

SUMARIO

EDITORIAL

351 70 años ininterrumpidos de divulgación científica sobre la lepra. RAMÓN TRÉNOR.

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

353 Úlceras crónicas como presentación inicial de enfermedad de Hansen. BEATRIZ DI MARTINO ORTIZ, TATIANA MORENO, LOURDES RODRÍGUEZ, MIRTHA RODRIGUEZ MASI, OILDA KNOPFELMACHER, LOURDES BOLLA DE LEZCANO.

359 Prevalencia de alteraciones ungueales en pacientes con lepra en el Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio". RICARDO YUEN PÉREZ, JORGE MAYORGA RODRÍGUEZ.

369 Los cien años de tratamiento de Fontilles: 1ª parte. Mª FRANCISCA PALENCIA CATALÁ, JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA, PEDRO TORRES MUÑOZ.

409 Utilidad del diagnóstico molecular de *Mycobacterium leprae* y seguimiento de pacientes diagnosticados en Fontilles de 2011 a 2014. LUCRECIA ACOSTA SOTO, CRISTINA FERRER GUARINO, PEDRO TORRES MUÑOZ.

423 Resúmenes del III Seminario de Salud y Cooperación al Desarrollo, 2014. La perspectiva de género: evolución e implicaciones. ROSA BALLESTER, LIDIA MONTERO, ISABEL CASABONA, EDUARDO ALONSO, ALBERTO BELVIS, IÑIGO EGUREN, MILA FONT.

437 El estigma en la lepra: conceptos, causas y determinantes. SILATHAM SERMRITIRONG, WIM H. VAN BRAKEL.

NOTICIAS Y EVENTOS

453 Master Medicina Tropical, Universidad Autónoma de Barcelona.

454 Firma del Convenio entre el Sanatorio Agua de Dios (Colombia) y Fontilles (España).

455 Presentación de la biografía de Mauro Guillén Comín, primer Director médico de Fontilles.

456 Cursos Internacionales de Leprología 2014.

457 Próximas reuniones y congresos.

NECROLÓGICAS

459 Dr. Michel Lechat.

460 Dr. Jacinto Convit.

ACTUALIDAD DE PROYECTOS

461 Fontilles colabora en la formación del personal de salud para luchar contra la lepra en Nicaragua. NELSON CABALLERO.

463 Fontilles en la India. B. VIJAYAKRISHNAN

FORMACIÓN CONTINUADA

465 Úlcera de Buruli: Actualización. JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA

475 RESÚMENES SELECCIONADOS

485 ANEXO: Algunos hechos relevantes en el mundo de la lepra recogidos en *Fontilles, revista de Leprología* a lo largo de sus 70 años de trayectoria.

revista de LEPROLOGÍA

70

aniversario

Mayo-Agosto 2014

Volumen. XXIX | Número. 5



revista de LEPROLOGÍA



revista de LEPROLOGÍA

EDITOR

Dr. Pedro Torres Muñoz

EDITORES ASOCIADOS

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

SECRETARÍA

Verónica Mas Oliver

COMITÉ EDITORIAL

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

PUBLICACIÓN INCLUIDA EN

IME (Índice Médico Español), IBECs (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud),
CHEMICAL ABSTRACTS

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

IMPRIME

Grafo Impresores, s.l.

Depósito legal: V-420-1958

ISSN: 0367-2743

SECRETARÍA

Biblioteca médica

03791 Fontilles (Alicante) España

biblioteca@fontilles.org

PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

NORMAS PARA LOS AUTORES

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

Los manuscritos remitidos deberán cumplir los siguientes requisitos:

- a) Ser originales y no haber sido publicados anteriormente en ninguna otra revista.
- b) Los textos se enviarán, preferiblemente, en soporte informático, bien por correo electrónico o en su defecto, se enviará un disquete, en formato Word, a doble espacio y con margen izquierdo de 2,5 cms. Pueden incluirse las fotografías y los gráficos que el autor crea pertinentes, aunque la dirección de la revista se reserva el derecho a introducir cualquier cambio en este aspecto.
- c) Estarán escritos en castellano y llevarán un resumen (si es posible también traducido al francés y al inglés para mejor difusión del trabajo en el extranjero) que tendrá una extensión mínima aproximada de 100 palabras y máxima de 200 palabras; éste debe ser un artículo en miniatura. A continuación del resumen se escribirán las palabras claves con objeto de que reflejen los contenidos esenciales del artículo. No superarán el número de 5, para ello se recomienda hacer uso de los términos recogidos en el Índice Médico Español y el MeSH® (*Medical Subject Headings*) del *Index Medicus*.
- d) El texto constará de las siguientes partes: Título. Autores. Nombres y apellidos de cada autor (es conveniente indicar: Servicio, Departamento o Centro en el que se hayan realizado). Resúmenes. Palabras Clave. Texto. Referencias bibliográficas, que sólo incluirá las referencias citadas en el texto y por orden de su aparición en el mismo, siguiendo los **Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas** (*Estilo Vancouver*) elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>); para los títulos abreviados de las revistas se recomienda el Index Medicus-MEDLINE®. Fotos con sus pies y orden en que se han de imprimir. Dirección postal del autor a quien debe dirigirse la correspondencia relativa al artículo.
- e) Los artículos se enviarán a la redacción de la Revista. Sanatorio San Francisco de Borja. 03791 FONTILLES (Alicante) España. Tel. +34 96 558 33 50 - Fax: +34 96 558 33 76. **E-mail: biblioteca@fontilles.org**
- f) La dirección de la revista se reserva el derecho de no aceptar los originales y el hacer las correcciones de estilo necesarias. Si éstas fueran muy importantes, se hará previa consulta con el autor y preferentemente se indicará a éste la forma en que se debe someter de nuevo el manuscrito para su publicación.
- g) Los trabajos serán publicados a medida que lo permita el espacio disponible de la revista, siguiendo orden riguroso de antigüedad en su recepción.
- h) Después de publicado en Revista de LEPROLOGÍA podrá ser transcrito total o parcialmente en cualquier revista, siempre que se haga expresa referencia a su procedencia.
- i) La redacción de la revista no acepta la responsabilidad de los conceptos y criterios que publica, la cual es única y exclusivamente de los autores. Los volúmenes de esta revista están formados por 6 números cada uno.

70 AÑOS ININTERRUMPIDOS DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA SOBRE LA LEPROA

Son ya 105 años en los cuales nuestra institución, Fontilles, trabaja en el mundo de la lepra. Dentro de este trabajo, hoy destacamos con entusiasmo el 70 aniversario de nuestra publicación científica, *Fontilles, revista de Leprología*.

Fue en el año 1902 cuando en el pueblo vecino de Tormos, el Padre Ferrís y D. Joaquín Ballester escucharon mientras cenaban los lamentos de uno de los numerosos pacientes de lepra que existían en la comarca. A partir de ese momento, ambos pusieron en marcha los mecanismos para albergar y buscar un sitio adecuado para todas estas personas marginadas.

En el año 1909 llegaron los primeros pacientes y desde entonces en este Sanatorio se han tratado aproximadamente 3.000 enfermos de lepra. En los primeros años sin medicación contra la enfermedad se llevó a cabo una medicina social, se mejoró la higiene, la alimentación, se redujo el hacinamiento y se curaban las lesiones que la enfermedad producía. Además, se investigaba buscando fármacos útiles para la lucha contra el germen que provoca la enfermedad.

Todo cambió en el año 1941, cuando en Estados Unidos se descubrió la primera droga útil e inmediatamente Fontilles, atenta a los avances que se producían a nivel internacional, la introdujo en el tratamiento de nuestros pacientes. Desde ese momento y de forma pionera, en muchos casos Fontilles ha contribuido a la aplicación de todos los avances en la lucha contra la enfermedad.

Independientemente de esta actividad sanitaria e investigadora, la institución comenzó la labor de formación. Este año 2014 desarrollaremos el 57º Curso Internacional de Leprología para personal paramédico y el 51º Curso Internacional de Leprología dirigido a médicos. En estos cursos se ha formado personal que, bajo diferentes formas, ya sea en España o en países afectados, ha tenido contacto con la lepra. En las primeras ediciones, los participantes eran misioneros, religiosos, etc., y los que hoy recibimos son dermatólogos, residentes en Dermatología o cooperantes con ánimo de desplazarse a lugares afectados por la enfermedad.

Desde el 1 de julio de 1944, nuestra publicación científica *Fontilles, revista de leprología* ha sido testigo y portadora de todas las iniciativas sanitarias e investigadoras que en el Sanatorio se han desarrollado en la lucha contra la enfermedad. Siempre publicando, además, todos los hechos relevantes que a nivel internacional se recogen en la lucha contra la lepra, como queda reflejado a modo de pequeña muestra en el anexo de este número.

Somos la única revista de leprología en castellano, un hecho que a veces no resulta favorable dado el dominio del inglés en acontecimientos científicos. Se ha pasado por momentos difíciles, pero ha tenido y tiene una gran utilidad en la formación sobre la enfermedad del personal

sanitario español, sin olvidarnos que ha sido y es el punto de comunicación en la formación sobre la lepra con América Latina.

Tras tantos años de trabajo, atención a enfermos, formación e investigación, *Fontilles, revista de Leprología* constituye una de las fuentes que la institución respaldará, por su interés científico, dentro de nuestras armas para luchar contra esta enfermedad.

Ramón Trénor
Presidente de Fontilles

ÚLCERAS CRÓNICAS COMO PRESENTACIÓN INICIAL DE ENFERMEDAD DE HANSEN

Beatriz Di Martino Ortiz¹, Tatiana Moreno², Lourdes Rodríguez², Mirtha Rodríguez Masi³, Oilda Knopfmacher⁴, Lourdes Bolla de Lezcano⁵

¹Profesor asistente de Dermatología. Dermatopatólogo. Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.

²Médico residente de Dermatología. Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.

³Profesor adjunto de Dermatología y Jefe de Sala. Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.

⁴Profesor titular de Dermatología y Jefe de Servicio. Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.

⁵Profesor titular de Dermatología y Jefe de Cátedra. Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.

(Recibido el 20/02/2014; Aceptado para su publicación el 10/03/2014)

RESUMEN

La enfermedad de Hansen, afección infecciosa y crónica causada por *Mycobacterium leprae*, presenta diferentes formas de presentación y espectro clínico caracterizándose por la afectación de piel y nervios. Patología antigua, endémica en varios países tropicales como el nuestro, presenta varias manifestaciones clínicas que obligan a múltiples diagnósticos diferenciales.

Las úlceras forman parte de la sintomatología de esta enfermedad pudiéndose presentar en forma aguda y crónica dentro de las diversas formas clínicas y en los episodios reaccionales.

Presentamos el caso de una paciente de 67 años, ingresada al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por un cuadro de Hemorragia Digestiva Alta con lesiones ulcerosas de larga data en miembros inferiores como única lesión cutánea.

PALABRAS CLAVES: úlceras, enfermedad de Hansen, lepra lepromatosa.

SUMMARY

Hansen's disease is an infectious and chronic pathology caused by *Mycobacterium leprae*, which presents multiple clinical features and is characterized for skin and nerves compromise. Ancient condition, endemic in tropical countries like ours, due to variable clinical presentation it lead us to many differential diagnosis.

Ulcers are part of the spectrum of symptoms of this disease, which can appear as an acute or chronic lesion in every clinical form and in leprosy reactional episodes.

We report the case of a 67 years old female hospitalized for Upper Gastrointestinal Bleeding with long term ulcers in lower limbs as unique skin lesion.

KEYWORDS: ulcers, Hansen's disease, lepromatous leprosy.

Correspondencia a: Dra. Beatriz Di Martino Ortiz. Calle Paraguari 1033 casi Teniente Fariña. C.P.: 1325.

E-mail: beatrizdimartino@gmail.com · Tel y Fax: 59521446991. Asunción-Paraguay.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hansen es una infección granulomatosa crónica, causada por el *Mycobacterium leprae*, un bacilo ácido alcohol resistente con afinidad por piel y nervios que presenta un largo período de incubación con diferentes formas y manifestaciones clínicas.^{1,2}

Existen principalmente dos formas clínicas que se presentan dependiendo de la inmunidad celular del huésped: la tuberculoide (paucibacilar) y la lepromatosa (multibacilar) con formas intermedias conocidas como lepra borderline o dimorfa a su vez con 3 variedades (tuberculoide, borderline y lepromatosa). El contagio de la enfermedad de Hansen se lleva a cabo a través de la convivencia con enfermos de las formas multibacilares. Se realiza principalmente a través de la mucosa nasal y no se descarta que pueda realizarse además a través de úlceras o nódulos abiertos de pacientes que no han recibido aún tratamiento.^{3,4,5}

El diagnóstico de la mayoría de los casos se realiza por la presentación de lesiones clásicas tales como máculas hipopigmentadas, anestesia, placas eritematosas y nervios engrosados. Existen formas de presentación poco comunes que obligan a varios diagnósticos diferenciales previos, retrasando o pasando por alto el diagnóstico de lepra, en especial en lugares donde es poco habitual la presentación de esta enfermedad.^{1,4}

El diagnóstico tardío, el abandono de tratamiento, factores socioeconómicos, el estigma y pre-concepto, hacen de esta patología un problema de salud en algunos países como el nuestro.¹

Las principales zonas endémicas son: África, Sudoeste Asiático, Mesoamérica y la parte septentrional de América, siendo los países con mayor endemidad Brasil, India, Tanzania y Congo.^{1,3}

Las úlceras se presentan en forma frecuente como síntoma de la Enfermedad de Hansen, en especial en enfermos de larga data en los que el diagnóstico no se realizó en forma precoz.

CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años, diabética en tratamiento con antidiabéticos orales, consumidora crónica de AINES por osteoartritis.

Ingresó al Servicio de Urgencias de nuestro Hospital por hematemesis de 2 horas de evolución. Se realizó el diagnóstico de Hemorragia Digestiva Alta por úlceras gástricas.

Al examen físico dermatológico presentaba palidez generalizada de piel y mucosas, úlceras de bordes regulares, límites netos centro fibrinoso y áreas necróticas, en número de 2 en 1/3 inferior de miembros inferiores. La paciente refirió que dichas úlceras presentaban 3 años de evolución, habiendo realizado tratamientos varios sin mejoría con el diagnóstico de úlceras varicosas (Figuras 1 y 2).



Figuras 1 y 2. Clínica. Úlceras de bordes regulares, límites netos centro fibrinoso y áreas necróticas, en número de 2 en 1/3 inferior de miembros inferiores.

MÉTODOS AUXILIARES

Ecografía Doppler de Miembros Inferiores: sin datos de Insuficiencia Venosa.

Baciloscopia: BAAR 4+.

Hemograma: Hemoglobina: 10.4 g/dl, Hematocrito: 29.4%, Glóbulos Blancos: 8200 células/mm³ (Neutrófilos: 68%, Linfocitos: 23%, Monocitos: 6%, Eosinófilos: 3%, Plaquetas: 320.000 células/mm³ Urea: 34 mg%, Creatinina: 0,9 mg%.

Perfil reumatológico: ANA, Anti DNA: negativos. C3- C4: en rango.

HISTOPATOLOGÍA

Eritema nodoso reaccional. Ziehl-Neelsen para BAAR 5+ (Figuras 3 y 4).

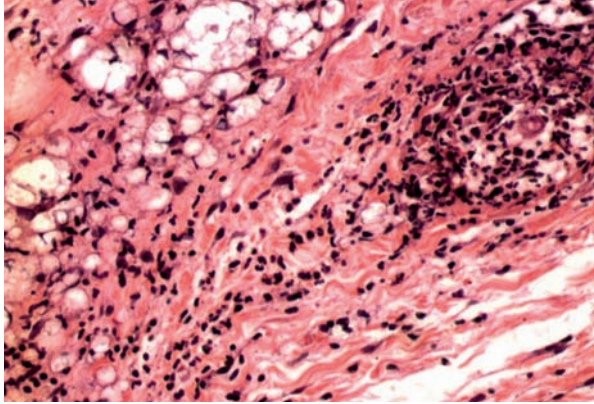


Figura 3. Histopatología. Eritema nodoso lepromatoso reaccional, observándose neutrófilos sobrepuestos al infiltrado inflamatorio crónico macrófago espumoso habitual de la LL.

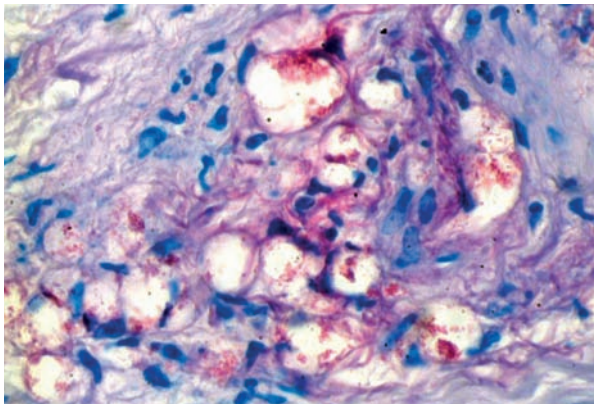


Figura 4. Histopatología. Coloración de Ziehl- Neelsen para BAAR 5+ (bacilos fragmentados).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Sin otra afectación cutánea se realizó el diagnóstico de Eritema nodoso reaccional lepromatoso. Se indicó inicio de esquema multibacilar de la OMS y cuidados de las lesiones ulcerosas que no recibió debido a que la paciente falleció por complicaciones de la Hemorragia Digestiva Alta.

COMENTARIOS

Dada la afinidad que presenta el *Mycobacterium leprae* sobre la piel, nervios y mucosas, el mecanismo para la formación de úlceras puede deberse a factores inmunológicos, vasculares y neurotróficos.

Las ulceraciones se pueden observar en especial en la lepra lepromatosa avanzada con neuropatías periféricas y en la forma tuberculoide con intenso daño neural. La enfermedad de Hansen en todas las formas clínicas presenta un componente de afectación neurológica que, en gran medida, marcará el pronóstico funcional del enfermo.^{3,4,5,6,7}

Las úlceras de carácter agudo se pueden deber a la ulceración de una placa con intensa infiltración, a la de un leproma o de una lesión de eritema nodoso en reacciones lepromatosas tipo 2. Las úlceras crónicas son neuropáticas por afectación de la sensibilidad superficial ubicadas preferentemente en tercio medio e inferior de piernas y en codos y dorso de manos. En miembros superiores se presentan en general posterior a quemaduras térmicas.^{3,4,5,8}

En la forma lepromatosa difusa se presenta el fenómeno de Lucio el cual se trata de una vasculitis severa con trombosis de vasos superficiales y profundos, caracterizado por la aparición de máculas eritematovioláceas irregulares que evolucionan a escaras y úlceras.^{4,5}

El mal perforante plantar es una úlcera multifactorial que aparece como consecuencia de las lesiones neurológicas, traumatismos repetidos, alteraciones vasculares y de la piel, sobre las zonas plantares de mayor presión, como la base de la primera articulación metatarsal, el antepie, la parte lateral de la planta y el talón. De forma excepcional, existen otra serie de factores menos frecuentes que favorecen la presencia de úlceras plantares como las características anatómicas individuales de cada pie, el uso de calzado inapropiado y otras sobreinfecciones añadidas.^{4,5}

Las úlceras mucosas son menos frecuentes y pueden aparecer en la mucosa nasal llegando incluso a la perforación del tabique y en la mucosa bucal con preferencia en la zona palatina.^{3,9}

El diagnóstico diferencial de las úlceras debe realizarse con leishmaniasis, micosis profundas, tuberculosis, vasculitis, pioderma gangrenoso, carcinoma espinocelular, traumatismos, insuficiencias vasculares, entre otros. El diagnóstico se basa fundamentalmente en el estudio histopatológico de las lesiones cutáneas y en la baciloscopia.^{3,10}

En conclusión, las lesiones ulcerosas en el contexto de la Enfermedad de Hansen pueden observarse en las distintas formas clínicas, en general en cuadros de larga data, pero raramente como única y primera manifestación.

