepra lepromatosa. Las que se aprecian con más facilidad son las que se localizan en orofaringe, ojos, gónadas en el varón y aparato musculoesquelético.

La afectación de vísceras internas (hígado, riñón) difícilmente ayuda en el diagnóstico de la lepra.

Tratamiento

La aparición en 1941 de la sulfona madre o dapsona constituyó el primer tratamiento eficaz de la lepra. Su uso en régimen de monoterapia durante cuatro décadas así como la naturaleza de la enfermedad y la elevada cantidad de bacilos en los enfermos, favorecieron la rápida aparición de mutantes resistentes a las sulfonas (24). También se observó en los enfermos el denominado fenómeno de persistencia bacilar, en el cual, pequeñas poblaciones de bacilos sensibles a dapsona eran capaces de sobrevivir durante muchos años a pesar de un tratamiento regular con este antibiótico. La aparición de resistencias y el fenómeno de persistencia ha generado la implantación de regímenes de poliquimioterapia tanto para el tratamiento de la lepra multibacilar como para la paucibacilar.

Se recomiendan los tratamientos estándares establecidos por la OMS desde 1982 (25,26):

1. Lepra multibacilar. La OMS aconseja el uso de dapsona (100 mg/día) junto a rifampicina (600 mg/mes) y clofazimina (50 mg/día más 300 mg/mes). Esta pauta debe mantenerse durante 24 meses en total (Tabla II).

2.- Lepra paucibacilar. La OMS recomienda la administración de dapsona 100 mg/día junto con rifampicina 600 mg/mes durante un periodo total de seis meses (Tabla III).

Las dosis mensuales deben ser supervisadas, es decir, ingeridas delante de un observador médico.

Estos dos esquemas de poliquimioterapia son los que se utilizan en la mayoría de los países del mundo, han probado ser simples, relativamente económicos, aceptados en general y han ocasionado muy pocos efectos adversos en los pacientes.

A partir de 1987 se añaden tres grupos de fármacos al arsenal farmacoterapéutico contra la lepra que resultan ser altamente bactericidas para *M. leprae*, esto sumado a la acción relativamente lenta de la rifampicina crean la necesidad de diseñar esquemas simplificados, más cortos y mejor supervisados en un futuro cercano, con regímenes de multiterapia de segunda generación. Estos nuevos grupos incluyen: fluoroquinolonas (27) (ofloxa-

Tabla II. Tratamiento de la lepra multibacilar recomendado por la OMS

Población	Lepra multibacilar		
	Dapsona	Rifampicina	Clofazimina
Adultos (50-70 kg)	100 mg/día, durante 24 meses	600 mg/mes*, durante 24 meses	50 mg/día y 300 mg/mes*, durante 24 meses
Niños (10-14 años)	50 mg/día, durante 24 meses	450 mg/mes*, durante 24 meses	50 mg/día y 150 mg/mes*, durante 24 meses
Niños (< 10 años)	25 mg/día, durante 24 meses	30 mg/mes*, durante 24 meses	50 mg/2 veces por semana y 100 mg/mes*, durante 24 meses

*Dosis mensuales bajo supervisión.

Tabla III. Tratamiento de la lepra paucibacilar recomendado por la OMS

Población	Lepra paucibacilar	
	Dapsona	Rifampicina
Adultos (50-70 kg)	100 mg/día, duración 6 meses	600 mg/mes* duración 6 meses
Niños (10-14 años)	50 mg/día, duración 6 meses	450 mg/mes*, duración 6 meses
Niños (< 10 años)	25 mg/día, duración 6 meses	30 mg/mes*, duración 6 meses

*Dosis mensuales bajo supervisión.

cino, perfloxacin y esparfloxación, pero no ciprofloxacino), tetraciclinas (minociclina) y macrólidos (claritromicina) (28).

Las nuevas pautas de poliquimioterapia recomiendan el uso de rifampicina de forma diaria (600 mg) (29) y no mensual, ya que han mostrado una elevada efectividad sin variaciones significativas en la toxicidad. Así como el uso de etionamida o protionamida (250-375 mg/día) en los pacientes intolerantes a clofazimina por la aparición de eczemas o alteraciones cutáneas de tipo Stevens-Johnson.