Estas lesiones dependiendo de sus características morfológicas, nos obligan a varios diagnósticos diferenciales dentro de los cuales debemos de incluir a la Lepra, en especial cuando nos enfrentamos a una úlcera de difícil curación. Es importante tener en cuenta a la enfermedad de Hansen como un factor etiológico probable de lesiones ulcerosas de manera a poder realizar un diagnóstico y tratamiento adecuados, para así prevenir secuelas funcionales en los pacientes y además la diseminación de ésta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Guzzo F, Cipriani MA, Tiraboshi N. Úlceras cutáneas na hanseníase: perfil clínico epidemiológico dos pacientes. *An Bras Dermatol.* 2007; 82(5): 433-7.
2. Concha M, Cossio L, Salazar I, Fich F, Pérez C, González S. Enfermedad de Hansen: revisión a propósito de un caso. *Rev Chil Infect* 2008; 25(1): 64-69.
3. Michelena M, Luna A, Fleming C, Arena G, Maradeo R, Ottino A et al. Úlcera en Miembro Superior Derecho. *Arch. Argent. Dermatol.* 2012; 62(2): 71-73.
4. Terencio de las Aguas J. Ulceraciones en la lepra. Tratamiento. *Leprología* 2001; 4(4): 248-256.
5. Gómez J, Moll-Cervera F. Úlceras neuropáticas en enfermos de lepra. *Piel.* 2013; 28 (5):284-93.
6. Tayshetye P, Pai V, Khanolkar S, RathodV, Ganapati R. Interesting and unusual clinical presentations in leprosy at a referral center. *Indian DermatolOnline J.* 2013; 4(4): 273-278.
7. Kesav P, Vishnu VY, Prabhakar S. Non-Trophic Cutaneous Ulcers in Lepromatous Leprosy. *Am J Trop Med Hyg.* 2013; 89(6): 1038-103.
8. Pulido-Pérez A, Mendoza-Cembranos MD, Avilés-Izquierdo JA, Suárez-Fernández R. Eritema nudoso leproso y reacción de reversión en 2 casos de lepra importada. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104 (10):915-919.
9. Chimenos-Küstner E, Pascual-Cruz M, Piñol-Dansis C, Viñals-Iglesias H, Rodríguez de Rivera-Campillo ME, López-López J. Lepromatous leprosy: A review and case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(2):474-9.
10. Ferran-Farrés M, Toll-Albelló A, Pujol Vallverdú RM. Diagnóstico diferencial de úlceras infecciosas en pacientes procedentes de países tropicales y subtropicales. *Piel* 2005; 20 (8): 396-404.

PREVALENCIA DE ALTERACIONES UNGUEALES EN PACIENTES CON LEPROA EN EL INSTITUTO DERMATOLÓGICO DE JALISCO "DR. JOSÉ BARBA RUBIO"

Yuen-Pérez Ricardo,¹ Mayorga-Rodríguez Jorge²

¹ Dermatólogo, egresado del IDJ.

² M. en C. Jefe del Centro de Referencia en Micología (CEREMI), del IDJ

Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio" (IDJ)
Av. Federalismo Nte. 3102, Atemajac, Zapopan, Jalisco, México
C.P. 45190 Tel. 0052 (33) 30304535

(Recibido el 10/04/2014; Aceptado para su publicación 06/05/2014)

RESUMEN

La enfermedad de Hansen es una entidad infecciosa crónica, afecta principalmente piel y nervios periféricos. Algunos cambios ungueales tienen relación directa con afecciones secundarias a neuropatía y por ende a trauma, aunque también el déficit vascular y las infecciones son causa de las alteraciones ungueales. Se realizó un estudio transversal del 1 de septiembre al 31 de diciembre de 2013, incluyendo 24 pacientes con lepra, diagnosticados por los criterios: clínico, bacilosκόpico e histopatológico, mayores de 18 años. Se evaluaron el tipo y número de alteraciones ungueales de pies y manos, describiendo además las variables de género, edad, tiempo de evolución, tipo de lepra y topografía.

La prevalencia de las alteraciones ungueales en pacientes con lepra en el Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio" fue del 92%. Se encontraron 19 alteraciones, predominando el engrosamiento ungueal en 16/24 (67%), seguido de estrías longitudinales en 13/24 pacientes (54%). Es importante destacar que los pacientes con lepra lepromatosa presentaron más alteraciones ungueales y en estos las estrías longitudinales fue el cambio más observado.

PALABRAS CLAVE: Lepra, uñas, onicodistrofía.

SUMMARY

Hansen's disease is an infectious disease, which affects skin and peripheral nerves principally. Some nail changes have direct relationship with secondary neuropathy and therefore with trauma, even than vascular deficit and infections are also cause of nail dystrophy.

A transversal study were make during September 1st to December 31st 2013, including 24 patients with diagnosis of leprosy according to clinical, bacilloscopic and histopathology criteria in 18yo and older, hands and foot nail dystrophy were evaluated describing gender, age, time of evolution before diagnosis, leprosy pole, topography and number of nail dystrophies.

Prevalence of nail dystrophies in leprosy patients at Instituto Dermatologico de Jalisco "Dr. Jose Barba Rubio" was 92%. We found 19 dystrophies, mostly nail thickening in 16/24 (67%), followed by longitudinal striations in 13/24 patients (54%). It's important to point that patients with lepromatosis leprosy had more nail dysptrophies and in these longitudinal striations were the most observed chage.

KEYWORDS: Leprosy, nails, onicodistophy.

Correspondencia a: Dr. Ricardo Yuen Pérez. E-mail: ricardo_yuen7@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hansen es una enfermedad causada por *Mycobacterium leprae* y *M. lepromatosis*.¹ Ésta es una enfermedad infecciosa crónica que puede llegar a afectar cualquier órgano con una amplia variedad de manifestaciones clínicas, principalmente piel y nervios periféricos.²

A pesar de no ser una infección fatal, esta provoca limitaciones físicas; las uñas son un apartado del cual poco se habla y se conoce en estos pacientes. Estas alteraciones ungueales son mayormente observadas en los pacientes en el polo lepromatoso que en el tuberculoide. Las causas de los desórdenes ungueales en ambos polos es similar, ésta puede estar relacionada a infiltración granulomatosa de la falange distal y a las alteraciones vasculares entre otras causas.^{1,2,3}

La principal diferencia entre las alteraciones ungueales de ambos polos radica en el comienzo de los cambios y la simetría de la distribución. Las alteraciones ungueales aparecen tardíamente en la lepra lepromatosa y el daño es bilateral y simétrico; en contraste los pacientes del polo tuberculoide presentan cambios de manera temprana y de forma unilateral y/o asimétrica.^{2,4}

Los cambios pueden ser provocados como consecuencia de la neuropatía principalmente, pero también existen otras causas como el trauma repetitivo, el déficit vascular y las infecciones.^{1,2,4}

Muchas de las manifestaciones de la lepra ya han sido estudiadas pero sólo en pocas ocasiones se le ha dado la importancia a la afectación de las uñas, siendo mencionados únicamente pequeños apartados de la literatura a pesar de afectar del 65% al 75% de los pacientes con lepra.^{1,5}

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y observacional en pacientes del Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio".

Se incluyeron todos los pacientes con lepra (diagnosticados por clínica, baciloscopía e histopatología), que acudieron a consulta en el periodo del 1 de septiembre al 31 de diciembre de 2013, mayores de 18 años, cualquier género y que aceptarán participar bajo consentimiento informado.

Para el análisis de datos se utilizó estadística descriptiva (frecuencias expresadas en proporciones) y medidas de tendencia central como la media y mediana.

RESULTADOS

Durante el periodo del 1 de septiembre al 31 de diciembre del 2013. Se incluyeron 24 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Dentro de los datos epidemiológicos encontramos: el género que predominó fue el masculino en 13/24 pacientes (54%). La evolución de presentar la enfermedad tuvo un rango de 2 meses a 25 años, con una media de 6.1, predominando en 10/24 pacientes (41.7%) menos de un 1

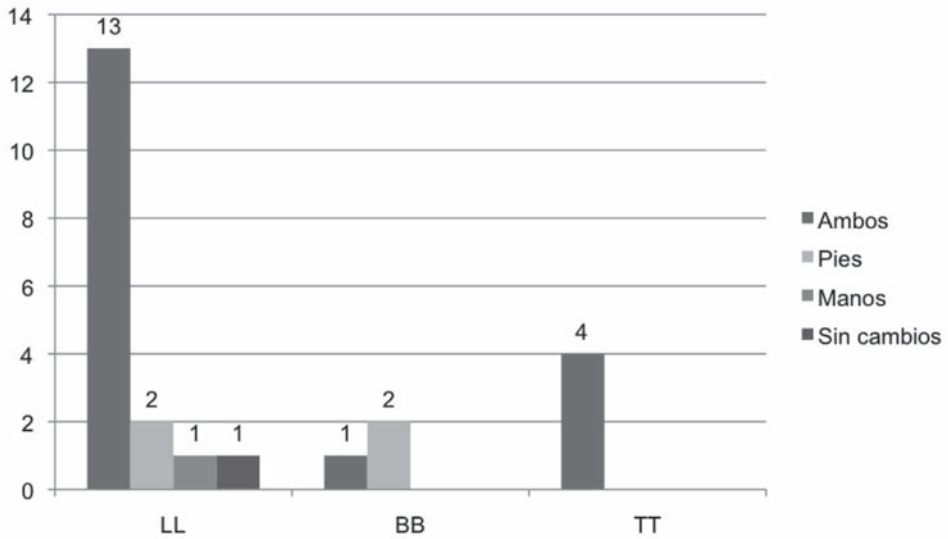
año. La edad de los pacientes presentó un rango de 22 a 84 años con un promedio de 61.3 ± 62 años, el grupo más observado fue el comprendido entre los 71 a 80 años en 11/24 pacientes (45.9%). En cuanto al tipo de lepra, los pacientes con lepra lepromatosa (LL) predominaron en 17/24 pacientes (70.9%). (Tabla 1)

Tabla 1. Datos sociodemográficos

N= 24

Variable		No. pacientes	%	Observaciones
Género	Masculino	13	54	
	Femenino	11	46	
Evolución en años	< 1	10	41.7	Rango 2 meses a 25 años Media 6.1 años
	1 a 3	6	25	
	4 a 6	6	25	
	7a 107 a 107 a 10	0	0	
	>10	2	8.3	
Edad en años	21 a 30	3	12.5	Rango 22 a 84 años. Promedio 61.3 ± 62 años
	31 a 40	3	12.5	
	41 a 50	0	0	
	51 a 60	1	4.1	
	61 a 70	5	20.9	
	71 a 80	11	45.9	
	81 a 90	1	4.1	
Tipo de Lepra	LL	17	70.9	
	BB	3	12.5	
	TT	4	16.6	

En cuanto a la topografía ungueal, encontramos que las uñas de pies se afectaron en 4/24 pacientes (16.6%), en uñas de manos 1 paciente (4.2%), ambas topografías 18/24 (75%) y 1 paciente no presentó cambios ungueales (4.2%). Al relacionar el tipo clínico de lepra con la topografía ungueal, observamos para los pacientes con LL, afección en 2 pacientes en uñas de pies, 1 en uñas de manos y 13 ambas topografías; en los pacientes BB, 2 presentaron alteraciones en uñas de pies y 1 en ambas y en los TT en 4 pacientes se afectaron ambas topografías (uñas de pies y manos), (Gráfica 1).



Gráfica 1. Topografía ungueal en pacientes con Lepra N= 24

Se encontraron 19 alteraciones ungueales, predominando el engrosamiento ungueal en 16/24 pacientes (67%) (12 LL, 2 BB Y 2 TT) (Figura 1), seguido de las estrías longitudinales en 13/24 pacientes (54%) (11 LL, 1 BB y 1 TT). Otros hallazgos fueron la acro-osteolisis (7 LL y 2 BB) y melanoniquia (7 LL y BB 2) con 9/24 casos (38%) respectivamente (Figura 2); se observó la onicolisis en 7 pacientes (29%) (5 LL y 2 TT); con 5 casos (21%) tenemos la atrofia (3 LL y 2 TT); con 4 casos (17%) la leuconiquia (2 LL, 1 BB y 1 TT) y la lúnula difusa o macrolúnula (4 LL) respectivamente; con 3 (13%) encontramos a la anoniquia (2 LL y 1 TT), hapaloniquia (2 LL y 1 TT) y la onicogri-fosis (3 LL) en cada uno respectivamente; con 2 (8%) adelgazamiento (1 LL y 1 TT), hematoma subungueal (1 LL y 1 BB), líneas de Beau (1 LL y 1 TT) y palidez (2 LL) respectivamente; con 1 (4%) la braquioniquia (1 TT), onicorrexis (1 BB) y pterigión (1 BB). (Gráfica 2)

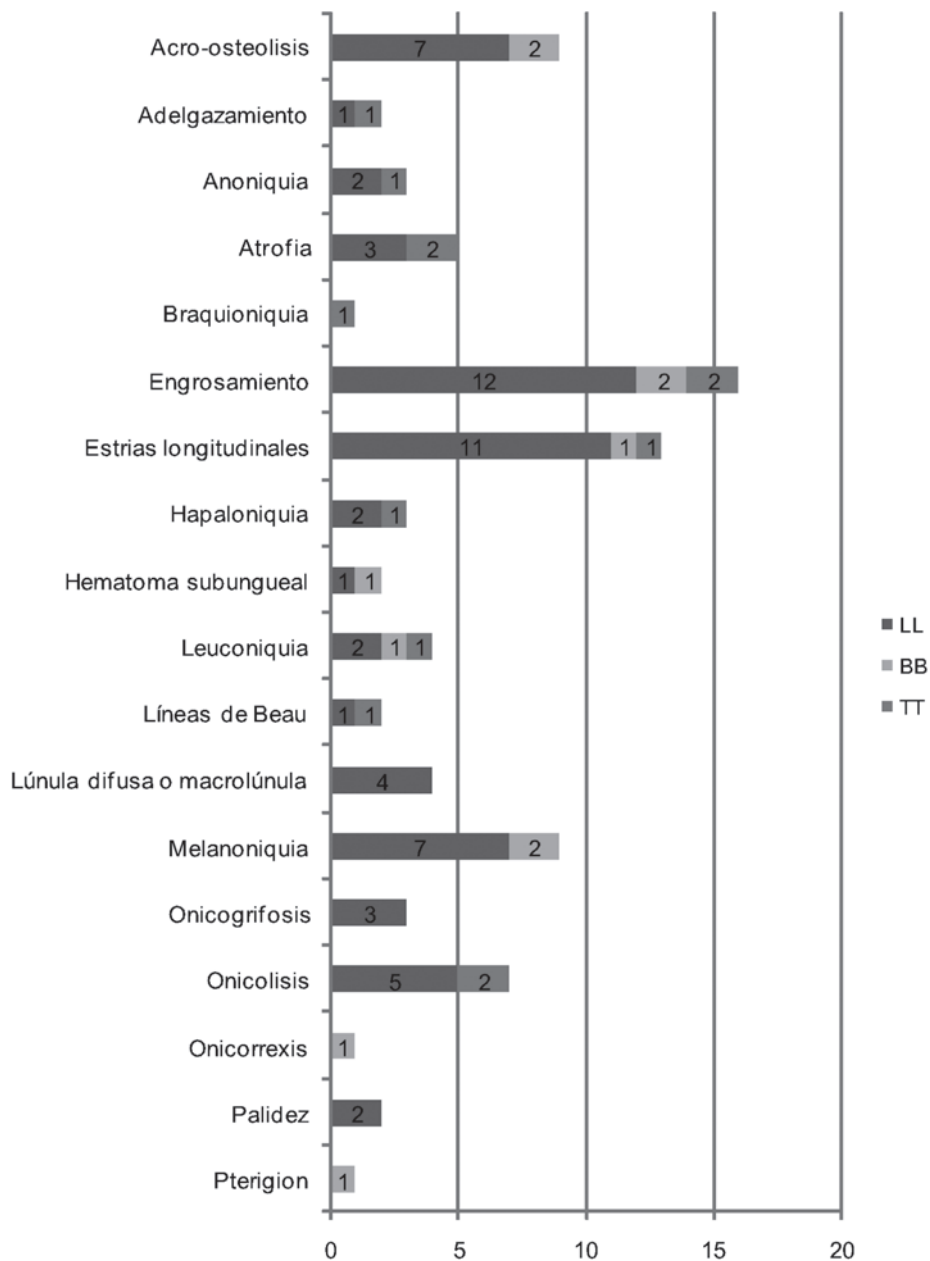
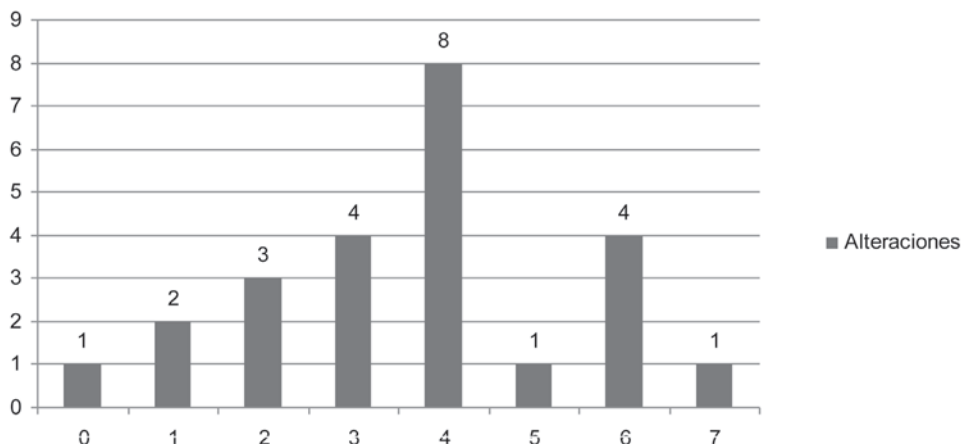


Gráfico 2. Alteraciones ungueales en 24 pacientes con Hansen

En cuanto al número de alteraciones ungueales por paciente, se presentó en 8/24 (33.3%) 4 alteraciones, en 4/24 (16.6%) se observaron 6 alteraciones y cabe señalar que en 1/24 (4.1%) se encontraron 7 alteraciones, (Gráfico 3).



Gráfica 3. Alteraciones ungueales por paciente

DISCUSIÓN

Con respecto al género masculino que predominó en nuestro estudio, queremos comentar que de los artículos revisados, con respecto a las alteraciones ungueales en los pacientes con lepra, no hacen referencia a esta variable.

Darouti y cols.⁵, reportan para el grupo de pacientes con lepra y alteraciones ungueales una promedio de 15 a 78 años, este dato etario es similar al nuestro que va de 22 a 84 años, mientras que Kaur y cols.², su grupo de estudio osciló entre los 20 a 50 años.

Los cambios ungueales en los pacientes con lepra, es probable tengan relación al tiempo del diagnóstico clínico de la enfermedad, si es temprano, deberían existir menores cambios.⁶ Sin embargo no existe referencia sobre la relación del tiempo de evolución y este hallazgo clínico que precise estos cambios. Nosotros al hacer este análisis encontramos un rango de 2 meses hasta 25 años de evolución, con una media de 6.1 años, lo que representa el tiempo en que los pacientes ya sea que acudan a consulta o el retraso en el diagnóstico correcto de la enfermedad de Hansen.

Kaur y cols.², en la India estudiaron 300 pacientes con lepra y alteraciones ungueales, 150 paucibacilares y 150 multibacilares, sin especificar la clasificación que nosotros utilizamos de Ridley & Jopling; en contraste, al comparar el estudio de Darouti y cols.⁵, en Egipto, en 115 pacientes, reportan en relación al tipo clínico de lepra y alteraciones ungueales, una frecuencia en los pacientes con LL en 23/115 (20%) vs 17/24 (71%) en el nuestro; en los tipo T 10/115 (8.6%) vs en 4/24 (17%); en los BB nosotros encontramos 3/24 pacientes (12%) vs el estudio de Darouti y cols., donde no encontró este tipo clínico, sin embargo mencionan el BL y BT que no observamos en nuestro estudio.

Al relacionar el tipo clínico de lepra y la topografía afectada en las uñas, observamos que los cambios ungueales se presentaron con más frecuencia en ambas topografías (uñas de manos

y pies), excepto en los pacientes BB donde predominó la afección en las uñas de pies. Al igual que en el trabajo de Kaur y colaboradores, donde describen para ambas topografías un 68% (pacientes multibacilares).²

El número de uñas afectadas por topografía fue en promedio para los pacientes con LL de 3.6 uñas por pie y/o mano. Los pacientes TT presentaron alteración de todas sus uñas para ambas topografías y para los BB se afectaron 1.1 de las uñas por pie y 0.6 por mano. En comparación al estudio de Kaur y colaboradores, ellos describen una afección de 5.5/10 uñas afectadas (pacientes multibacilares) en ambas topografías y para los paucibacilares una alteración de 3.2/10 en uñas de manos y de 3/10 en las de los pies.²

La prevalencia de las alteraciones ungueales en pacientes con lepra en el Instituto Dermatológico de Jalisco "*Dr. José Barba Rubio*" fue del 92%, a diferencia de los estudios previos como el de Darouti y cols.⁵, en Egipto que reportan un 75% y el de Patki y cols.⁷, que mencionan un 64%.

Las alteraciones ungueales en los pacientes con lepra tienen relación con varios eventos que van desde traumatismos repetidos, neuropatía, alteraciones vasculares, infecciones o los efectos adversos de los fármacos utilizados.^{1,8,9,10,11,12} Dentro de las encontradas en nuestro estudio, predominó el engrosamiento en 16/24 pacientes (66%), al igual que el trabajo de Kaurt y cols.², donde también describen este cambio como el más frecuente en uñas de pies y manos. Por el contrario, Darouti y cols.⁵, observaron más a las estrías longitudinales tanto en los pacientes paucibacilares (63%) y en los multibacilares (46%). Esta alteración nosotros la detectamos en un 54%, seguido por la acro-osteolisis y la melanoniquia en 38%.

Al describir el tipo clínico y la alteración ungueal, los pacientes con lepra lepromatosa mostraron cambios por estrías longitudinales un 65%, engrosamiento 47%, acro-osteolisis y melanoniquia 41% respectivamente. En los pacientes con lepra tuberculoide las manifestaciones principales fueron: atrofia, engrosamiento y onicolisis con el 50% cada una. En el grupo borderline borderline la acro-osteolisis y la melanoniquia se presentaron en 67% de los pacientes.

En otros estudios similares al nuestro reportan, en las alteraciones hoyuelos, uñas ectópicas, uñas en raqueta y uñas de Terry^{1,2,5,13}, cambios que nosotros no observamos, es probable que se deba al tamaño de la muestra, por lo cual recomendamos ampliar la población en futuros trabajos.

Este trabajo representa el primer estudio de alteraciones ungueales en nuestro país. Existen estudios similares en Egipto⁵ y la India² con una población más grande pero se limitan a describir algunos hallazgos ungueales y no presentan todas las variables que describimos.

Sería interesante en futuras investigaciones realizar estudios complementarios como biopsia ungueal y/o exámenes micológicos para confirmar algunas patologías en este anexo cutáneo.

FIGURAS



Figura 1. Engrosamiento y melanoniquia ungueal de pies.



Figura 2. Acro-osteolisis, melanoniquia y engrosamiento ungueal de manos

REFERENCIAS

1. Belichon RI, Ramos RJM, Reyes RF. Nail Involvement in Leprosy. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:276-284.
2. Kaur I, Chakrabarti A, Dogra S, Rai R, Kumar B. Nail involvement in leprosy: A study of 300 patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2003; 71:320-327.
3. Rodríguez O. La lucha contra la lepra en México. *Rev Fac Med UNAM* 2003; 46:3.
4. Lockwood DNJ. Leprosy. In: Burns DA, Breathnach SM, Cox NH, Griffiths CEM, editors. *Rook's textbook of dermatology* 7th ed. Oxford Blackwell Publishing; 2004. p. 29.1-29.21.
5. Darouti MA, Hussein S, Al Tahlawy SR, Al Fangary M, Mashaly HM, Nabarawy E, *et al.* Clinical study of nail changes in leprosy and comparison with nail changes in diabetic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:290-295.
6. Organización Mundial de la Salud. Situación de la lepra en las Américas. Nota descriptiva N°101. 2010.
7. Patki AH. Pterygium inversum unguis in a patient with leprosy. *Arch Dermatol* 1990;126:1110.
8. WHO. Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy (plan period: 2011–2015). New Delhi: World Health Organization Regional Office for South-East Asia, 2008.
9. Global leprosy situation. *Wkly Epidemiol Rec* 2005;80:289-295.
10. Senior KS, Chemoprophylaxis, and leprosy control. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:10.
11. Patki AH, Mehta JM. Dapsone-induced erythroderma with Beau's lines. *Lepr Rev* 1989; 60: 274-277.
12. Cohen PR. Geriatric nail disorders: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:521.
13. Patki AH, Baran R. Significance of nail changes in leprosy: a clinical review of 357 cases. *Semin Dermatol* 1991; 10:77-81.

LOS 100 AÑOS DE TRATAMIENTO DE FONTILLES: 1ª PARTE

M. F. Palencia Catalá*, J. R. Gómez Echevarría** y P. Torres Muñoz***

*Doctora en Farmacia

**Director Médico Lepra, Fontilles

***Jefe Laboratorio, Fontilles

(Recibido el 24/07/2014; Aceptado para su publicación el 06/08/2014)

RESUMEN

Objetivos: Analizar y conocer el trabajo realizado en el Sanatorio, relativo al tratamiento específico, de leprorreacciones y de úlceras en sus diferentes etapas cronológicas. Valorar la influencia de los tratamientos en el Sanatorio de Fontilles y en el pronóstico de los pacientes con lepra atendidos allí durante los 100 años de funcionamiento. Hacer un fondo histórico que recopile los diferentes tratamientos.

Metodología: Fuentes: Revista Fontilles, Trabajos del Sanatorio de Fontilles, Apéndice Sanitario, Revista de Leprología, Lecciones de Leprología 1964 y 1973, Manual actualizado de Leprología 2008 y entrevistas con profesionales sanitarios. Primera etapa: del inicio del Sanatorio hasta la utilización del Promin. Segunda etapa: desde el empleo del Promin hasta las recomendaciones de la OMS de 1982. Tercera etapa: desde las recomendaciones de la OMS de 1982 hasta la actualidad.

Resultados: En la primera etapa los que destacan son los etilésteres de chaulmoogra. En la 2ª etapa son muchos los fármacos ensayados pero destacan las Sulfonas, la Clofazimina y la Rifampicina. Se llega a la negativización en piel en monoterapia con los tres. Se necesita dar tratamiento indefinido con Sulfonas para prevenir recaídas. Mejores resultados en monoterapia con Sulfonas y Clofazimina que Rifampicina. En década de los 70 empiezan las asociaciones de fármacos. Se controlan mejor las leprorreacciones gracias a los corticoides y la talidomida. En tercera etapa ya empiezan a emplear la poliquimioterapia recomendada de la OMS alargando la duración del tratamiento para asegurarse la curación.

Conclusión: En primera etapa no hay cura. En segunda etapa con la monoterapia de sulfonas se llega a la curación de los enfermos y se convierte en enfermedad crónica. Se controlan mejor las leprorreacciones. En tercera etapa se curan los enfermos en menor periodo de tiempo, se tratan las sulfonoresistencias, hay un mejor cumplimiento, menos leprorreacciones, menos efectos secundarios y menos secuelas y no hay recaídas. Hay un descenso gradual de número de ingresos y de residentes debido a la disminución de número de casos nuevos, por mayor número de altas y porque el tratamiento se realiza de forma ambulatoria. Muchos enfermos se quedan en Fontilles, por miedo al rechazo de la sociedad, por las incapacidades que presentan y por no tener familiares.

SUMMARY

Aim: Evaluate the work carried out at the Sanatorio Fontilles concerning the specific treatment of leprosy, leprosy reactions and ulcers during the different periods of time and review the efficacy of the different treatments administered during these 100 years.

Methods: References: Journal Revista Fontilles, Trabajos del Sanatorio de Fontilles, Manual Actualizado de Leprología 2008 and also interviews with medical and paramedical staff members. First Period: From the inauguration of the institution until the use of Promin; Second Period: from the use of Promin until 1982 when multidrug therapy (MDT) is recommended by the World Health Organization and the third and last period from 1982 to actual times.

Results: During the first period the use of chaulmoogra oil is reviewed. During the second period several drugs were administered in monotherapy: dapsone, clofazimine and rifampicin and patients were rendered skin smear negative. The treatment with dapsone was chronic to avoid relapses. In the 70s drug combinations were started and leprosy reactions were controlled by the administration of corticoids and thalidomide. In the last period the WHO recommended MDT is implemented.

Conclusion: During the first period there is no effective cure available but during the second period the patients can be cured with dapsone monotherapy and the disease is considered chronic and leprosy reactions can be more effectively controlled. In the last period the affected individuals can be cured in a shorter period of time with less drug resistance, fewer leprosy reactions and adverse drug effects together with a significant reduction in relapses. The number of resident patients is gradually reduced since the disease can be treated on an outpatient basis. Many patients decide to voluntarily reside in the Sanatorium due to their disabilities or for the fear of social stigma.

Correspondencia a: marifranpc@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad muy antigua de la cual se encuentran indicios alrededor del siglo XVI a. C. En España se conocen datos de su existencia desde el siglo XII.¹

En 1873, Armauer Hansen descubre en Bergen la micobacteria causante de la enfermedad.

A finales del siglo XIX hay diferentes estudios que informan del aumento del número de casos en la Comunidad Valenciana y en la comarca de la Marina Alta. Se reconoce por parte del Ministerio de la Gobernación la situación de la zona y la necesidad de construir un centro para enfermos de lepra. Pero no hay medios económicos para crearlo.²

Ante esta situación de necesidad de la zona, el Padre Carlos Ferrís S.J. y el abogado D. Joaquín Ballester, dos viejos amigos, se embarcan en un proyecto: construir la Colonia-Sanatorio San Francisco de Borja. La idea surge cuando el jesuita Carlos Ferrís Vila se queda en casa de Joaquín Ballester en Tormos. El Padre Ferrís se queda impactado ante la grave situación que vivía un vecino de Joaquín Ballester que tenía lepra, llamado Bautista Perelló. Fue informado de la situación de un gran número de enfermos que había en la comarca y decidieron fundar un albergue donde pudieran ser acogidos los leprosos más pobres y abandonados.²

Se pusieron en contacto con el Dr. Jaime González Castellano, médico de Jávea, y éste les enunció las condiciones higiénicas que debían reunir las leproserías. Su idea era la de colonia sanatorio. Según él, debían estar en sitios elevados sobre el nivel del mar, lejos de poblaciones y de ríos, en zonas resguardadas de los vientos fríos y húmedos, con abundante agua para consumo y baños y con preferencia si eran sulfurosas, la colonia tendría grandes extensiones de tierra donde los enfermos se distraerían cultivándola, separación de los enfermos en pabellones, sobre todo, los del último periodo, y también separación de los sexos.²

El nombre de Colonia-Sanatorio ya indicaba lo que pretendía aquel proyecto.

No querían una leprosería donde sólo se acogiera a los enfermos, sino querían

un sanatorio donde se les pudiera tratar con todos los medios disponibles, y a la vez que fuera una colonia donde los enfermos pudieran trabajar, y donde se pudieran sentir útiles. Esto contribuiría positivamente en su tratamiento.²

El lugar lo encuentran en la Vall de Laguar, en la comarca de la Marina Alta, provincia de Alicante. El día 17 de enero de 1909 se abre la *Colonia-Sanatorio de leprosos de San Francisco de Borja* o también llamada Fontilles, y entran tres religiosas y los ocho primeros enfermos, todos de localidades de la Marina Alta (Benitachell, Benichembla, Murla, Sanet, Laguar, Sagra).²

Fontilles se levanta sobre un valle con abundante agua y de excelente calidad. Su nombre se debe a las numerosas fuentecillas existentes. Estaba resguardado por los vientos del Norte, con lo que el clima era templado; su temperatura era buena gracias al estar completamente abierto hacia el mediodía y estar próximo al mar Mediterráneo. Esto permitía disfrutar del sol de mediodía y tener amplia vista que hacía olvidar a los enfermos la sensación de estar reclusos. Las condiciones de latitud, altura, orientación, y atmósfera contribuían a una extensa huerta. Huerta que servía tanto para obtener alimentos para consumo por parte de los mismos enfermos y para su venta, como para que los pacientes pudieran tener un trabajo digno. Este

trabajo les servía para olvidarse de su enfermedad, estimulaba la moral del enfermo al verse útil para sí y para los suyos, aumentaba el apetito, evitaba depresiones psíquicas, les servía de ejercicio físico, podían obtener dinero para poder mantener a su familia que estaba fuera de Fontilles e incluso tener algún capricho. Según su capacidad para el trabajo y aficiones, elegían oficio, bien cultivando parcelas, jardinería, en la granja, en el establo, zapatería, etc. Tenían un pequeño casino, biblioteca, teatro, practicaban diferentes deportes y tenían red de radiotelefonía, que les proporcionaban noticias y música, todo ello para que sus condiciones de vida fueran iguales o mejores que las que tenían antes de ingresar en Fontilles.³

En el Sanatorio vivían una pequeña comunidad de Jesuitas encargada de la atención religiosa de los enfermos, mientras que las Hermanas Franciscanas se encargaban del cuidado sanitario de los leprosos, de la cocina, lavandería, remiendos de ropa, cuidado del culto religioso, etc. También participaron en las labores del Sanatorio muchos voluntarios que estuvieron al servicio de los enfermos y ayudando en todas las tareas cotidianas del Sanatorio. Había misa todos los días y se rezaba el rosario al anochecer. Había diferentes actos y celebraciones religiosas.²

En el número de casos español, y en la recogida en el Sanatorio de Fontilles a lo largo de la historia, siempre predominaron las formas multibacilares (MB). El 89% de los pacientes ingresados en el centro fue diagnosticado de lepra multibacilar, forma "grave" de la enfermedad. Tan solo un 11% de los pacientes padeció la forma "benigna", la lepra paucibacilar (PB).⁴

Desde su origen, se mantiene la idea de sus fundadores de luchar contra la lepra a todos los niveles, social, médico y científico. Mejoran la calidad de vida de los enfermos mejorando las condiciones de higiene y alimentación, tratan con las medicaciones que tienen a su alcance, se actualizan continuamente de todas las medicaciones novedosas que van saliendo a nivel mundial y de los avances científicos en el campo de la lepra, y por último se convierte en un centro de formación y de investigación sobre la lepra.

Este trabajo se divide en tres etapas bien diferenciadas, dependiendo de los avances en la medicación que marcará el pronóstico del paciente.

En la primera etapa, la medicación básica eran el aceite de chaulmoogra y sus derivados, los etilésteres de chaulmoogra. Fue una etapa muy experimental. Se experimentaban las distintas drogas que iban saliendo que supuestamente eran activas frente a la lepra, según la experiencia de leprólogos reconocidos. También se experimentaron medicaciones utilizadas en la tuberculosis, por pertenecer al grupo de las micobacterias.

Durante las primeras décadas, los enfermos llegaban con la enfermedad muy avanzada. No llegaban con lesiones iniciales, sino con lepromas localizados en rostro, en cejas, pómulos y mentón. Presentaban deformidades en cara, destrucción del tabique nasal, úlceras, parálisis de manos y pies. Se identificaban fácilmente como enfermos y eran foco de contagio. Muchos fallecían al poco de ingresar y la causa era por caquexia leprosa y la insuficiencia renal crónica secundaria a la enfermedad. A pesar de no tener medicación eficaz se irá disminuyendo la mortalidad, gracias a la mejora de las condiciones de higiene y alimentación y menor hacinamiento.⁴

En la segunda etapa, con la aparición del Promín y de otras sulfonas a mitad del siglo XX, se tie-

ne un tratamiento eficaz y la mortalidad seguirá descendiendo. Ahora morirán de fracaso renal y de problemas hepáticos de origen vírico secundarios al uso intravenoso de la medicación. Esta etapa presenta limitaciones con la presencia de sulfonoresistencias. Se debe de mantener la medicación de por vida para prevenir recaídas. La enfermedad se convierte en una enfermedad crónica. Aparecen nuevos fármacos útiles como la Clofazimina y la Rifampicina. También se tiene mejor control de las leproreacciones gracias a los corticoides y la Talidomida. Empieza a descender el número de casos nuevos. Empieza a tratarse la enfermedad de forma ambulatoria al final de ésta época con lo que el número de ingresos desciende. Se dan más altas y se realizan menos ingresos, con lo que desciende el número de enfermos residentes en Fontilles.⁴ Desde el empleo del Promín hasta el empleo de la multiterapia recomendada por la OMS de 1982 constituye la segunda etapa.

En la tercera etapa, que viene marcada por el empleo de la multiterapia recomendada por la OMS en 1982, la lepra se convierte en enfermedad curable, desciende el número de ingresos en Fontilles, quedándose solamente antiguos enfermos ya curados que deciden quedarse en el Sanatorio.⁴

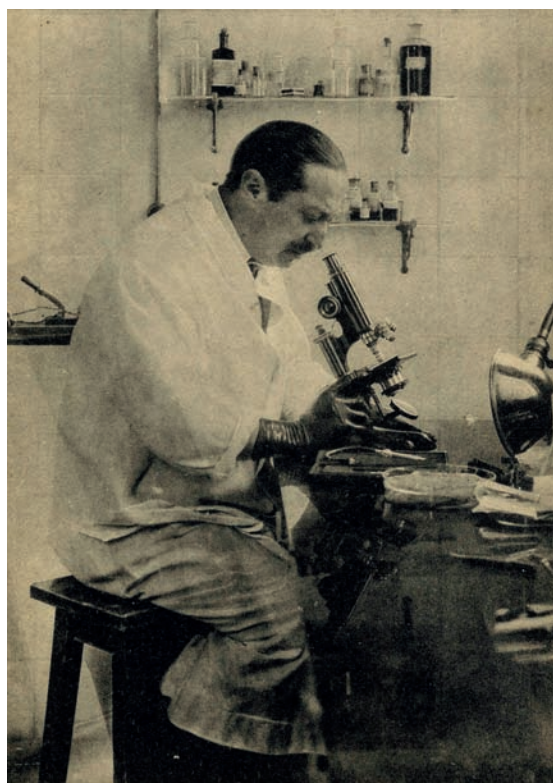
En cuanto a las dos fuentes principales utilizadas son la revista *Fontilles* y la *revista de Leprología*, que sirvieron no sólo para recoger fondos para mantener el Sanatorio, sino también para

informar a la sociedad de todo lo que se hacía en el Sanatorio y recoger los avances sanitarios en el mundo de la lepra.

En un principio, para recoger fondos para la construcción de Fontilles se buscaron donaciones, ayudas de Ayuntamientos y se publicó en 1904 la monografía "Caridad Heroica: Colonia-Sanatorio Nacional de San Francisco de Borja para los pobres leprosos". Ese mismo año se funda un boletín mensual con el nombre de "La Lepra".

En 1910 la revista se llamará Fontilles. Relataba todo lo que se hacía en Fontilles, celebraciones, fiestas, visitas de personalidades importantes en el ámbito científico y político, anécdotas de los enfermos, cómo se distraían, los avances científicos de la lepra y de su tratamiento, etc.²

En 1911 se nombra a Mauro Guillén Comín como director facultativo ho-



Sanatorio de San Francisco de Borja para Leprosos.
Fontilles. (España. Provincia de Alicante).
Serie 3.ª N.º 7. — El Médico-Director en el Laboratorio.

norario del Sanatorio. Se desplazaba unos días al mes a Fontilles, ya que tenía que atender el Dispensario Dermatológico de Valencia donde era Director. Mauro Guillén era el director Médico y el médico de Laguar el subdirector.