En la última reunión del Comité de Expertos de la Lepra de la OMS (junio de 1997) (30) una de las conclusiones y recomendaciones publicadas fue la de aceptar como válido el tratamiento durante 12 meses para la lepra multibacilar. También se aceptó como válido el tratamiento ROM, con una única dosis de rifampicina (600 mg), de ofloxacino (400 mg) y de minociclina (100 mg) para la lepra paucibacilar con una única lesión (31,32), en base a un estudio multicéntrico, ya que es un régimen eficaz, aceptable y barato. Otra recomendación que se realizó fue la de utilizar la pauta de tratamiento ROM de forma mensual y durante 24 meses para aquellos pacientes que no toleren el uso de clofazimina. Para los enfermos con lepra multibacilar intolerantes a la rifampicina el Comité recomienda la utilización de clofazimina (50 mg) junto con minociclina (100 mg) y ofloxacino (400 mg) de forma diaria durante 6 meses; seguido de la administración diaria de clofazimina (50 mg) junto con ofloxacino (400 mg) o minociclina (100 mg) durante un tiempo adicional de al menos 18 meses (Tabla IV).

También se ha utilizado la combinación de tratamientos de multiterapia junto con la vacuna BCG (33) mostrando eficacia para ciertas poblaciones, pero estos tratamientos no son accesibles para todos los países por el incremento económico que genera.

Existen una serie de recomendaciones generales relacionadas con el tratamiento de la lepra; nunca debe usarse monoterapia para evitar la aparición de resistencias (50% de los paciente tratados sólo con dapsona desarrollan resistencias a los diez años), nunca debe empezarse el tratamiento con dosis bajas e ir aumentando la dosis, si existe duda del tipo de lepra es mejor realizar tratamiento

Tabla IV. Nuevas pautas de tratamiento de la lepra

Diagnóstico	Tratamiento
Lepra paucibacilar con una única lesión	Rifampicina (600 mg) + ofloxacino (400 mg) + minociclina (100 mg) (ROM), en dosis única
Pacientes con lepra intolerantes a clofazimina	Rifampicina (600 mg) + ofloxacino (400 mg) + minociclina (100 mg) (ROM), en dosis mensuales durante 24 meses
Pacientes con lepra multibacilar intolerantes a rifampicina	Clofazimina (50 mg) + minociclina (100 mg) + ofloxacino (400 mg), diaria durante 6 meses. Seguido de clofazimina (50 mg) + ofloxacino (400 mg) o minociclina (100 mg), diaria durante un tiempo adicional de al menos 18 meses

para la variante multibacilar que para la paucibacilar y se recomienda una sobrealimentación del paciente para disminuir los efectos adversos de los fármacos.

Complicaciones de la lepra

El tratamiento de la lepra según las pautas expuestas es muy eficaz. Este tratamiento se ve entorpecido frecuentemente por la aparición de complicaciones agudas a las cuales se les denomina leprorreacciones, son fenómenos inflamatorios agudos (responsables de casi todas las deformidades e invalideces de la lepra) que aparecen en el 25% de los enfermos no tratados y en el 50% de los tratados.

—*Leprorreacción tipo I.* Es una reacción de hipersensibilidad retardada, mediada por linfocitos IV de la clasificación de Gel y Coombs. Aparece en los enfermos con lepra *borderline* (BT y BL) a los 3-6 meses de tratamiento. Se produce por un aumento de la inmunidad celular. El tratamiento efectivo de la lepra puede ser un desencadenante de este tipo de reacciones, al igual que la multiplicación bacilar en el enfermo no tratado. El cuadro clínico se caracteriza por una intensificación de los fenómenos inflamatorios en las lesiones existentes y en los troncos nerviosos. Las lesiones cutáneas adquieren un aspecto erisipeloides y pueden llegar a ulcerarse. Se aprecian neuritis intensas, muy dolorosas, que pueden ocasionar lesión neural en pocos días.

Cuando existe afectación neurológica se consideran como verdaderas situaciones de urgencia, el tratamiento debe ser enérgico, manteniendo la terapia específica y controlando la reacción con glucocorticoides (34).

—*Leprorreacción tipo II.* Reacción de hipersensibilidad humoral, con formación de complejos antígeno-anticuerpo con depósito de complemento, que origina un fenómeno de Arthus multifocal (reacción tipo III de Gel y Coombs). Para la inmunidad humoral se requiere un estímulo antigénico mucho mayor que para la celular, siendo sólo posible su activación para las formas de lepra multibacilares (LL) y ocasionalmente en BL.

Como factor desencadenante se reconoce un tratamiento específico eficaz. A este tipo de reacción se le denomina también como eritema nodoso leproso (*erythema nodosum leprosum*), pues la clínica más evidente consiste en un cuadro de nódulos inflamatorios cutáneos que suele ser más extenso y generalmente más grave que el eritema nodoso de otras enfermedades. La afectación neurológica suele ser extensa aunque las neuritis son por lo común menos agudas y más reversibles que en el tipo I. Puede aparecer afectación visceral grave en forma de orquitis, artritis, osteítis, visceromegalia, alteraciones renales y deterioro grave del estado general. Aunque no es frecuente, la gravedad de los síntomas puede causar la muerte del enfermo.