En 1917 pasa a ser un sanatorio subvencionado por el Estado. Se mejoran las instalaciones y el jardín, se crea el laboratorio en 1921, se crean nuevas dependencias de baños en 1922, el Dr. Mauro Guillén se desplaza todas las semanas y Pedro Albal visita todos los días el Sanatorio. El real Decreto de 1927 ordena organizar el Instituto de Leprología, destinado a investigar cuanto se relaciona con la etiología, epidemiología, biopatología y tratamiento de la enfermedad. Fontilles es visitado por eminentes leprólogos internacionales.²

En 1923 se construye la muralla que rodea Fontilles, que finaliza 7 años después. Medirá 3 metros de altura y 0,5 metros de ancho. En 1964 se tira su única puerta. El muro sigue existiendo y es el recuerdo del aislamiento obligatorio de aquella época que era la mejor medida profiláctica contra la enfermedad.²

En 1932, se produjo la intervención e incautación de Fontilles y pasa a ser Leprosería Nacional. Entra Pablo Montañés como director médico. Se expulsa de España a la Compañía de Jesús y las Hermanas abandonan el sanatorio.²

Fontilles entra en el periodo de la Guerra Civil con grave situación económica, sin ingresos de los asegurados y sin director.²

En 1942 se publica un Decreto en el que se concede a Fontilles plena autonomía, se suprime el Instituto Leprológico de Fontilles y se constituye el Centro Leprológico de Trillo. En 1943 entra el doctor Contreras Dueñas y como subdirector el doctor Javier Guillén, hijo del doctor Mauro Guillén.²

En 1944, aparece la Revista de Leprología, con periodicidad semestral, que sirvió para difundir las investigaciones y los nuevos avances científicos y terapéuticos en el campo de la lepra tanto de dentro del Sanatorio como de fuera.

A partir de 1948, se empezaron a realizar cursos de formación para médicos y para personal sanitario que sirvieron para el diagnóstico de la enfermedad y la reducción de la lepra en todo el país. Se convierte en centro de formación. Actualmente se siguen realizando y son cursos internacionales.²

A lo largo de su historia, Fontilles ha estado presente en los diferentes Congresos Internacionales, donde ha presentado diferentes comunicaciones.²

En 1953 recibió la Cruz de la Orden Civil de Sanidad.²

En 1968 deja la Dirección Médica el Dr. Felix Contreras Dueñas y le sucede el Dr. José Terencio de las Aguas, que estará hasta 1998. Desde entonces hasta la actualidad ocupa ese cargo el Dr. José Ramón Gomez Echevarría.²

En 1969 Fontilles entra a formar parte de la ELEP que posteriormente, en 1975, pasará a llamarse ILEP (Federación Internacional de Asociaciones contra la Lepra).²

Empieza a realizar proyectos de cooperación. Su primer proyecto fue en 1986 en Harapanahalli

(India), donde estaban las Hermanas Franciscanas de Fontilles. Ha colaborado y sigue haciéndolo en muchos proyectos internacionales por todo el mundo.²

Actualmente, Fontilles es un centro de referencia en España y en el extranjero y siguen recibiendo muestras de posibles casos nuevos para analizar de toda España. En caso de confirmación instauran el tratamiento y se controlan ambulatoriamente los casos.

Los objetivos han sido:

- 1º Objetivo. Analizar y conocer el trabajo realizado en el Sanatorio, relativo al tratamiento específico, de leproreacciones y de úlceras en sus diferentes etapas cronológicas.
- 2º Objetivo. Valorar la influencia de los tratamientos en el Sanatorio de Fontilles y en el pronóstico de los pacientes con lepra atendidos allí durante los 100 años de funcionamiento.
- 3º Objetivo. Hacer un fondo histórico que recopile los diferentes tratamientos dados a lo largo del tiempo en el Sanatorio tras revisión bibliográfica de los documentos hallados en la biblioteca de Fontilles.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO

Análisis descriptivo-retrospectivo, exhaustivo y bibliográfico de la información de los diferentes estudios que se han realizado durante el periodo que abarca la tesis doctoral en el Sanatorio de Fontilles.

POBLACIÓN

Los sujetos tratados en el Sanatorio de Fontilles y cuyos resultados han sido publicados durante el periodo de estudio de la tesis.

PERIODO

Desde su apertura hasta el periodo que abarca la tesis.

ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se realiza con los enfermos de Lepra tratados en el Sanatorio de Fontilles.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Revista *Fontilles*, *Trabajos del Sanatorio de Fontilles*, *Apéndice Sanitario*, *Revista de Leprología*, *Lecciones de Leprología* (1964, 1973), *Manual actualizado de leprología 2008*, entrevistas con profesionales sanitarios que diariamente tienen contacto con los antiguos enfermos de lepra.

DESCRIPCIÓN DE LAS ETAPAS

1º Etapa. Abarca desde el inicio del Sanatorio hasta la utilización de la primera droga útil que se realiza con el Promín.

2º Etapa. Abarca desde el empleo del Promín hasta las recomendaciones de la OMS de 1982. Se tenía que dar las sulfonas de forma continua porque la suspensión de ésta provocaba recaídas. Se trata como enfermedad crónica. Se emplean a partir de 1970 asociaciones con los fármacos que habían sido útiles en monoterapia como la DDS, la Clofazimina y la Rifampicina.

3º Etapa. Desde las recomendaciones de la OMS de 1982 hasta la actualidad.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

1º Objetivo: Variables primarias: Medidas higiénicas, medidas de alimentación, medidas ocupacionales, nombre del principio activo, presentación comercial, mecanismo de acción, vía empleada, dosis, posología, duración del tratamiento, actividad, tolerancia, resistencia. Variables secundarias: sexo, tipo de paciente, clasificación de la enfermedad, métodos de diagnóstico.

2º Objetivo: En pronóstico del paciente: las técnicas de diagnóstico enfocadas al tratamiento, aparición de fármacos más eficaces como las sulfonas, Clofazimina, Rifampicina, y posteriormente la Poliquimioterapia recomendada de la OMS de 1982. Mejor control de leproreacciones con los corticoides y la talidomida. Se ha valorado la influencia de los diferentes tratamientos en la negativización del moco nasal y piel. En el Sanatorio: una tabla con número de ingresos por décadas y otra tabla con número de residentes por año. Hay un descenso gradual de número de ingresos y de número de residentes según se consiguen medicaciones más eficaces.

3º Objetivo: Análisis exhaustivo de los tratamientos dados en el Sanatorio de Fontilles y se recopila una tabla con los diferentes fármacos utilizados cada año y el número de pacientes con ese tratamiento por año. Indico con una I el inicio de un determinado tratamiento en el Sanatorio. Con una C que indica que se continúa con el tratamiento y con una T la fecha que dejan de utilizarlo. Está sacada de las memorias anuales publicadas en la revista Fontilles. Es una tabla que va desde 1946-1995. A partir de ese año se dejan de publicar en la revista y el análisis es más sistemático y protocolizado ya que se emplean los diferentes esquemas recomendados por la OMS.

RESULTADOS DEL 1º Y 2º OBJETIVOS

1º ETAPA

Es una etapa investigadora y experimental. La medicación más eficaz, pero no lo suficiente, son los etilésteres de chaulmoogra. Se consiguen detenciones de la enfermedad. El mejor método de prevención y de control de la enfermedad, lo único comprobado eficaz es el aislamiento del enfermo. Se reducen el número de casos nuevos en la Marina Alta. El diagnóstico es cada vez

más precoz. Se intenta controlar la enfermedad y se diagnostica cada vez antes. El enfermo no está tan avanzado y el tratamiento se soporta mejor.

MEDIDAS HIGIÉNICAS, DE ALIMENTACIÓN, OCUPACIONALES

Las primeras medidas que se tomaron y que ayudaron a mejorar la calidad de vida de los enfermos fueron las medidas de higiene y de alimentación. Se evita la propagación de la enfermedad entre sanos y enfermos y el desarrollo de otras infecciones o enfermedades que favorecerían aún más la multiplicación del bacilo de Hansen.³ Durante las primeras épocas sólo con estas medidas se ve un descenso en la mortalidad al año del ingreso y un descenso antes de los 4 años⁴. El hecho de proporcionarles un trabajo también les ayudó a distraerse y a sentirse útiles. Trabajaban en el campo cultivando parcelas, en el jardín, en la granja, en el establo, etc. Eran medidas que contribuyeron positivamente en el enfermo con lo que formaban parte de su tratamiento.³

Se levantaron diferentes edificios con separación completa para sanos y enfermos. Los sanos en los edificios más altos y los enfermos en la explanada del valle.

Había diferentes edificios que permitieron separar a los pacientes en:

- Grupos de observación o ingresos.
- Grupos de Abiertos o infectantes.
- Grupo de no infectantes o cerrados.

En estos dos últimos grupos también se separaron en diferentes plantas, los de diferente aspecto y los de diferente evolución de la enfermedad. Para cada uno de estos grupos se hizo un edificio para cada sexo.³

Había servicios de desinfección, clínicas, laboratorio, farmacia, salas de cura, baños, comedores, cocinas todas perfectamente instaladas y con una buena higiene. Había una farmacia para personal sano y otra para los enfermos, completamente independientes. Se hicieron campañas de desparasitación y desinfección.³

El menú del Sanatorio lo componía la leche que se producía en las vaquerías del sanatorio, los huevos, la manteca, aceites vegetales, carnes, pescados blancos, verduras y frutas, especialmente las más ricas en vitaminas como la naranja y el tomate, que abundaban en esta región. Tenían que predominar las verduras, legumbres y frutas.⁵

Además, a los enfermos con lesiones renales se le daba una alimentación especial. La lepra es una enfermedad infecciosa y se consumen por tanto más vitaminas. Era conveniente dar un mayor aporte de vitaminas A, C y del grupo B. Éstas son beneficiosas para la piel, mucosas, nervios y ojos, lugares donde la enfermedad tiene preferencia.⁶

La Nastina

En la revista de Medicina Valenciana, en un artículo de 1912 de Mauro Guillén, nos dice que había un grupo de enfermos con la Nastina. Describe este remedio según Jeanselme.⁷

Era una grasa bacteriana obtenida de los cultivos del *Streptothrixleproides* que tenía analogía con el bacilo de la lepra. A la combinación de esta grasa con el cloruro de benzoilo, se le dio el nombre de Nastina B. Poseía la propiedad de disgregar la cubierta grasienta de los bacilos acidófilos con lo que se favorecía la bacteriolisis.

Existían tres preparaciones de Nastina B en inyecciones subcutáneas, y se distinguían tres según el grado de concentración de Nastina, siendo la proporción de cloruro de benzoilo la misma. La B0 era para casos más graves o con lesiones oculares y la B2 era la más concentrada y se utilizaba cuando ya había estado bastante tiempo con la B1. Provocaba reblandecimiento y necrosis de los lepromas.

La única contraindicación era si había complicaciones viscerales, especialmente nefritis.

En la segunda Conferencia Internacional de la lepra en Bergen, Deycke presentó sus excelentes resultados con un 94% de éxito. Éste proclamaba la Nastina como remedio específico de la lepra.

Suero de carrasquilla y leprolina

Desconocemos si se utilizó. En la tesis de Perez Dagnino⁸ los nombran como medicamentos que se empleaban en el tratamiento de la lepra, pero no sabemos si se utilizó en Fontilles.

Hidroterapia

Los baños eran muy importantes en las leproserías. No sólo era una medida de limpieza y de aseo, sino también mejoraban las lesiones de la piel disminuyendo su coloración, estimulaba el apetito, producía una eliminación de los bacilos de la piel, calmaba las algias, favorecía la circulación sanguínea y linfática, eliminaban las escamas (los enfermos presentaban piel ictiosiforme y pitiriasis), evitaba el peligro de transmisión. También se pensaba que el calor destruiría la cubierta grasienta del bacilo y los medicamentos podrían acceder mejor al bacilo y destruirlo.

Se recomendaba las aguas termales, las sulfurosas, arsenicales, ferruginosas y sulfatadas.⁶

En Fontilles se ha utilizado el baño como práctica higiénica desde su fundación. Se inaugura un nuevo pabellón de baños en 1922.

Mauro Guillén en la revista Fontilles describe cual iba a ser la utilización de los nuevos baños construidos en el 1922.⁹

Explicaba que el baño debía ser caliente tanto como se pudiese tolerar empezando por 30° y dejando caer el agua. Se irá elevando la temperatura progresivamente. Duración 15 minutos. El factor principal era el baño caliente, pero también podían prescribir el jabón de azufre para enjabonarse en el baño. Los baños alcalinos se utilizaban muy pocas veces, pues la mayor parte de los leprosos eran asténicos cardíacos y no toleraban bien los baños sódicos y potásicos. Se utilizaban baños medicamentosos a base de infusiones aromáticas, astringentes, y antisépticas, entre ellos figuran el llamado Unna "baño de tinta" (sulfato de hierro y tanino) y el de mangle rojo utilizado por el doctor Matías Duque de la Habana, y baños desodorantes

y astringentes (hojas de eucaliptos, corteza de pino) según el caso particular que lo requiera.

También se ha utilizado unciones de aceite de chaulmoogra después del baño cuando se disponía.

Asimismo, se han empleado baños ferruginosos, sulfurosos, etc. El baño de mar, seguido de helioterapia, mejoraba extraordinariamente al leproso. Hecho comprobado en enfermos aislados en sus domicilios.

Mercurio

Se empleaba antes cuando se confundía la lepra con la sífilis. Pareció que curó muchas lesiones gomosas y sífilicas que se habían confundido con lesiones de la lepra. Una vez aclarado el diagnóstico se dejó de utilizar por su ineficacia y su toxicidad sobre todo en el riñón. Localmente se empleó en los lepromas en forma de emplastos, asociados al ictiol, guayacol, etc. En Fontilles no se utilizó, aunque sí el cianuro de mercurio en lesiones oculares sin dar resultado con lo que se abandonó su uso.⁶

Cobre

Se empleó a raíz de su utilización en tuberculosis. El preparado que se utilizó creado por el doctor Koga fue el Cyanocuprol. Éste se empleaba por vía intravenosa, pues el medicamento tenía acción necrótica para los tejidos si se inyectaba en piel o músculos. Después el Instituto Nacional Médico Farmacológico de Roma, preparó dos productos el Cuprocian y la Cuproidasa.

El Cuprocian era un cianuro doble de cobre y potasa, que podía ser empleado por vía endovenosa y en inyecciones subcutáneas e intramusculares, pues no ejercía acción necrosante sobre piel y músculos.

La Cuproidasa era un compuesto lipoide de cobre, yodo y colessterina. Fue preparada de dos maneras, para aplicaciones locales y para inyecciones musculares.

Con éstos dos se ensayó en el Sanatorio en 1925.

Fueron preparados tóxicos para el riñón y también provocaban leprorreacciones, con lo que se desaconsejó su uso.^{6,10}

Bismuto

Éste se utilizó en la sífilis y después en la lepra.

Fue propuesto su empleo por Robineau en la leprosería de Yedjarg, y posteriormente por Greco y Muschetti, en 1924, utilizando el producto bismuto metal (Neotrepol).

Los ensayos que se realizaron en Fontilles (1925) se hicieron con el Mesurol, preparado bismútico de la casa Bayer, en inyección muscular semanal de 3cc.

No presentó acción sobre la lepra y fue peor tolerada que los sífilicos. Daba estomatitis con mucha frecuencia, albuminurias y anemias. Los enfermos lepromatosos ya de por sí presen-

taban frecuentes gingivitis y lesiones en mucosa bucal. Se abandonó por completo su uso.^{6,10}

Otro ensayo que se realizó con el Bismuto fue por el Dr. Mauro Guillén en el año 1929¹¹ mezclado con ésteres de chaulmoogra. Antes el Dr. Lopez Roviroso lo había empleado en Mayo de 1927 en el hospital de San Lázaro de la Habana y en clientela particular.

El procedimiento consistía en:

1º- Administración de inyecciones musculares semanales de ésteres de chaulmoogra o aceite fluidificado de chaulmoogra, alcanforado al 3%, con la adición de un 4 a un 10% de subsalicilato de bismuto.

2º.- Hacer ingerir cápsulas de aceite de chaulmoogra haciéndolas tolerables por varios medios.

3º.- El empleo de enemas con emulsión, rica en aceite de chaulmoogra y perfectamente tolerable.

4º.- Tratamientos auxiliares en primer lugar, la estircnina, que ayudaban a obtener provecho completo del efecto de la medicina principal, el aceite de chaulmoogra.

5º.- Baños, medios higiénicos y alimentación apropiados.

Arsenicales

El arsénico también se utilizó tras su uso en la sífilis.

En Fontilles se utilizaron el Salvarsán (606), Neosalvarsán (914), Salvarsán plata, preparados pentavalentes y el Eparseno de Pomaret, llamado 132 y más tarde los arsenóxidos en los años 40 por Miró Carbonell y Guillén Prats.⁶

Tanto en la tesis de Alfredo Pérez Dagnino de 1915⁸ como la de Rafael Bover Albi de 1913¹² hace referencia de su uso en Fontilles.

El Salvarsán fue utilizado por el Dr. Erlich en la sífilis. Era arsenobenzol. Se creía que el arsénico podía atacar la capa grasa que rodeaba a la bacteria.

Se experimentó el 606 en inyección intravenosa en Fontilles por los Dres. Alapont y Mauro Guillén.¹³ El primer ensayo con esta droga fue el 11 de Diciembre de 1910 con tres enfermos. Antes de iniciar el experimento realizaban un examen previo de fondo de ojo, riñón, corazón y análisis de sangre y de lepromas. Se les inyectaba 0,25 de arsenobenzol, siguiendo la técnica de Schreiber. Mejoraron la respiración, los dolores en articulaciones y las ulceraciones. También mejoró su estado general con un aumento de apetito. Inmediatamente después de la inyección tenían unos efectos que atribuían a la rápida destrucción de la micobacteria. Presentaban escalofríos intensos, seguido de elevación de temperatura (39,9º), sudoraciones, náuseas, dolor de cabeza, diarrea.

Después desaparecían éstos y se observaba la cicatrización de úlceras, aplanamiento de lepromas, mejora de los dolores y del estado general.¹³

Según la revista de Fontilles durante los años 1910, 1911, 1912 Mauro Guillén y el Dr. Alapont empleaban las inyecciones del 606. En 1911 se acompaña el tratamiento con baños de hojas de eucalipto.^{14,15}



Sanatorio de San Francisco de Borja para Leprosos, Fontilles. (España, Provincia de Alicante).
Serie 3.ª N.º 8. — Extrayendo sangre para analizarla.

Según Zurbitu actuaba como tónico eficaz. Los enfermos tratados notaban mejoría, pero no era duradera. El procedimiento se abandonó.¹⁶

El primero que empleó el Eparseno en la lepra fue el Dr. J. Hasson en 1923.¹⁷

El Eparseno era la base amino-arseno-fenol, con 40% de arsénico; estabilizado en medio organo-alcalino y también llamado 132, administrado por vía intramuscular. Se presentaba en ampollas esterilizadas por el calor.¹⁷

El Eparseno lo puso en práctica el Dr. Mauro Guillén en Fontilles en 1923.¹⁷ La experiencia por los Dr. Guillén, Albal, Ribes y otros, tanto en las formas lepromatosas como en las tuberculoides y nerviosas en los enfermos internados es que era ineficaz. Resultaba muy doloroso y altamente tóxico. Se le creaba crisis, reacciones tóxico-alérgicas y que podía con frecuencia dar polineuritis, que ya tenían de por sí los enfermos de lepra. Se sospechó que la mejoría fue porque los pacientes tratados también tenían sífilis y mejoraban por ser medicación específica de ésta.

Sí que siguieron utilizándolo en preparados en dosis pequeñas, se administraban solos o asociados con vitaminas, calcio, estricnina, hierro y cobre por su acción de tónico.

Tenían entonces, según Miró y Prats, utilidad como adyuvante al tratamiento de base de chaulmoogra y derivados, pues con estas medicaciones presentaban astenias y anemias hipocrómicas.⁶

Autoterapia

Fue un procedimiento del Dr. Caride, doctor catedrático de la Universidad de Córdoba en Ar-

gentina. Consistía en la inyección de glóbulos rojos en solución salina débil, recogidos de enfermos con lepra. Creía que así los glóbulos rojos fabricaban elementos defensivos contra los venenos orgánicos o no orgánicos.¹⁸

En el Congreso Ibero- Americano de Ciencias Médicas celebrado en Sevilla en octubre de 1924, el Dr. Mauro Guillén coincidió con Dr. Caride quien le animó a realizar su tratamiento de auto-terapia.¹⁸

Trató a dos leproso de Fontilles, un hombre y una mujer, afectados de lepra mixta o completa. Prepararon ampollas de 10 cc de glóbulos rojos hemolizados en solución salina débil. Los dos enfermos fueron inyectados 10 veces.¹⁸

Las inyecciones siempre fueron seguidas de fiebre, que podía ser alta 39°C y no duraba más de tres horas. Al principio del tratamiento el estado de los enfermos parecía satisfactorio, había un aumento de peso y no tenían ninguna crisis. Los tubérculos parecían menos indurados.¹⁸

Se vio sólo efecto favorable en las leproreacciones.¹⁸

Antimonio

Fueron ensayados en este Sanatorio solamente dos preparados. El Estibenil, en inyección venosa a la dosis de 0,1 gramos dos veces por semana, aumentando hasta 0,3 y 0,45 gramos según tolerancia. También se experimentó el tártaro estibiado al 1%, por vía venosa a la dosis de 10 centigramos por inyección. Ambos preparados de antimonio fueron relegados por su inespecificidad en la lepra y por su acción tóxica, sobre el hígado y el riñón.^{6,19}

Aceites animales y vegetales

En Fontilles, Mauro Guillén administró 42 inyecciones de margampoules durante cerca de dos años sin gran resultado. La Margosera es una planta de la familia de las Meliáceas, *Melia azyradachta* Linn, y el empleo de su aceite en las enfermedades de la piel se remonta al tiempo de los Vedas.⁶

También Guillén, en los años 1924 y 1925, utilizó un preparado con el nombre de Karpotram traído desde Calcuta. Se trató a dos enfermos durante tres meses con ningún resultado satisfactorio. Era un complejo de cobre de los ácidos de la *Carpotroche brasiliensis* Ende.²⁰

Teluro

En 1927, Stanciale investigó el valor terapéutico del teluro en la infección sífilica y posteriormente en la lepra. Éste empleó diversas preparaciones de teluro: el teluro metálico al 10%, en suspensión glucosada al 5%; el biyoduro de teluro en suspensión oleosa al 10% y el yodotelurato de quinina también en suspensión oleosa al 5%. Las inyecciones fueron practicadas por vía muscular, a dosis variables de 1 a 2 cc, cada ocho días, y según la reacción local y general, hasta un total de 10 inyecciones. Obtuvo resultados favorables en los casos de lepra tuberculosa y ulcerosa.²¹

En Fontilles, Mauro Guillén utilizó la teluroterapia en el año 1929²¹ animado por el concepto de aquella época de la acción de los coloides metálicos o metaloterapia, que produciendo elevación térmica, activaban los cambios respiratorios y nutritivos, estimulando la formación de anticuerpos. Lo empleó de la misma forma y dosis que Stanciale, pero tuvo efectos no deseables con lo que lo empleó de otro modo: Teluro de dispersión eléctrica a dosis de 56 miligramos por ampolla, con 0,10 de aceite de chaulmoogra neutralizando su ácido ginocárdico libre con ésteres de alcanfor en aceite de olivas hasta 2 c.c por ampolla. Se toleró bien y los efectos fueron satisfactorios desde las tres primeras inyecciones.²¹ Luego separó el aceite de chaulmoogra y empleó el teluro sólo.²² Las ampollas tenían 3 gr de teluro, 20 gr de alcanfor y 80 gr de aceite de oliva.²² Se toleró bien en el lugar de la inyección, presentaron fiebre, ligera reacción local, adelgazamiento de los enfermos, astenia acentuada, coloración dorada del cabello, color sonrosado de la cara y un olor aliáceo del aliento que aparecía mucho después de los otros efectos secundarios.^{6,23} El tratamiento se abandonó a los 6 o 7 meses de utilizarlo por observar escasos beneficios, no comprobarse acción sobre el bacilo y debilitar a los enfermos.⁶

Sales de oro

En este Sanatorio se ensayó el tiosulfato de oro y potasio, la Sanocrisina, el Trifal y los preparados oleosos, al estilo de Paldrock, es decir, combinados con tratamiento local con nieve carbónica. Abandonándose por su ineficacia. Se siguió utilizándose en Oftalmología, demostrándose su eficacia en las queratitis leprosas que las conseguía regresar o detener.⁶

Yoduro

Danielsen fue el primero que la utilizó.⁶ Según él por la acción del yoduro se producía una destrucción de las células leprosas y se liberaban las bacterias y sus toxinas, recomendando aplicación de otros tratamientos para destruirlos.⁶

Se producía mayor enrojecimiento en lesiones locales, bacilemia, eritema nudoso yódico, fiebre, artralgias, neuritis.⁶ Al tomar las dosis de 50 a 75 centigramos provocaba rinitis y lagrimeo, circunstancia ésta que se aprovechó para la investigación del bacilo en el moco nasal como prueba diagnóstica en enfermos en que la primera búsqueda había sido negativa.⁶

Fidanza, Fernández y Schujman publican un trabajo en 1930 sobre el yoduro, comprueban la eficacia de la medicación tanto con la vía venosa como con la vía oral. Abandonan la vía venosa por las flebitis y endurecimientos que provocaba. Administraban 44 gramos de yoduro potásico por semana. Aconsejaban yoduro potásico por vía bucal, derivados de chaulmoogra (hipnocarpato sódico o ésteres etílicos) por vía muscular dos veces a la semana, después por vía venosa y siempre aumentando las dosis.²⁴

Los doctores Miró Carbonell y Guillén Prats del Sanatorio de Fontilles en la década de 1940 recomendaron la no utilización de esta medicación, porque provocaban intensas leproreacciones en los enfermos. También creían que no servía para el diagnóstico en moco nasal. Estaban convencidos de que si no encontraban bacilos en el examen de la mucosa del tabique nasal, no se encontraban después de la administración del yoduro. Solamente quedaron los

preparados de ésteres asociados al yodo por reforzar su acción y los preparados utilizados en la cura tópica.⁶

Cromaterapia

De todas las anilinas la que más importancia obtuvo a nivel mundial fue el azul de metileno por vía venosa tras los trabajos de Montel en 1934. Dicho método se le llamó método Montel. Montel preconizó (dosificación adoptada por la mayoría) el 1% en agua destilada, esterilizando la solución por tinalización.⁶

Montel afirmó que las lesiones infiltradas no se modificaban antes de los cuatro meses y las más antiguas antes de los nueve, quedando solamente como lesiones visibles restos de antiguos nódulos fibrosos. Su efecto se basaba por su acción directa en las lesiones, liberando toxinas y modificando el sistema retículo endotelial.⁶

La tolerancia fue, generalmente perfecta, no obstante, produjo algún caso grave de crisis cardíaca y otro de pérdida de consciencia. Se demostró una acción tóxica sobre centros respiratorios y cardíaco. Podía dar fiebre, producir impétigo, lesiones foliculares y albuminuria, supuración de ganglios inguinales con fiebre, que cedía a las inyecciones venosas de Lugol (disolución de yodo molecular I₂ y yoduro potásico KI en agua destilada).⁶

Montel, Lepien y Markianos comprobaron en enfermos tratados que producía fragmentaciones del bacilo, perdían ácido resistencia. Los médicos de Fontilles también lo pudieron comprobar en la lepra de las ratas. Otros leprólogos como Fernandez y Schujman negaban acción sobre el bacilo y sobre las lesiones, y comprobaron que provocó intensas leprorreacciones y neuritis en los enfermos.⁶

Últimamente se propuso el tratamiento asociado del azul con el chaulmoogra, porque se reforzaba visiblemente la acción.⁶

Los colorantes que se utilizaban fueron el verde brillante, cristal violeta, azul de triptano, fluoresceína, eosina, violeta de genciana, eritrosina, fuchina, preparados de acridina, uranina, mercurocromo, verde de metilo y fenolsulfonaftaleína. Según Miró los que se mantuvieron más en el tiempo fueron la fluoresceína en el tratamiento de las leprorreacciones y el verde brillante y violeta de metilo se utilizó en la cura local de úlceras.⁶

En Fontilles, se desconoce el uso de azul de metileno en enfermos. Sí que la experimentaron en ratas según Miró.⁶

La Fluoresceína la experimentaron durante un año en Fontilles y el resultado fue poco satisfactorio. Por vía intravenosa, 2, c.c. de la solución al 5%. En el tratamiento de las leprorreacciones no la utilizaron.⁶

Tratamiento biológico-toxoide antidiftérico

El primer trabajo fue por Collier con buenos resultados en leprorreacciones. En Carville (USA), también la emplearon durante un año en 195 lepromatosos entre 6 y 15 meses. Concluyeron que no tenía acción terapéutica beneficiosa en la lepra.

Ensayado por primera vez en España en este sanatorio por el doctor Jaquetti. El Dr. Jaquetti la empleó en 1942 cuando se encontraba en el Instituto Leprológico de Fontilles.²⁵ Trató diez enfermos con leproreacción, utilizando para ello la antitoxina diftérica en una dosis inicial de 1250 U.I., y ascendiendo en inyecciones posteriores a 2000 U.I., dosis que repetía cada siete días, hasta que cesaron los síntomas de la reacción leprosa. Los resultados fueron buena tolerancia tanto a nivel local en zona de inyección como en el estado general del enfermo, ninguna acción en las lesiones cutáneas de los lepromatosos (no se ensayó en las formas tuberculoideas), mejoraron los dolores neurálgicos de las neuritis desde las primeras dosis, no se vieron mejora en los síntomas objetivos como las anestias y analgesias, la fiebre se mantenía en intensidad y duración, la tensión arterial se mantuvo inalterable y no se apreció fragmentación y granulación del bacilo de Hansen que sí que lo apreciaron Collier y Mckean.

Luego, lo utilizó posteriormente el Dr. Contreras durante más de un año, y se recomendó más tarde que no debía utilizarse por su inespecificidad, y en algunos casos, empeoramiento, no comprobando los alentadores resultados de Collier y Oberdoerfer.⁶

La experiencia de Contreras fue similar a otros autores como Wade, Ryrie y Davison. No vio ninguna mejoría en las leproreacciones, tampoco en lesiones lepromatosas ni en infiltraciones de tipo tuberculoide. Sí que vió dos casos de desaparición de bacilos, varios de mejoría manifiesta en trastornos polineuríticos, así como de reducción del engrosamiento del cubital, y sobre todo, con bastante frecuencia, mejoría del estado general, aumentando el apetito y el peso y en bastantes casos la tensión arterial, tan baja en muchos de estos enfermos.²⁵

Tratamiento chaulmoógrico

Historia

El aceite de chaulmoogra fue descubierto hace unos 2.500 años, y según nos cuenta Fletcher, su historia fue la siguiente: El Rey Rama de Benarés, al enfermar de lepra, se adentró en la selva y se curó comiendo semillas del árbol Kalavatti, nombre que daban los birmanos y Siameses al *Taraktogenus Kurzii*, que fue descubierto por Kurz, y descrito por King en 1890 con la anterior denominación.²⁶

En la Farmacopea china de 1509 aparece con el nombre "Ta Feng Tsu" que significa semilla de la gran enfermedad.²⁶

Mitsuda refiere que en el Japón se conoce esta medicación desde hace cuatro siglos, de donde pasó a Egipto, y posteriormente, a Europa.²⁶

Todas las plantas suministradoras del aceite de chaulmoogra pertenecen a la familia de las Flacourtiáceas y todas pertenecen al género de las bixáceas. Sus variedades botánicas son innumerables pero las más apropiadas son:⁶

- *TaraktogenusKurzii*, de la India
- *Hydnocarpus*, en todas sus variedades, de la Indochina, (las más apropiadas eran el *Hidnocarpus wightiana*, *Hidnocarpus antehelmíntica*).

- *Carpotroche brasilensis*, en América del Sur.
- *Calancoba echinata* en África.
- *Calancoba Welwitschii* Gilg. (Guinea)

En principio, se creyó que el aceite de chaulmoogra se debía extraer únicamente del *Taraktógenos*, pero más tarde se comprobó que el aceite extraído de las semillas de las otras plantas era tan aprovechable para el tratamiento de la lepra, siempre que cumpliera las dos condiciones imprescindibles de frescura de las semillas y perfecta elaboración, eliminando las impurezas que contenía la corteza de la semilla.⁶

En 1908, Engel continúa los estudios de Powers, y con la importante colaboración de la Casa Bayer, y en ella, Hoffmann y Tabú, prepararon los ésteres etílicos del aceite de chaulmoogra, creando al Antileprol, preparado neutro, incoloro, casi sin olor, que era mucho mejor tolerado y se mostraba particularmente activo en el tratamiento de la lepra. Cuando estalló la guerra obligó a los médicos a interrumpir sus investigaciones. No se generaliza el uso de esta medicación hasta que fue perfectamente ensayada y publicada por McDonald el 20 de agosto de 1920 una memoria referente al tratamiento de los enfermos de Hawái.²⁶

En España, se cree que fue don Mauro Guillén el primero que se ocupó de valorar esta medicación, en su comunicación al II Congreso de Ciencias Médicas, celebrado el año 1924, en Sevilla.^{26,27} Concluye que de todas las medicaciones ensayadas, la mejor fue los etilésteres. El tratamiento que seguían eran los etilésteres como tratamiento de base y empleaban la nieve carbónica para los lepromas. Con ello conseguían la desaparición de síntomas clínicos y de bacilos del moco nasal, es decir, la curación condicional del leproso.²⁷

Vías de administración del aceite de Chaulmoogra

En uncciones generales: Como la aplicación local producía intensas reacciones eritematosas, se asociaba a otros aceites como el de coco, con el nombre de Moogoruco.

En España, el doctor Azúa recomendaba la siguiente forma de aplicación: aceite de chaulmoogra asociado al 1,5% de eufeno, fricción dos noches seguidas y después baño de media hora a 36 ó 37 grados y limpieza con jabón fenicado.⁶

En aplicación local: En forma de emplastos sobre los nódulos y lepromas, bajo la fórmula del profesor Tivierge, en el hospital San Luis: emplasto simple de carbonato de zinc, 60 gr; cera amarilla, 50 gr; aceite chaulmoogra, 150 gr y lanolina, 50 gr. En las pomadas se asociaba normalmente al tumenol, ictiol o resorcina; también se utilizaba el aceite sólo sobre las úlceras.⁶

La aplicación local tenía muchos inconvenientes como el olor desagradable, la dermatitis que producía, la poca absorción, la irritación y la ulceración de muchos lepromas. No eran más eficaces que otros antisépticos en la limpieza de las úlceras, por lo que fue totalmente abandonado.⁶

Por vía oral: Se ha tomado el aceite de chaulmoogra, bien puro o mezclado con infusiones de té o plantas aromáticas (menta, etc); jugo de naranja o limón; unido al ron o vinos olorosos; en

pan ázimo; en sellos, unido a otras sustancias, y en cápsulas queratinizadas. Se administraba empezando por cortas dosis de 5 a 10 gotas antes de cada comida, para habituar al enfermo a tolerar el aceite, llegando a tomar una dosis media de 150 a 200 gotas diarias, preferible en ayunas. También se administraba en sellos con magnesia calcinada. Había periodos de descanso para evitar la intolerancia digestiva, no debiendo suspender la ingestión antes de los 15 ó 20 días.⁶

La administración por vía oral tenía inconvenientes, como era el dar náuseas, vómitos, inapetencia, hiperclorhidria, colitis, estreñimiento.⁶

Por vía rectal: Ésta era una vía alternativa utilizada en caso de no tolerar la vía digestiva. Mauro la nombra en un artículo sobre el tratamiento de Fontilles publicado en noviembre de 1913 en la revista La Medicina Valenciana.²⁸

Quien empezó a utilizar esta vía fue Hallopeau quien administraba en enemas el aceite de chaulmoogra disuelto en leche. Se toleraba bien y se podían administrar hasta 5 gramos al día. Recomendaba preparar una emulsión concentrada de aceite de chaulmoogra con agua de cal, y parte de ésta se administraba disuelta en leche caliente en el enema. Se administraba por la noche al acostarse previo otro de limpieza. En leprosos graves se podía administrar dos lavados al día, 10 gr de aceite de chaulmoogra.

Por vía muscular: El aceite se daba a la dosis de 1 a 5 c.c dos veces por semana y era muy doloroso. Se enquistaba muy fácilmente. Esto se atenuaba mezclándolos a partes iguales con aceite de olivas, alcanforado o guayacolado, añadiéndole anestésicos, creosota, resorcina, éter, cicloformo, etc. Teníamos por ejemplo las fórmulas de Mercado Heiser y otras. Unna empleaba la mezcla con aceite alcanforado. Éstas últimas las utilizaban en Fontilles.



Sanatorio de San Francisco de Borja para Leprosos, Fontilles. (España. Provincia de Alicante).
Serie 1.ª N.º 14. — Practicando inyecciones intra-musculares.

En el artículo de noviembre de 1913 de la revista *La medicina Valenciana* dice Mauro Guillén que estaban utilizando las inyecciones con dos fórmulas distintas en 6 enfermos.²⁸

Aceite de chaulmoogra español y sus etilésteres

Con la Segunda Guerra Mundial, al Sanatorio le era difícil adquirir la medicación adecuada basada en aceites de chaulmoogra o derivados suyos etílicos, procedentes originariamente de la India, elaborados por las naciones en guerra (Alemania), y se pensó en la posibilidad de obtener de Guinea Ecuatorial el material adecuado que pudiera servir de base para una medicación.^{6,29-31} La idea fue del Dr. D. Manuel Such, Director del Instituto Leprológico y fue respaldada por el Patronato y por su Presidente D. Juan Villalonga quien ofreció además la aportación económica para todos los ensayos.²⁹ El estudio lo dirigió el Dr. Salvador Gil Quinzá S. J., Director del Instituto Químico de Sarriá.²⁹ Se iniciaron los trabajos en Octubre de 1941. La base del estudio la constituyó la semilla de la planta "Miami N-gomo" procedente de la Guinea Española, nombre indígena con que se designa a la Calancoba *Welwitschii* Gilg.²⁹

Se obtuvo el aceite, después sus ácidos grasos y con ellos se prepararon jabones y etilésteres.³⁰⁻³² Los ésteres así obtenidos coincidían en sus características físicas y químicas con los de diferentes marcas comerciales extranjeras. Se utilizaron preferentemente por vía oral, intradérmica y muscular con perfecta tolerancia.²⁹⁻³² Como dato curioso era que daba vómitos en todos los enfermos que tomaban después chocolate.⁶ También se prepararon ésteres butílicos del aceite de chaulmoogra de la semilla del Calancoba.

El aceite de chaulmoogra procedente de Guinea Ecuatorial tenía un alto contenido en ácido chaulmoográfico tan alto como el mejor aceite de chaulmoogra. Su composición era: glicéridos de los ácidos chaulmoográfico, hydnocárpico, góricico, oléico, palmítico y de los homólogos inferiores del ácido chaulmoográfico. Sus características físicas y químicas correspondían con las exigidas de las diferentes farmacopeas.³²

El 9 de Abril de 1943 se autoriza por parte de la Dirección General de Sanidad el ensayo de la medicación preparada en Sarriá en enfermos de Fontilles.³² Se hizo un estudio con doce enfermos. A dos de ellos se empezó a tratarles por vía endovenosa, con los diez restantes, se hicieron dos lotes de cinco, uno para ensayar la vía intramuscular y otro la digestiva.³¹

La vía endovenosa se dejó provisionalmente porque hubo en los dos pacientes accidentes graves como crisis aguda de sofocación o disnea respiratoria.³¹

La vía intramuscular tuvo buena tolerancia y que algunos de los enfermos así tratados acusaron evidente mejoría con lo que se aumentó el número de enfermos a tratar. Con las inyecciones de éster etílico creosotado al 2 % no se observó dolor en la zona inyectada. La mayoría de los pacientes llegaron a dosis de 3 c.c., repetida dos veces por semana; algunos toleraban bien la dosis bisemanal de 4 c.c y muy pocos la de 5 c.c. Repetidas estas dosis, son bastantes los que alcanzaron una dosis total de 250 c.c, y superada por algunos, la máxima alcanzada fue de 340 c.c. Se hacía una pausa un poco más larga en verano, solía empezar en junio y terminar a mediados de septiembre.