Las leproreacciones tipo II tiene un menor carácter de urgencia pero su cronicidad puede llegar a ser muy persistente. El tratamiento debe ajustarse a la intensidad del cuadro clínico y a la cronicidad. Los cuadros leves o moderadamente graves responden bien a la talidomida, a los analgésicos y al reposo. Los crónicos y recidivantes deben tratarse con clofazimina, la dosis inicial no debe ser inferior a 300 mg/día, sin olvidar que el inicio de su acción como antiinflamatorio es de al menos 2 semanas. Durante este periodo es aconsejable el uso de glucocorticoides (35) o talidomida (36). Las leproreacciones que cursan con iritis, orquitis, neuritis o alteración del estado general requieren el uso de glucocorticoides bajo periodos cortos de tratamiento para no inducir un estado de dependencia a estos fármacos.

CONCLUSIONES

En la actualidad, la lepra es considerada como una enfermedad poco transmisible (resistencia natural en el 95% de la población), fácilmente diagnosticable, curable y de buen pronóstico si se realiza un diagnóstico precoz y

un tratamiento adecuado. La capacidad de contagio de los enfermos desaparece a las pocas semanas de iniciado el tratamiento permitiéndoles realizar una vida normal dentro de la comunidad.

Esta enfermedad presenta una elevada complejidad, existiendo una gran variabilidad en cuanto a sus formas y cuadros clínicos. Su elevada prevalencia en ciertos países subdesarrollados (Brasil, India, etc.), complica su erradicación a nivel mundial debido a las dificultades técnicas y económicas de estos países.

La variabilidad en las pautas de tratamiento así como en su duración se podrían justificar por la complejidad de la enfermedad y por las diferencias económicas entre los países. La OMS recomienda la administración de rifamicina y clofazimina de forma mensual ya que estas pautas han mostrado ser eficaces y relativamente económicas permitiendo a los países subdesarrollados hacerse cargo de estos tratamientos. En los países desarrollados las pautas recomendadas de estos fármacos son diarias ya que han mostrado ser más efectivas, sin mostrar una mayor aparición de efectos adversos, y han generado una importante disminución en la duración de los tratamientos. Para la lepra multibacilar se establece que con estas pautas la duración del tratamiento debe ser de un año frente a los 24 meses de duración para las pautas recomendadas por la OMS, aunque en las últimas recomendaciones realizadas por el Comité de Expertos de lepra (junio de 1997), ya se acepta la reducción del tratamiento para la lepra multibacilar a 12 meses.

La conclusión principal que tenemos en cuanto al tratamiento de la lepra es que existe una multitud de pautas de tratamiento diferentes y una serie de recomendaciones diversas, como las de la OMS. Lo que sí parece claro es que en función del área geográfica en la que se encuentre el enfermo de lepra recibirá un tipo de tratamiento y una serie de atenciones diversas, las cuales contribuirán al futuro devenir de la enfermedad y a la integración del paciente en la comunidad.

Bibliografía

1. Terencio de la Aguas J. La lepra. *Siete Días Med* 1996; 48-54.
2. Martín Gonzalez V. La lepra en España 1943-1990 [Tesis Doctoral]. Alcalá de Henares: Universidad de Alcalá de Henares, 1995.
3. Young D, Hussell T, Dougan G. Chronic bacterial infections: living with unwanted guests. *Nat Immunol* 2002; 3 (11): 1026-32.
4. Spierings E, De Boer T, Zulianello L, Ottenhoff TH. The role of Schwann cells, T cells and *Mycobacterium leprae* in the immunopathogenesis of nerve damage in leprosy. *Lepr Rev* 2000; 71 (Supl.): S121-9.
5. World Health Organization. 1991. World Health Assembly-Resolution WHA 44.9. WHO
6. Fine PEM. Leprosy: the epidemiology of a slow bacteria. *Epidemiol Rev* 1982; 4: 161-88.
7. Charlab R, Sarno EN, Chatterjee D, Pessolani MC. Effect of unique *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid-I (PGL-I) on tumour necrosis factor production by human mononuclear cells. *Lepr Rev* 2001; 72 (1): 63-9.
8. Ng V, Zanazzi G, Timpl R, Talts JF, Salzer JL, Brennan PJ, et al. Role of the cell wall phenolic glycolipid-I in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. *Cell* 2000; 27, 103 (3): 511-24.
9. Cho SN, Cellona RV, Villahermosa LG, Fajardo TT Jr, Balagon MV, Abalos RM, et al. Detection of phenolic glycolipid I of *Mycobacterium leprae* in sera from leprosy patients before and after start of multidrug therapy. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8 (1): 138-42.
10. Wu O, Yin Y, Zhang L, Chen X, Yu Y, Li Z, et al. A study on a pos-