Se suspendió en caso de leprorreacciones, albuminuria.³¹

La vía digestiva tuvo buena tolerancia. Como ya se venía haciendo con el Antileprol, para aumentar la tolerancia se daba a los enfermos a continuación del preparado de chaulmoogra un cuerpo ácido; al principio, las gotas ácidas del Dr. Anguita, que ayudaban al desdoblamiento del aceite, facilitando su absorción; después se substituyó las gotas por el zumo de naranja, y zumo de limón. La dosis diaria fue de 25 gotas a 40 gotas del éster etílico en 3 a 6 gramos de aceite, en cápsulas. La dosis máxima alcanzada fue de 60 gotas diarias en 10 gramos de aceite en capsulas.³¹

Al año y medio de iniciar el tratamiento con los etilésteres observaron mejorías en el estado general como aumento de peso, elevación de la tensión arterial, reducción de úlceras y otras lesiones, recuperación de la sensibilidad, disminución de los dolores, desaparición de bacilos y se pudo dar algún alta condicional. También se ha disminuido mucho la cura de úlceras.³¹

Según la publicación del año 1945,³¹ había 67 enfermos tratados con regularidad.

Tabla 1. Mejoría de los enfermos tratados en la publicación de 1945.

	Formas mixtas... 16	Lepromatosos... 30	Neurales..... 21
Mejoría de diferente intensidad	5	16	12
Mejorías patentes	0	6	5

La mejoría de diferente intensidad se refiere a la mejora de estado general, aumento de peso, reacción positiva de Mitsuda, desaparición de bacilos, disminución de velocidad de sedimentación. Los enfermos tratados mejoraban en gran proporción los de tipo neural, los lepromatosos lo hacían de forma más rápida y evidente y en menor proporción los que tienen la forma mixta que normalmente eran más avanzados.³¹

Sales sódicas de los ácidos grasos derivados del aceite de chaulmoogra

El ginocardato de sosa era un derivado del aceite de chaulmoogra. Obtenido este aceite por expresión de las semillas del *Gynocardia Odorata*, procedentes de la India, recibía también el nombre de *Oleum ginocardice*. Contenía cierta cantidad de ácido palmítico y otros tres ácidos grasos de los que el llamado ácido ginocárdico se suponía que era el ingrediente activo.³³

Leonard Rogers, profesor de Calcuta, fue el primero en emplearlos. Empleó el sodio Ginocardato y sodio hidnocarpato.^{33,34}

En Fontilles se utilizó el ginocardato e hidnocarpato de sosa al 3% en solución fenicada al 1% por vía venosa. Daba vértigos, crisis congestivas, induraciones venosas y flebitis, por lo que se tuvo que diluirlo al 1% y en algunos casos se utilizó la vía muscular. Por vía oral se utilizó a la dosis de 0,5 a 1 gr diario en píldoras de 25 centigramos con extracto de genciana, con buena tolerancia. Se administraba de la forma recomendada por Rogers que era en las pausas de las inyecciones del aceite. Era menos activo que el aceite.^{6,33,35}

El Alepol se empezó a utilizar en Fontilles en Mayo de 1928 a 26 hombres y 16 mujeres con

diferentes formas clínicas de lepra. Se empezó a utilizar tanto en hombres como en mujeres y en todas las formas clínicas de lepra.^{36,37}

El Alepol se componía de las sales sódicas obtenidas por fraccionamiento del aceite de *Hydnocarpus* en sus ácidos grasos. Lo preparaba la casa Burroughs Wellcome de Londres. Se utilizaron por vía venosa e intramuscular.³⁶

La solución de Alepol no producía ni irritaciones en las venas inyectadas ni induraciones. Se empleaba al 1% inyectada en las venas. Siempre que era posible se inyectaba en vena y si el tratamiento venoso era difícil se hacía intramuscular. También se utilizaba la vía intramuscular una vez a la semana en el resto de enfermos para disminuir el número de punciones en las venas. No se veían ni flemones ni accesos sofocantes tras la inyección. Se vio algún mareo que pasaba enseguida. Como reacción inmediata se veían elevaciones de temperatura pasajeras, seguidas de la aparición de algunos brotes eruptivos discretos que desaparecían en días sin dejar señal.³⁶

En las primeras impresiones de este tratamiento que hacen en la revista Fontilles en Octubre de 1928 son buenas. En los tubérculos antiguos, se nota, primero enrojecimiento, al que sigue el reblandecimiento de los mismos, luego queda una superficie ulcerada de contorno regular y fondo rojizo y granuloso que acaba por cicatrizarse dejando una huella primero rojiza y después se oscurece. Éste proceso no duraba más de tres semanas. El estado general era satisfactorio.³⁶

En Fontilles en el año 1929 utilizaban en épocas de descanso del tratamiento principal, (que consistía en etilésteres de chaulmoogra y el Alepol), los compuestos yódicos (yodisan) y arsenicales (optarson).³⁷

Etilésteres de chaulmoogra

Del aceite de chaulmoogra se prepararon los etilésteres. Los ésteres de aceite de chaulmoogra utilizados entonces en Fontilles fueron los de la casa Bourrugs et Welcome, con el nombre de Moogrol, los de la casa Bayer con el nombre de Antileprol³³, los preparados exclusivamente para Fontilles según procedimiento Dean, por el distinguido químico y farmacéutico de Valencia Dr. Gamir.³³ Más tarde los que se prepararían por Fontilles y otros (Integrum, Hirganol, Chaulmobencil, Chaulmoetil y Chaulmoetil yódico).⁶

Los etilésteres de chaulmoogra por vía oral en cápsulas queratinizadas de 0,5 y 1 gr, aumentando, según tolerancia, hasta llegar, excepcionalmente, en algún caso a 20 y 30 capsulas al día.²⁷ Se toleraba mejor que el aceite. Se utilizaron las cápsulas de Bayer, antileprol. También se daba en gotas y en cucharadas y en algún caso se llegó a dar hasta 20 gramos diarios.⁶

Los etilésteres de chaulmoogra por vía intramuscular se inyectaban con alcanfor, cicloformo, creosota y yodo para hacerlos menos dolorosos, siempre mejor tolerado que el aceite, dosis de 1 a 5 c.c dos o tres veces por semana.⁶ Se utilizaron por ejemplo unas inyecciones de ésteres inyectando aceite gomenolado y antileprol a partes iguales adicionando 2% de cicloformo, que las hacía perfectamente tolerables.

Por vía venosa se utilizó el antileprol. Como dosis se recomendaba una primera inyección de tanteo de 1 c.c continuando después el tratamiento inyectando cada tres días 2 c.c de Antileprol Bayer.¹⁹ Se utilizaban las ampollas de Antileprol sin alcanfor, que eran de 1,5 cc con 0,5 de anileprol²⁷. La acción de las inyecciones intravenosas de Antileprol, parecía ser mucho más rápida que cuando se empleaba el mismo medicamento por vía intramuscular, subcutánea o gástrica.¹⁹ Las lesiones ulcerosas parecían cicatrizar con una rapidez sorprendente y el estado general de los enfermos mejoraba considerablemente en poco tiempo.¹⁹ La inyección se debía inyectar de forma lenta. Un acceso de tos después de la inyección intravenosa, era una indicación de que se había inyectado demasiado rápido.¹⁹ En algunos enfermos se observaba en las horas siguientes a la inyección, una elevación de la temperatura hasta 38° que era pasajera.¹⁹

Por vía intradérmica se hacía punturas cada 5 o 10 milímetros y en cada una se inyectaba de 1 a 2 décimas de c.c. de ésteres de calancoba, preferentemente. Si las lesiones estaban localizadas en la cara, se procuraba ver primero la tolerancia, inyectando antes en otra región. Esta vía intradérmica nunca la empleaban como tratamiento exclusivo de administración chaulmoógrica, sino como complemento a la muscular, intravenosa u oral.⁶ En el Sanatorio se obtuvieron según los doctores Miró Carbonell y Guillén Prats inmejorables beneficios en muchos enfermos con lesiones ulcerosas, haciendo un bloqueo de punturas en todo el borde de las úlceras, a una distancia de 1 a 2 cm.⁶ Los inconvenientes que tenía era que se tenía que practicar muchas inyecciones, el producto no tenía que tener una acidez superior al 3% y se necesitaba mucha colaboración por parte del enfermo.

Según Mauro Guillén los enfermos respondían a la medicación de manera diferente, según la fase de su mal, y los dividía en tres categorías: primera, incipiente; segunda, poco adelantado; y tercera, muy adelantados. Por eso tenía que haber una selección médica rigurosa para garantizar el éxito del tratamiento. Según él, si el tratamiento se continuaba durante largo tiempo con intensidad, era frecuente llegar a la negatividad en bacilos de Hansen en el moco nasal. La desaparición de bacilos y la modificación anatomo- patológica de los tejidos leprosos eran a su entender, las pruebas más demostrativas de los resultados del tratamiento.²⁷

Consideraban que era necesario el internamiento en leproserías modernas para obtener mejor rendimiento.²⁷ Así, podían realizar tratamientos intensivos por distintas vías y controlar las intolerancias y leproreacciones.

Según la experiencia en el Sanatorio los pacientes con el tratamiento mixto con los ésteres por vía oral y por vía intravenosa o intramuscular, se negativizaron bacteriológicamente antes en un mayor número de casos que los que eran tratados exclusivamente por vía intravenosa o intramuscular.⁶

Mauro Guillén da 66 altas provisionales desde 1923 a 1931.³⁸

Tras la utilización del chaulmoogra por el Dr. Guillén también se recoge su utilización por el director Pablo Montañés. (1932-1934).⁵

La pauta de tratamiento seguía siendo con el antileprol. Se realizaban dos inyecciones por semana, intravenosas, de dos a cinco c.c, a lo que podía añadirse el tratamiento oral con cápsulas

hasta tolerancia. Las dosis diarias eran supeditadas a la tolerancia del sujeto. El tratamiento se continuaba lo que se podía, dos, tres, cuatro meses, luego se hacía una pausa durante la cual convenía dar al enfermo algún tónico arsenical, vitamínico, etc., y luego de dos o tres meses de pausa, empezar de nuevo con el etiléster. Se recomendaba además mucho el tratamiento intradérmico con la siguiente mezcla: etiléster y aceite de oliva, a partes iguales, 50 c.c, timol 10gr. La dosis de 1 a 10 c.c. por vía subcutánea para las infiltraciones. También se usaba el ioduro potásico que se utilizaba como medicación de choque y solamente en enfermos robustos, no en débiles por la gran liberación de bacilos que originaba. Como tratamiento local recomendaba la nieve carbónica.⁵

Más tarde Pablo Montañés da 24 altas provisionales desde 1931 a 1935.³⁸

En la década de los 40 los doctores Miró Carbonell y Guillén Prats agrupaban a los enfermos según las distintas formas para realizar tratamientos intensos con preparados de chaulmoogra en las formas lepromatosas (L1, L2) y de mediana intensidad en las formas tuberculoides y neurales, teniendo muy en cuenta el estado general y la fase evolutiva de cada tipo clínico.⁶

Según Contreras en una publicación del año 1944 podían ser optimistas en cuanto el pronóstico de la enfermedad cuando el diagnóstico era precoz y era posible hacer un tratamiento intenso y el paciente lo toleraba. También ayudaba cuando era bien atendido en su higiene y su nutrición.³⁸

Según las memorias anuales se dieron 2 altas en 1943³⁹, 2 altas en 1944³⁹ y 3 altas en 1945⁴⁰. A parte de éstos tenían a finales de 1944, 5 enfermos que tienen el alta pero decidieron quedarse en Fontilles y otro grupo de 7 que habían conseguido la desaparición de los bacilos y que se controlaban mensualmente a la espera de darles el alta.

En la tesis describo varias historias clínicas de tratamiento con chaulmoogra. Se puede observar cómo no había normas de tratamiento, en cuanto a dosificación, ritmo, vías de administración y pausas. Dependía de las diferentes respuestas individuales a la medicación, o sea, presencia de leprorreacciones e intolerancias a la medicación. Está la historia nº 168⁴¹, la nº 179⁴², nº140.⁴³

VACUNAS: SOUZA-ARAUJO, PADRE PUIGGRÓS

Hasta el año 1944 se tiene experiencia en Fontilles de dos vacunas: la leprolina Souza- Araujo y la del Padre Puiggrós, S.J. Ninguna de ellas tuvo éxito.

El tiempo de observación en estos pacientes fue de 4 y 5 meses.

La leprolina de Souza-Araujo, se ensayó hasta ese momento en 15 casos.

Se preparaba con los cultivos ácido resistentes aislados de materias de leprosos y eran: bacilos de Kedrows, de Duval y el estreptoco de Deycke. La vía recomendada fue la subcutánea y la intravenosa. Las zonas infiltradas mejoraron.⁶

El Padre Puiggrós preparó una vacuna con la fase diplocócica del bacilo de Hansen. Se utilizaron distintas concentraciones por vía intradérmica, subcutánea e intravenosa. El número de

enfermos tratados hasta el año 1944 era de 36 y en la publicación encontrada no podían hacer valoración de la vacuna.⁶

NIEVE CARBÓNICA

En el sanatorio se utilizó desde principios de la década de los veinte. Era un agente físico recomendado por la Conferencia Internacional de Lepra de Manila de 1931.⁴⁴ Se inició su ensayo siguiendo los procedimientos de Paldrok (aplicación local) y de Waysson (aplicación local e inyección de la serosidad de las ampollas), convencidos de que ninguno de estos dos procedimientos era capaz, por sí solo de proporcionar curación. Se utilizó con muy buenos resultados para borrar lesiones descubiertas. Era preferible al planchado de Unna, a las pastas reductoras y a los cáusticos.⁶

TRATAMIENTOS ENCONTRADOS PARA LEPRORREACCIONES EN LA 1º ETAPA

Clasificaban los tratamientos en desensibilizantes y desintoxicantes (Ca, diuréticos), en sintomáticos (antitérmicos, analgésicos, cardiotónicos) y los que suplían un déficit orgánico (adrenalina).⁴⁵

Los tratamientos que se utilizaban por esa época por los leprólogos: antipirina, fenacetina, quinina, piramidón, salicilato sódico, urotropina, calcio, efedrina, adrenalina, bicarbonato sódico en inyecciones endovenosas, arsénico, antimonio, diuréticos, vitamina C, autohemoterapia, toxoide antidiftérico.⁴⁵

Según un artículo de Manuel Rodrigo Abad en la década de los 40 se daban inyecciones diarias de plenovacunas para activar el sistema retículo endotelial e inyecciones diarias intravenosas de un antitóxico como el compuesto yodado de hexametenotetramina para reforzar el organismo.⁴⁵

Se suprimía la medicación específica, se daba reposo en cama y se le aplicaba un purgante. Se cuidaba la dieta dando lácteos y frutas los primeros días de la reacción.⁴⁵

El tratamiento que prescribían los Dres. Miró Carbonell y Guillén Prats era el piramidón, proreinaoterapia inespecífica y como terapia de elección la vitamina C a dosis de 2000 unidades diarias por vía venosa asociada a sulfotiazoles a la dosis de 3 o 4 gramos diarios, obteniendo excelentes resultados.⁶

Tratamientos para las neuritis y algias

Se administraban dosis elevadas de analgésicos de salicilato sódico, atofán y preservando el uso de la morfina cuando fuera imprescindible.⁶

También se utilizó la vitamina B1 incluso administrándola por vía intrarraquídea en dosis de 50 miligramos. ⁶Por vía intradérmica se empleó la histamina y el bloqueo con novocaína cuando estaban localizadas las algias.⁶ Con la histamina se obtuvieron buenos resultados.⁶ La vitamina B1 también se obtenían mejorías aunque su máximo efecto era cuando se empleaba de forma preventiva.⁶ Lo que más utilizaron era el bloqueo con novocaína del tronco nervioso^{6,46}. Esta

técnica la empezó a emplear Félix Contreras. Calmaban los dolores incluso cuando desaparecía la acción anestésica. Se repetían las aplicaciones, se retardaba la aparición del dolor y algunas veces desaparecía por completo.⁴⁶

Se utilizó además el gluconato de cal venoso con buenos resultados.⁶

Tratamiento de alteraciones de la nariz y bucofaringeas

Se inculcaba al enfermo la necesidad de una buena higiene nasal diaria.⁴⁷

El lavado nasal se hacía con agua, o mejor con una solución ligeramente antiséptica, impregnando en ella un algodón y colocándolo en las fosas durante unos minutos, logrando de esta manera el desprendimiento de las costras sin violencia alguna. A estos lavados le seguía la aplicación de pulverizaciones de soluciones fluidificadotas y modificadoras; una muy usada en este sanatorio que es la siguiente: Creosota de haya 0,5 gr; clorhidrato de pilocarpina 0,5 gr y glicerina 15 gr, o la aplicación de pomadas de acción desinfectante de más fácil manejo.⁴⁷

Las infiltraciones eran cauterizadas con el gálvano o el electro tantas veces como sea preciso, hasta su destrucción y desaparición total. Los lepromas e infiltraciones exonasales se trataban con nieve carbónica, profundizando poco y multiplicando en número de aplicaciones. Se hacía cirugía también a cargo de los otorrinolaringólogos.⁴⁷

Las ulceraciones de la boca solían curar espontáneamente, pero algún caso se utilizó el nitrato de plata con buen resultado.⁴⁸ También se utilizó el ácido crómico, el ácido fénico, el radium. Para los ángulos de la boca y los labios se empleó el ácido cianhídrico como efecto secante.⁴⁸

Tratamiento local

Se utilizaron distintas soluciones antisépticas para la limpieza y arrastre de los exudados. Por ejemplo: sulfato de cobre, permanganato potásico, yodo, colorantes, etc. También pomadas como las de aceite de chaulmoogra, vitaminadas con vitaminas A y D, con hígado de bacalao, con sales de mercurio, con sulfamidas. Para facilitar la granulación las de nitrato de plata y las de bálsamo de Perú. Las de penicilina dieron buenos resultados en los males perforantes. Para modificar los bordes callosos de las úlceras se dieron puntos de gálvano o electrocoagulación, lámpara de cuarzo e inyecciones intradérmicas con etilésteres. También tuvo buenos resultados el pincelar los bordes callosos con tintura de yodo y aplicar pomada con sales de mercurio con lo que se consiguió reblandecer dichos bordes y favorecer la cicatrización.⁶

2º ETAPA

Ésta etapa se inicia cuando empiezan a utilizar el Promín (primera publicación encontrada en 1946) y acaba con las recomendaciones de la OMS de 1982. Se utilizaran medicaciones eficaces como son las sulfonas, la Clofazimina y por último la Rifampicina. Éstas son las principales medicaciones. Serán útiles en monoterapia y posteriormente se darán asociaciones de éstas que mejorarán la eficacia, tolerancia, disminuirán las leproreacciones y evitarán las sulfonoresistencias. Se experimentarán también otras medicaciones que no tendrán tanto éxito como las anteriores y que se abandonarán.

Sulfonas utilizadas

- DDS. Desde 1951. Sulfonaoral (Esteve), Jansulfona (Faes).
- Promín. 1946-1983. (Laboratorios Parke Davis). Sulfona P (Esteve), Tolena (Faes).
- Diasone. 1947-1959. (Laboratorios Abbot). Diamidin (lab. Parke Davies). 1960-1962. Fiantrona (Faes).
- Sulphetrone. 1948-1968. Laboratorios Wellcome, Micotrona (Faes).
- Sulfona J51 o Timosulfón. 1955-1979. Laboratorios Promesa.
- DADDs. Derivado diacetilado del DDS. También llamado Acedapsona. 1947.
- Sulfona retardada, vía intramuscular. Dimasul. 1969-1976.
- Sulfona retardada, vía intramuscular. Hansolar. 1977-1984.
- Sulfona retardada, vía parenteral. LS-57 Barek. Desde 1962.

La primera droga útil y la más activa fue el Promín. Se empezó a utilizar en el leproario de Carville (USA) en 1941 por Faget, Pogget y colaboradores. En noviembre de 1943 publican sus resultados^{49,50}. En 1946, Miró y Guillén publican en la revista de leprología de Fontilles las primeras impresiones de los enfermos tratados con Promín.^{6,51} En enero de 1947, en la revista de leprología de Fontilles se publica el primer trabajo sobre el tratamiento de la lepra con Promín por Contreras y Guillén.^{49,51} Posteriormente se van utilizando todas las demás sulfonas que van apareciendo y las ensayan al poco tiempo de conocerse sus resultados en otras partes del mundo.

En cuanto su presentación y posología, el Promín se presentaba en ampollas de 5 c.c (2 gr de producto base) o de 12,5 c.c (5 gr). Se iniciaba con 2 gr por vía intravenosa diarios o alternos durante una o dos semanas hasta llegar a la ampolla diaria.⁵⁰⁻⁵⁶

El Diasone era por vía oral. Las grageas eran de 0,15 y 0,30 gr. Se iniciaba con 0,3 gr al día durante seis días y el séptimo se descansaba, aumentando una gragea cada semana sin sobrepasar los 2 gr. Se establecían periodos de descanso de una a dos semanas cada dos meses de tratamiento.⁵⁰⁻⁵⁶

El Sulphetrone era por vía oral e intravenosa. Eran comprimidos de 0,5 gr. Se iniciaba con un comprimido hasta alcanzar la dosis de 3 a 6 gr. en adultos y de 1,5 a 3 gr en niños.⁵⁰⁻⁵⁶

El Timosulfón se presentaba en grageas de 50 mg. Se inició el tratamiento con 100 mg diarios la primera semana, aumentando hasta 5 o 6 grageas que era la dosis óptima.^{53,57}

La DDS (Diaminodifenilsulfona) oral se presentaba por vía oral o intramuscular. Los comprimidos eran de 0,10 gr. Se inició con dosis de 100 e incluso 300 mg diarios. Era muy peligroso superar los 300 mg diarios por la aparición de leproreacciones. Luego eran partidarios de iniciar la dosis con 50 mg. diarios durante 1 mes para alcanzar progresivamente los 200 mg, y sólo utilizar dosis de 300 mg diarios en casos muy tolerantes.^{50-56,58}

En un artículo de Contreras sobre lepra infantil publicado en 1953 dice que las medicaciones

eran mejor toleradas por los niños que por los adultos. Las dosis se acercaban a las de los adultos, pues aunque la dosificación dependía del peso en los niños solían tolerar el doble de dosificación que los adultos.⁵⁹

Luego en un informe de la OMS de 1966, decía que la dosis semanal total de DDS se podía dar una vez al día durante seis días o se podía dar dos veces a la semana o en una sola vez.⁶⁰

Cómo preparados retard de DDS estaban el Dimasul, LS-57, acedapsona.⁵⁴ Se utilizaban en enfermos ya negativizados para la continuidad ambulatoria de la terapéutica.⁶¹

El preparado LS-57 Berek que venían en frascos de 50 c.c de suspensión de DDS con 200 mg por c.c. Se iniciaba con inyección semanal de 1 c.c para aumentar progresivamente a 2 c.c a la semana.^{61,62}

El Dimasul era DDS retardado en inyección intramuscular y se administraba 5 c.c una vez al mes.⁶³ Cada c.c llevaba 250 mg por c.c.

La acedapsona se administraba 225 mg cada 75 días. Se administraba en inyección intramuscular. Cada c.c contenía 150 mg.⁶³

En 1978, en Fontilles se empleaba dosis de 50 a 100 mg diarios de DDS (6-10 mg por kg. de peso a la semana), pudiendo los dos primeros meses iniciar el tratamiento con 50 mg, pero no se debían dar dosis inferiores para evitar la resistencia medicamentosa, incluso durante las leprorreacciones no debían ser inferiores a 50 mg.⁶³ Luego se recomendó la dosis de 100 mg diarios.

El Promín a pesar de ser el más activo quedará relegado por la DDS (Diaminodifenilsulfona), sulfona menos activa pero que consiguen buenos resultados.^{62,64} La ventaja de la DDS es que presentaba menos leprorreacciones que el Promín, era por vía oral y era más económica. Con el Promín los pacientes presentaban muchas leprorreacciones, y fue de elección en aquellos individuos jóvenes con buen estado general que estuvieran en condiciones para poder soportarlas para llegar antes a la detención de la enfermedad y a la rápida negativización bacteriológica.⁶² Otros inconvenientes era el elevado coste y que era de administración intravenosa con lo que se necesitaba personal especializado.^{53,62}

Tenían sulfonas de 2º opción en casos de enfermos en edad avanzada, alteraciones hepáticas, casos de intolerancias y leprorreacciones.⁵³ Se conseguía la negativización más a largo plazo. Éstas eran el sulfetrone⁵² y el timosulfón^{53,57}.

El lepromatoso se le daba tratamiento de por vida con DDS para evitar las recaídas. Al indeterminado se le trataba de 4 a 5 años, y el tuberculoide de 5 a 10 años.⁶³

Se consiguen con las sulfonas la negativización en moco nasal y piel, mejora en la clínica y cambios histopatológicos.⁶²⁻⁶⁴

Con las sulfonas llegan a la negativización en piel pero necesitan un largo periodo de negativización. Sólo en un 50% lo hacen antes de los 5 años. El resto necesitó a veces hasta 10 años.⁶⁵

Como efectos secundarios importantes destacamos las anemias que las presentaban en una 40% de los enfermos, leucopenia y hemólisis grave que se suspendía el tratamiento. Otros

menos importantes, pero frecuentes eran la presencia de cefaleas y de mareos al comienzo del tratamiento.^{51,55,62-64}

El mayor problema era la aparición de leprorreacciones que provocaba el tratamiento. Se iniciaban al cabo de 1 o 2 años de iniciar el tratamiento específico, a veces a los 6 meses. Podían persistir durante años y a este estado lo llamaban "Estatus reaccional". Presentaban fiebre alta, neuritis, lesiones cutáneas como el Eritema nudoso, algias osteo-articulares, y a veces iridoclititis y orquiepidimitis. El 80% de los enfermos lepromatosos tenían leprorreacciones de diferente intensidad y número después de iniciado el tratamiento. Provocaban nefritis repetidas que después de varios años llevaban a la insuficiencia renal. También provocaban amiloidosis renal que llevaba a la muerte del enfermo.^{63,66}

En 1958 se publican resultados sobre la actividad de las diferentes sulfonas y consideraron la más activa al Promín, después el Diasone, en tercer lugar la DDS, en cuarto el Timosulfón, y en 5º el Sulphetrone.⁵³

Todos los enfermos durante su tratamiento se les realizaba un buen control bacteriológico para ver cómo evolucionaban, y análisis de sangre y de orina para evitar cualquier complicación de la medicación.

Hay una publicación del año 1963 en el que el Dr. Francisco Torrente explica que protocolo seguían para instaurar un tratamiento.⁶⁷

Para instaurar un tratamiento dependía en que periodo estuviera: incubación (no se daba tratamiento), indeterminado (se daba DDS), de estado y reaccional.

El periodo de estado dependía a su vez si el proceso estaba localizado (se daba DDS) o era generalizado. En este último caso tenían en cuenta la edad y el estado general. En caso de enfermos menores de 50 años y con buen estado general el tratamiento era el Promín. Si eran mayores de 50 años o menores de 50 años con un mal estado general, se les administraba el Timosulfón. En caso de ancianos se abstenía de darles medicación o, como mucho, hidracidas que mejoraban su estado general y eran poco tóxicas. Esto era así porque podrían fallecer antes de llegar a la negativización por padecer otra afección o por padecer una leprorreacción.

En caso de estar en el periodo de reacción, seguían su tratamiento y se le añadían los corticoides. Solamente en casos con una sintomatología cutánea reaccional, con fiebre elevada, gran afectación del estado general y manifiesta alteración de la función hepática y renal, se suspendía la medicación y se daban protectores hepáticos, anabolizantes, complejos vitamínicos y corticoides. No suspendían el tratamiento porque si se suspendía, la enfermedad avanzaría y aumentarían las leprorreacciones con lo que se entraría en un círculo vicioso.

Una vez que conseguían negativizarse llegaban al periodo terminal, se mantenía las sulfonas de por vida en caso de lepromatosos. Se realizaba tratamiento de rehabilitación con fisioterapia para la recuperación funcional de nervios, músculos, y tratamiento quirúrgico en caso de necesitarlo. Se realizaban muchas intervenciones pero unas de las más frecuentes eran las garras cubitales, mediano-cubitales, reconstrucciones de la pirámide nasal, cejas, perforantes, etc.

En 1979, el Dr. José Terencio publica los resultados con las sulfonas en la lepra lepromatosa con enfermos controlados con regularidad. Los separa en cuatro grupos, los que habían estado en tratamiento con Promín, los que habían estado con tratamiento con DDS, los que habían estado con diferentes sulfonas por diferentes razones como presencia de intolerancia, leprorreacciones (no se tomaron simultáneamente) y el último lo forma la suma de los tres grupos anteriores.⁶⁴

Tabla 2. Porcentaje de negativizaciones en piel con sulfonas con respecto al tiempo necesitado hasta 1979.

	% antes del año	% 1-2 años	% 2-5 años	% Más de 5 años	Nº enfermos	% negativ. menos de 5 años	Tiempo medio negativización
Promín	14	28	48	10	50	90	
DDS	2,52	12,61	45,38	39,50	119	60,5	4 años y 6 meses
Dif. Sulfonas	3,89	13,78	49,12	33,12	283	66,79	5 años y 4 meses
Suma grupos anteriores	4,65	15,04	48,01	32,30	452	67,7	4 años y 3 meses

El Promín luego quedó relegado por la incomodidad de empleo (vía intravenosa) y su coste, a pesar de ser más activo.

El DDS se consideró la medicación ideal y que se debía administrar durante toda la vida en lepromatosos.

El grupo de pacientes en el que se utilizaron diferentes sulfonas estaba formado por pacientes que habían tomado Promín, DDS, Sulphetrone, Timosulfón.

Los que se negativizaban antes del año y los que lo hacían entre 1 y 2 años eran casos poco avanzados que no tenían complicaciones en sus tratamientos, ni leprorreacciones.

La conclusión a la que llegan fue que las sulfonas en monoterapia no era la medicación ideal, presentaban recaídas si se abandonaba el tratamiento, el 80% de los enfermos presentaban leprorreacciones y en un 25% de los casos duraban entre 1 y 3 años, con lo que se demostró que no era la medicación ideal para la curación de la lepra, aunque sí la más eficaz que disponían.

Encontraron más casos de recaídas en aquellos enfermos que tomaron los preparados retard.⁶⁸

Presentaron recaídas con sulfonas⁶⁸⁻⁷¹. De 435 enfermos tratados con monoterapia de sulfonas, se encontraron 33 recaídas. Un 50% fueron a la forma borderline lepromatosa. Todos fueron entre los 6 y 39 años de interrumpir la sulfona.

En Fontilles vieron resistencia las sulfonas en pacientes tanto hospitalizados como en tratamiento ambulatorio desde la década de los 50. Para evitar la sulfonorresistencia se aconsejó en la década de los 70 a emplear desde el principio terapia combinada con dos drogas de primera línea como sulfonas con Clofazimina y sulfonas con Rifampicina.⁶⁴ Se recomendaba dar la DDS en dosis terapéuticas (100 mg) desde el principio, de forma indefinida, sin interrupción y con regularidad.⁶⁴

Tabla 3. Otros tratamientos utilizados en la 2ª etapa.

Rubrofén. 1946-1948 ^{72,73}	Ácido paraminosalicílico (PAS)- Hidrazida. (Dipasic) 1956-1961 ^{58,78}	Rifampicina- L73-A. 1974-1983 ^{62,63,86}
Penicilina. 1948 ^{72,74}	Thiambutosina o Difeniltiourea o Ciba 1906 1957-1966 ^{53,54,58,60,61,63,79}	Promín-Clofazimina. 1979- 1982. ^{62,63,65}
Metilsulfoxilato sódico. 1948 ^{75,76}	LeprosanAuer L-3. 1957-1959 ^{53,58,61,80}	Promín- Rifampicina. 1980-1982
Tiosemicarbazonas. 1950-1967 ^{53,55,56,58,61}	Isoniazida-Sulfona (Drazin). 1956-1958 ⁵⁸	DDS-Rifampicina. Desde 1981. ⁶⁵
Hidrazidas. 1952-1968 ^{53,55,56,58,77}	Vadrine (S-131). 1958-1962 ⁶¹	Clofazimina-Rifampicina. 1979-1983. ⁶⁵
Hidrazida-Tiosemicarbazona (tebafén). 1956 ⁵⁸	D-cycloserina. 1959-1961. ^{61,81}	Isoprodian (L-73-A). 1977- 1983. ⁶⁵
Hidrazida-Timosulfón. 1959 ⁵⁸	Clofazimina. Desde 1968. ^{54,62,63,83,84}	L-73-A-Clofazimina. 1979- 1983.
Sulfametoxipiridazina (Sultirene) Acetilsulfadimetoxipiridazina (Acetilacida), Sulforthomidina. Sulfadimetoxina (Madribón). 1959-1960 ^{61,82}	Clofazimina-DDS. Desde 1975. ^{62,63,65}	DDS-Rifampicina-Clofazimina. Desde 1980. ⁶⁵
Estreptomina 1954 ⁷⁷	Rifampicina. 1971-1985 ^{62,64,66,84-89}	

Las fechas de empleo son según publicaciones y memorias anuales.

Rubrofén

En Fontilles lo ensayaron tanto por vía oral como intravenosa entre los años 46 y 48.

Era el trimetoxi-dioxi-exotritano que se administraba por vía oral de 6 a 8 grageas de 0,15 gramos, ingeridas en tres veces, y en inyección venosa en ampollas de 0,30 gramos cada tres días, administrando las grageas los días que no se inyectaba hasta la dosis de cinco gramos, descansando ocho días hasta cinco ciclos.^{72,73}

Penicilina

En una publicación de Guillén de 1944 se describe sobre la primera experiencia con Penicilina que fue con un único enfermo que era de tipo L3.⁷⁴

Posteriormente, en un artículo publicado por los doctores Miró Carbonell y Guillén Prats, se habla de seis casos tratados con penicilina para el tratamiento de la lepra. Cuatro eran enfermos de Fontilles y dos de clientela privada. A uno de ellos se le dio dosis de dos millones quinientas mil U:O de penicilina sódica; a otros cuatro un millón quinientas mil y al sexto seiscientas mil. Su impresión fue que era efectiva en infecciones secundarias; mejoraba el estado general, y la acción más apreciable se daba sobre las lesiones oculares, sin tener efecto sobre las lesiones específicas. Añadían que la tolerancia era normal. También la utilizaban localmente en vehículo graso.⁷²

Metilsulfoxilato sódico

Gay Prieto y Contreras Dueñas presentaron una memoria sobre su experiencia en el V Congreso Internacional de la Lepra en la Habana en 1948 tras cinco meses de tratamiento. Se llamaba Rongalita.

Empleaban solución neutra al 20% en inyecciones intravenosas con una dosis diaria de 8 gr, repitiendo dos veces al día dosis de 4 gr. Las dosis de 6 a 8 gr diarios son toleradas por casi todos los enfermos.

Se observó mejoría en lesiones cutáneas sobre todo en las mucosas y disminución de bacilos en moco nasal. Presentaron en algunos casos reacciones de intolerancia como fiebre y exantema generalizado. Pronto quedó abandonada, las sulfonas eran más activas.^{75,76}

Tiosemicarbazonas

La Tiosemicarbazona del p.cetaminobenzaldehído, conocida con el nombre de

T-B-a/698, denominada en Alemania Conteben, era la más activa. Fue descubierta por Domagk en 1946 y ensayada en humanos en 1949 por Hohenner.^{53,55,56}

En España, Orbaneja, Such y García Pérez, a partir del mes de febrero de 1950 lo emplean encontrando gran mejoría en los enfermos y refieren que en algún caso la terapéutica del TB1 es superior a la sulfona.^{53,55}

En el Sanatorio de Fontilles, en noviembre de 1950, se utilizó por primera vez con 25 enfermos lepromatosos en su mayoría avanzados. Según memorias anuales se siguió empleando hasta 1967.^{53,55}

Las dosis iniciales eran de 25 a 50 mg. diarios, aumentando progresivamente hasta alcanzar la dosis óptima de acuerdo con la tolerancia del enfermo.

La pauta que utilizaron:

Primera semana: 25 mg.

Segunda: de 50 100 mg.

Tercera: 150 mg.

Cuarta: 200 mg.

Quinta: 250 mg.

Sexta: 300 mg.

Se empleó tanto por vía oral como parenteral. En caso del uso parenteral preferían la endovenosa que era perfectamente tolerada.⁵⁶

Era importante que no se suspendiera el tratamiento ni por periodos de descanso ni por la aparición de brotes reaccionales o de intolerancias que no fuesen graves. En estos casos se reducía la dosis hasta la desaparición del brote reaccional y además asociaban antihistamínicos. Esto era porque al reiniciarse el tratamiento después de haberlo suspendido la respuesta al tratamiento era menor.^{53,55,56} El tratamiento debía ser de meses o años. Recomendaban que no se sobrepasara la dosis de 300 mg. Con éstas ya se conseguía el nivel de sangre óptimo. Al principio en enfermos sensibles podía aparecer anorexia, gastralgias, náuseas, vómitos. También se daban anemias aunque éstas eran menos frecuentes que las sulfonas y desaparecían al reducir dosis y administrar hierro. En dosis más altas daban conjuntivitis con sensación de cuerpo extraño, fotofobia y lagrimeo. Se trataban con antihistamínicos. Se asoció también a las sulfonas.^{53,55}

Se mejoraron lesiones cutáneas, infiltraciones, úlceras de boca, faringe, laringe, lepromas, úlceras en extremidades, el enfermo respiraba mejor, cedía la epistaxis, la disfagia y la afonía.⁵⁵ Los resultados sobre lesiones cutáneas no eran tan potentes como el obtenido en las lesiones de las mucosas. Se comprobó que su eficacia era inferior a las sulfonas.^{53,55,56} Tuvieron recaídas en aparentes curaciones.

Se perdió su interés aunque durante mucho tiempo fue la alternativa a las sulfonas en caso de intolerancia.⁵³ Terencio en lecciones de leprología del año 1964 dice que no habían conseguido negativizar nunca ningún enfermo.⁶¹

Hidrazida

Es la hidracida del ácido isonicotínico, descubierta en 1912 por Meyer y Mallay y luego experimentada por Domagk en tuberculosis.^{53,55,56} La primera comunicación en la literatura médica es la de Contreras, Guillén y Torrella⁵⁸, que en 1952⁵⁵ inician dicho tratamiento con 10 enfermos de Fontilles de forma lepromatosa, vírgenes de otros tratamientos y con baciloscopia fuertemente positiva. Según las memorias anuales se empleó hasta 1968.

Se presentaban en comprimidos y en ampollas. Neoteben se presentaba en comprimidos y en ampollas y el Rimifón se presentaba en comprimidos.

Neotebeneran ampollas de 5 c.c al 2%. Se iniciaba con 5 mg por kilo de peso.⁵⁵ En el individuo adulto de peso medio, unos 300 mg repartidos en tres tomas, pudiéndose duplicar dicha dosis.^{55,56}

Se lograron buenos resultados cuando se sumaba la acción de una dosis corriente por ingesta, a la administración diaria de una inyección endovenosa.⁵⁶ Tenía una buena acción antibacilar, pero no perduraba más de tres o cuatro meses por desarrollarse resistencia al medicamento.⁵⁶ Se mejoraban las lesiones cutáneas y las de las mucosas hasta que aparecía la resistencia del medicamento. Presentaba también acción eutrófica, con lo que en 1954, con experiencia de 84 casos⁵⁶, recomendaban en darla al principio para mejorar el estado del enfermo y luego continuaban con las sulfonas.

Era una droga poco tóxica, presentaban pequeños trastornos digestivos y alguna anemia poco importante que desaparecían al disminuir la dosis o al suspender por poco tiempo el tratamiento.⁵⁶

En la revista de leprología de Fontilles publicada en Enero de 1956^{58,77}, el Dr. Giovanni Tarabini Castellani habla sobre un ensayo que se realizó con once pacientes, en que se trató con Hidracida isonicotínica (HAI) a altas dosis asociándola con medicamentos de acción antiamoniacal como los aminoácidos y la estreptomina. El aminoácido que se utilizó fue el ácido glutámico y creó muy pronto resistencias al HAI. Con la estreptomina obtuvieron mejores resultados, parecía que podía ser utilizado como primer tratamiento o tratamiento de choque en casos precoces de lepra, que al llegar a la negativización se consolidaba el tratamiento con sulfonas.