- sibility of predicting early relapse in leprosy using a ND-O-BSA based ELISA. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2002; 70 (1): 1-8.
11. Tomimori-Yamashita J, Cruaud P, Rotta O, Lagrange PH. Antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay for determination of anti-PGL-I specific circulating immune complex in leprosy patients. *Lepr Rev* 1999; 70 (3): 261-71.
 12. Parkash O, Girdhar BK. A comparative and combinatorial study on two serological assays for detection of *Mycobacterium leprae* infection. *Acta Leprol* 2001-2002; 12 (2): 63-9.
 13. Rees RJ. The contribution of Charles C. Shepard to leprosy research: from the mouse footpad model to new DNA technology. *Lepr Rev* 1986; 57 (Supl. 2): 1-14.
 14. Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos en Lepra. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1988. Informe Técnico núm 768. p. 9-14.
 15. Noorden SK. Elimination of leprosy as a public health problem. *Bull World Health Organ* 1995; 73 (1): 1-6.
 16. World Health Organization. 2000. Leprosy-Global situation. *Weekly epidemiological record* 2000; 75: 225-32.
 17. WHO. Progress towards the elimination of leprosy as a public health problem. *Weekly Epidemiol Rec* 1996; 20: 149-56.
 18. Centro Nacional de Epidemiología. Registro Nacional de Lepra. Informe de Situación a 27.9.96. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, 1996.
 19. World Health Organization. 2000. Leprosy-Global situation. *Weekly epidemiological record* 2000; 75: 225-232.
 20. Stearns AT. Leprosy: a problem solved by 2000? *Lepr Rev* 2002; 73 (3): 215-24.
 21. Lastori LC, Opromolla DV, Fleury RN, Habermann F, Curi PR. Serial Mitsuda tests for identification of reactional tuberculoid and reactional borderline leprosy forms. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1998; 66 (2): 190-200.
 22. Charkrabarty AN, Dastidar SG, Chandra AK, Mukherjee M, Chaudhuri SK. A comparative study on the Mitsuda type response to antigens of chemoautotrophic nocardioform bacteria and to standard lepromin in leprosy patients. *Acta Leprol*. 1999; 11 (3): 105-12.
 23. Rambukkana A. Molecular basis of the interaction of *Mycobacterium leprae* with peripheral nerve: implications for therapeutic strategies. *Lepr Rev* 2000; 71 (Supl.): S168-9.
 24. Gillis TP, Williams DL. Dapsone resistance in *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev* 2000; 71 (Supl.): S91-5.
 25. Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical report series 675, WHO, Geneva, 1982.
 26. WHO expert committee on leprosy, sixth report. WHO Technical report series 768, WHO, Geneva, 1988.
 27. Jacobs MR. Activity of quinolones against mycobacteria. *Drugs* 1999; 58 (Supl. 2): 19-22.
 28. Anon: The choice of antibacterial drugs. *Med Lett Drugs Ther* 2002; 43 (1111-2): 69-78.
 29. Monograph of RIFAMPIN – Drugdex Drug Evaluation. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 116 .
 30. WHO expert committee on leprosy, seven report. WHO Technical report series 874, WHO, Geneva, 1998.
 31. Ramu G. Single-dose rifampicin, ofloxacin and minocycline (ROM) therapy for single leprosy lesions. *Lepr Rev* 1998; 69 (1): 78-82.
 32. Shukla P, Miranda MS, Prabhudesai R, Rege VL. Single dose ROM therapy in Goa. *Indian J Lepr* 2002; 74 (2): 169-72.
 33. Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Karonga Prevention Trial Group. *Lancet* 1996; 348: 17-24.
 34. Lockwood DN. Steroids in leprosy type 1 (reversal) reactions: mechanisms of action and effectiveness. *Lepr Rev* 2000; 71 (Supl.): S111-4.
 35. Girdhar A, Chakna JK, Girdhar BK. Pulsed corticosteroid therapy in patients with chronic recurrent ENL: a pilot study. *India J Lepr* 2002; 74 (3): 233-6.
 36. Teo SK, Resztak KE, Scheffer MA, Kook KA, Zeldis JB, Stirling DL, et al. Thalidomide in the treatment of leprosy. *Microbes Infect* 2002; 4 (11): 1193-202.