Se utilizaron otras combinaciones:

El Tebafén, combinación de Tiosemicarbazona e Hidracida por vía oral con el que obtuvieron mediocres resultados. Lo experimentaron en Fontilles en 1956.⁵⁸

Dipasic, preparado con el PAS e Hidracida del ácido isonicotínico por vía oral.^{58,78}

En Fontilles lo empezaron a emplear en el año 1956 con 28 pacientes.⁷⁸ Según memorias anuales se utilizó de 1956 a 1961. La dosis utilizada fue de 50 mg por cada 10 kg de peso, aumentándose en algunas ocasiones, bajo control riguroso, hasta 900 mg como dosis total diaria encontrándose en todos los casos una buena tolerancia. Produjo mejoría del estado general, aumento de peso y una favorable acción sobre las lesiones mucosas y cutáneas, llegando incluso a la negativización bacteriológica, aunque en algunos casos volvió a positivizarse.

Llegaron a la conclusión que el Dipasic estaba indicado antes de iniciar el tratamiento sulfónico, combinado con el mismo o en los casos en que había intolerancia a las sulfonas.

Timosulfón-Hidrazida. Se empieza a utilizar en Fontilles en el año 1959.⁵⁸

Thiambutasina (Difeniltiourea o Ciba 1906)

Inicialmente se experimentó en tuberculosis y más tarde en lepra. En 1956, Davey y Gordon

Currie en Nigeria dan a conocer los resultados con este producto en enfermos de lepra.⁵⁸

Era una sustancia que químicamente era el L-butoxy-4dimetilaminodiphenilthiourea (DPT).^{53,58}

En Fontilles, la emplearon por primera vez en diciembre de 1957. Trataron 11 enfermos, 10 lepromatosos intensamente positivos en mucosa nasal y piel y un tuberculoide negativo durante un período que osciló entre 2 a 6 años y con dosis de 3 a 3,5 gr.

Se administraba en tabletas de 250 mg, empezando por la dosis de medio gr. los tres primeros días y aumentando progresivamente la dosis hasta 6-9 gr.^{53,58} La administración era de dos veces al día.

También había una preparación en el mercado de acción retardada en aceite de cacahuete que podía administrarse una vez por semana. Era una inyección intramuscular profunda en la región glútea. La dosis era de 1 ml (200 mg) y se aumentaba progresivamente hasta 5 ml (1 g) una vez por semana. Se desconoce su utilización en Fontilles.⁶⁰

En una publicación de Terencio, Contreras y Tarabini tras dos años de tratamiento observaron mejoría clínica intensa en todos los casos y negativización en moco nasal en cinco de ellos, permaneciendo positiva en piel aunque mejorando.⁷⁹

Terencio en lecciones de leprología del 64⁶¹ escribió sobre los resultados obtenidos con la difeniltiourea tras 6 años de tratamiento. Se curaron úlceras, se reabsorbieron infiltraciones y lepromas, desapareció la obstrucción nasal y las laringitis específicas, y todo ello con bastante rapidez. En exámenes de sangre descendieron la eritrosedimentación y los niveles de la hemoglobina se normalizaron. Se consiguió en 10 enfermos la negativización en moco nasal y en dos de ellos lo consiguieron después de dos años, pero ninguno se negativizó en piel.⁶¹

Lo dejaron de utilizar por la presencia de resistencia a los dos años de empleo. A pesar de ser útil era inferior a las sulfonas. La emplearon como medicamento de segunda opción en casos de resistencia a las sulfonas. Así lo recomendó el grupo de terapéutica del Congreso de Leprología de Río de Janeiro.

Las ventajas con respecto a las sulfonas eran la rara presentación de leproreacciones y la ausencia de intolerancia. No se presentaron ni molestias gástricas, ni manifestaciones tóxicas en hígado, bazo, riñón, o médula ósea. Tampoco dieron anemias ni leucopenias. Se observó leproreacciones en uno de los enfermos que ya tenía continuas leproreacciones con las sulfonas y con el tratamiento de la difeniltiourea sufrió dos leves episodios del tipo eritema nudoso.

Leprosán Auer L-3

El leprosan fue obtenido por la mezcla de arylsulfuros, cuyo grupo característico es S2. Se empleó por primera vez en España en enero de 1957 por Orbaneja, Such, García Pérez y Moran en el Sanatorio de Trillo y por Contreras, Guillén, Terencio y Tarabini en Fontilles.⁸⁰

Las investigaciones se agrupaban en tres etapas: unos que habían empezado en la tercera decena del mes de enero de 1957, otros a mediados del mes de febrero y otros en la tercera decena de marzo.

Se trataron hasta 1958, 35 enfermos, 34 lepromatosos y un tuberculoide.⁸⁰

Se presentaban en comprimidos por vía oral de 15 mg o disuelto en aceite al 3% y en polvo para uso externo.^{53,58}

Las dosis iniciales fueron de tres comprimidos diarios de 15 mg y fueron aumentadas al comprobar su buena tolerancia hasta 8 y 10 comprimidos.^{53,58}

La medicación en pomada y polvos se abandonó por provocar dermatitis, emanar un olor repulsivo para los mismos enfermos y porque los resultados eran los mismos sin la aplicación tópica.⁵⁸

Cuando publicaron sus resultados los enfermos llevaban entre 3 y 5 meses. Los agruparon según si tenían lepromas, infiltraciones o leproreacciones.

En el caso de enfermos con lepromas cuatro de siete tuvieron una mejoría gradual. En el caso de enfermos con infiltraciones 12 tuvieron mejoría, cinco fue inapreciable y en cuatro aparecieron lesiones nodulares de carácter reaccional. Las leproreacciones se atenuaron al suspender temporalmente la medicación.

En las baciloscopias se apreciaron una disminución de globis y aparición de formas granulares y en algunos casos había negativización en moco, pero no en piel.

Sólo un caso, llegó a negativizarse de un modo aparentemente estable.⁸⁰ Presentaron buena tolerancia.

Según memorias anuales se empleó de 1957 a 1959.

Tarabini ya opinaba en un artículo⁵⁸ que era insuficiente. Más adelante, el Dr. José Terencio en el libro de Lecciones de Leprología de 1964 decía que tenía alguna influencia en la baciloscopia, pero escasa mejoría clínica y que se abandonó por su ineficacia.⁶¹

D-cicloserina

Es un antibiótico extraído de los cultivos del *Streptomyces Orchidaceus*. Fue introducido en terapéutica de la tuberculosis por Epstein en 1955.⁸¹ Luego se aplicó en lepra. En Fontilles se empleó en mayo de 1959 en 12 enfermos.⁸¹ Según memorias anuales se empleó de 1959 a 1961.

La dosificación del tratamiento fue como siempre tanteando la tolerancia individual empezando con una dosis de 250 mg (un comprimido) para aumentar después de 7 días a 500 mg. (dos comprimidos) y alcanzar la dosis de 1 gr., creyendo ser la óptima, y que no sobrepasaron en ninguno de los casos.⁸¹

Sus primeras observaciones fueron después de once meses de tratamiento.⁸¹

Consideraron a la Cicloserina una medicación eficaz y útil en lepra, con una acción manifiesta sobre las lesiones cutáneo-mucosas que desaparecían o mejoraban con rapidez. Las modificaciones bacteriológicas fueron más lentas y pudieron negativizarse tres casos en mucosa nasal, aunque la mejoría era ostensible en todos los tratados. La tolerancia fue bastante buena y no se sobrepasó la dosis de un gramo diario, no presentándose leproreacciones ni modifi-

caciones hemáticas. Concluyen que necesitan mayor periodo de observación para evaluar su eficacia, pero que se podía ampliar el estudio a aquellos enfermos que eran intolerantes a las sulfonas, que presentaban sulfonorresistencias o con presencia de leproreacciones.⁸¹

El Dr. José Terencio en el libro de Lecciones de Leprología de 1964 dice que tras 14 meses que fue empleada los resultados que obtuvieron fueron discretos.⁶¹

Sulfamidas retardadas

Primero se emplearon en tuberculosis por Schneider y más tarde Languillón las empleó en lepra en 1958 en el Instituto Marchoux.

Las sulfamidas retardadas son:

Sulfametoxipiridazina (Sultirene) a dosis de 0,750 gr. cada dos días por vía oral.

Terencio en Lecciones de Leprología del 64 cuenta su experiencia con este medicamento y según ésta, presentaba evidente mejoría en la clínica y algo en la bacteriología, pero su efecto era lento.⁶¹

Sulfadimetoxina (Madribon) a dosis de 0,750 g cada dos días por vía oral.

La primera vez que se utilizó fue en Julio de 1959 y las primeras observaciones las hacen en Julio de 1960.⁸²

Se empezó a tratar cuatro enfermos, aunque poco después se amplió a varios enfermos con frecuentes reacciones erisipelatoides de piernas por cocos gram positivos (tipo estafilococos y estreptococo), con puerta de entrada a nivel de sus lesiones tróficas de pie (perforantes, fisuras, úlceras, etc) y en todos ellos el Madribon hizo desaparecer rápidamente el cuadro cutáneo, la fiebre, la adenitis y la linfangitis. También se utilizó en enfermos vírgenes de tratamiento sulfónico para poder comparar con las otras terapéuticas de la lepra.

Presentaron mejoría clínica en todos, negativizándose en un caso y se mejora bacteriológicamente los otros dos. La tolerancia fue buena. La dosis utilizada fue de dos comprimidos. En las reacciones erisipelatoides fue muy eficaz.

En Fontilles se empleó según memorias anuales de 1959 a 1960.

Se continuó la experiencia dice Terencio con otro preparado sulfamídico, el Ro-4-4393 cuya permanencia en el organismo era mucho mayor que el anterior, con resultados parecidos.

Acetilsulfadimetoxipiridazina (Acetilacida) dosis única semanal de 2,5 gr por vía oral. Estas dos últimas eran medicación de segunda línea en Fontilles en 1978.

Sulforthomidina (Fanasil) a dosis semanal de 1,5 gr. por vía oral utilizadas sobre todo en los países africanos francófonos (donde el 90% de los casos era lepra tuberculoide) donde se las consideraba comparables en su actividad clínico-bacteriológica a las sulfonas con excelente tolerancia y escasas reacciones. Cómoda por ser de vía oral, dosis baja y de administración semanal.

En Fontilles, según el libro de Leprología del Dr. Terencio de 1973 dice que encontraron mejo-

ría clínica y bacteriológica, pero no se negativizó ningún lepromatoso.

Las encontraron inferiores a las sulfonas y la clofazimina. Creyeron que por la mayor utilización en enfermos tuberculoides se tuvo una idea excesiva de su eficacia.

Consideraron que podría utilizarse en casos de enfermos intolerantes porque daban menos reacciones o en enfermos sulfonorresistentes.⁵⁴

Etisul y ET

Actuaban como el leprosan, liberando el grupo etil-mercapto que tenía actividad antibacteriana frente el bacilo de Koch.

No sabemos si se empleó en Fontilles.

Terencio en lecciones de Leprología del 64⁶¹ dice que tuvieron muy escasa experiencia con el Etisul, y que tenía escasa actividad según la bibliografía mundial.

Vadrine

Era el 2 pyridil, 1-3-4 oxidiazolonaparaaminosalicilato. Se presentaba en comprimidos de 200 mg. Era el S-131.

Jopling y Ridley lo utilizaron en 1958 a dosis de 400 a 1600 mg y observaron aparición de resistencia entre los 9 y 15 meses.

En Fontilles lo utilizaron durante unos seis meses a un año observando mejoría inicial y estacionamiento posterior.⁶¹

Según memorias anuales se empleó de 1958 a 1962.

Clofazimina (Lamprén o B-663 Geigy)

Ensayado por 1º vez en 1962 en Nigeria por Browne y Hogerzeil.⁵⁴ En Fontilles se empezó a utilizar en 1968^{54,63} con 13 enfermos. Se continuó utilizando hasta la actualidad. Es uno de los medicamentos que se utiliza para el tratamiento de la lepra junto con la Rifampicina y la DDS.

Químicamente es un derivado de la fenacina, un colorante riminofenacínico.

En monoterapia necesitaba mayor tiempo de negativización que la DDS, pero se toleraba mejor.⁶³ Permitía pues continuar el tratamiento. Presentaba menos leproreacciones con lo que el pronóstico era mejor en cuanto lesiones viscerales y secuelas.^{62,63}

Fue alternativa en pacientes con sulfonoresistencias, en aquellos que presentaban continuas leproreacciones o en casos con intolerancias a las sulfonas.

Por su actividad antiinflamatoria se empleó en las reacciones tipo II con corticoides y con Talidomida.⁵⁴

Se iniciaron con 100 mg diarios pero en la mayoría de los casos observaron los mismos resultados que con 300 mg a la semana. Se administraba una cápsula de 100 mg en días alternos.⁸⁴

En cuanto a su actividad, se observó mejoría en las lesiones cutáneas, infiltrativas, nodulares, ulcerosas y rinofaríngeas. Más rápida las lesiones nodulares que las maculosas infiltrativas. También lo hicieron rápidamente las lesiones ulcerosas. Las alteraciones sensitivas mejoraron pero no con la prontitud ni la extensión de las cutáneas y se obtuvo en las neuritis hipertróficas disminución del engrosamiento neural.^{54,83}

En cuanto a los efectos secundarios más frecuentes fueron la pigmentación de la piel, ictiosis, gastro-intestinales como diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso y cólicos intestinales por la precipitación de cristales en la mucosa intestinal. La ictiosis sobre todo se daba en brazos y piernas.^{63,84} La ictiosis y la pigmentación de la piel dependía de la dosis y era reversible al dejar el tratamiento.⁸⁴ La pigmentación surgía entre los 10 y los 20 días de iniciar el tratamiento.⁵⁴ Era intensa en dosis de 300 mg diarios y se redujo bastante al emplear 100 mg tres veces a la semana.^{54,63}

Producía también pigmentación de la conjuntiva sin alteración de la visión⁸⁴.

Tabla 4. Tiempo de negativización en piel hasta 1980 con sulfonas y con clofazimina.⁸⁶

	1º año	1 y 2 años	2-5 años	5-10 años	Más de 10 años
Sulfonas	4%	11%	50%	34%	1%
Clofazimina		12,5%	40%	47,5%	

Encontraron mayor porcentaje de negativización antes de los 5 años con Sulfonas que con Clofazimina.

Rifampicina

La Rifampicina fue empleada inicialmente por Jadin en ratones infectados. Posteriormente los empleó Rees en 1970 en ratones infectados con bacilos de Hansen de enfermos resistentes a las sulfonas, y evidenciaron que inhibía el crecimiento de los bacilos en la almohadilla plantar del ratón. Más tarde lo empleó en seis enfermos lepromatosos en dosis de 600 mg diarios y obtuvo una rápida actividad bacteriológica superior a las restantes drogas y una regresión en las manifestaciones clínicas.^{63,85}

En Fontilles se empezó a utilizar en abril de 1971.⁸⁵ En 1980 publican sus resultados tras 7 años de tratamiento.⁸⁶ Según su experiencia coincidía en la mayoría de trabajos publicados por otros en lo rápido que descendía el índice morfológico y en su buena tolerancia. Pero discrepaba en que era más lenta en conseguir la negativización en piel comparándolo con la monoterapia de sulfonas y de clofazimina.^{63,86,87} A esto se le añadía el inconveniente de que era más cara que las anteriores.⁶²

Lo emplearon inicialmente en enfermos con tratamiento sulfónico y con recidivas tras abandono de tratamiento y en vírgenes de tratamiento.⁸⁵ Aunque después de comprobar su lentitud para la inactividad bacteriológica prefirieron no utilizarla en monoterapia, y sí asociada a Sulfonas y Clofazimina en los dos o tres primeros meses en enfermos multibacilares vírgenes

de tratamiento buscando la rápida destrucción bacilar, que era interesante desde el punto de vista epidemiológico.⁶³ Con una dosis de 600 mg, el 99% de las micobacterias dejan de ser viables entre 2 y 7 días, mientras que con las sulfonas y Clofazimina tardaban de 3 a 4 meses.^{84,86} También prefirieron utilizarla en casos de resistencias a otras medicaciones.⁸⁶

Hasta diciembre de 1982 emplearon la Rifampicina en monoterapia en 12 casos multibacilares a dosis de 600 mg diarios de 28 a 117 meses. Obtuvieron buenos resultados clínicos y bacteriológicos, negativizándose en piel el 41,6% de los casos (5 casos). El que menos tardó llevaba 53 meses y el que más 103 meses. De los 5 casos 1 fue antes de los 5 años y los otros cuatro después de los 5 años. Por lo general tuvieron buena tolerancia, aunque se presentaron leproreacciones en un 80% de los enfermos.⁶⁵

La emplearon a diferentes dosis y se administraba de forma diaria, semanal o mensual. Dosis que se utilizaron fueron en monoterapia 600 mg diarios^{63,85,86} y 1500 mg al mes⁶⁵. Otras dosis que se emplearon 900 semanales⁸⁶, 600 mensuales, 600 dos veces al mes⁶⁵, 900 mg al mes⁸⁴. Se comprobó que la dosis diaria no era más efectiva que la mensual. También comprobaron que la dosis intermitente semanal producía más efectos secundarios.⁸⁴ Por ejemplo presentaban con más frecuencia si se administraba de forma intermitente más efectos colaterales como el síndrome simil gripal, trombocitopenia, hepatitis, insuficiencia renal.^{65,84,88} También se observaba que eran frecuentes las leproreacciones.⁸⁶

En cuanto a leproreacciones se realizó un estudio sobre la disminución de leproreacciones en Fontilles desde la implantación del tratamiento con poliquimioterapia de la OMS frente a otros tratamientos de Rifampicina a diferentes dosis. También se comprobó que las leproreacciones eran más frecuentes y se presentaban con mayor recurrencia en individuos tratados con dosis más elevadas y cuando presentaban un índice bacteriológico elevado.⁸⁹

Tabla 5. Porcentaje de leproreacciones con Rifampicina.

Tratamientos	Nº enfermos	Enfermos con Leproreacciones	1-5 Lepror.	6-10 Lepror.	Más de 10
Poliquimioterapia OMS	30	14(46,7%) 13 tipo II y 1 tipo I	33,3%	3,3%	10%
Rifampicina a diferentes dosis	34	24(70,6%) Todos tipo II	14,7%	11,8%	44,1%

Se puede observar cómo con la poliquimioterapia recomendada por la OMS hubieron menor número de enfermos que sufrieron leproreacciones y los que las sufrieron lo hicieron con menor número de leproreacciones.⁸⁹

Esto se debió al empleo de dosis menores de Rifampicina, que es una droga altamente bactericida, y que el diagnóstico y el tratamiento fue más temprano con lo que la carga bacilar era menor.⁸⁹

La mayoría fueron leproreacciones de tipo II por el tipo de enfermo que era. Presentaban la mayoría Lepra Dimorfa Lepromatosa y Lepra Lepromatosa.⁸⁹

Ethionamida y Prothionamida

Eran similares en cuanto a dosificación, actividad y toxicidad. Había resistencia cruzada entre las dos. Eran menos eficaces cuando se administraban de forma intermitente. Eran más costosas que la dapsona. Se recomendaba que no se utilizase en monoterapia y fue alternativa en multiterapia a la Clofazimina cuando ésta no era aceptada por el enfermo.⁹⁰ Después se desaconsejó esta sustitución por su hepatotoxicidad.

El isoprodian llevaba en su interior la Prothionamida, la Isoniazida y la DDS. Se presentaban en comprimidos de 150 mg.⁹⁰

Las dosis utilizadas fueron de 250-375 mg diarios y eran menos activa que la Rifampicina, Clofazimina y que la DDS.⁹⁰

Eran más tóxicas y eran hepatotóxicas, sobre todo cuando se asociaban a la Rifampicina (4,5-13% hepatitis).⁹⁰

Etambutol

Demostró su actividad antituberculosa. En Fontilles en el año 1973 no se había utilizado aún. Lo consideraban según experiencias de otros leprólogos de escasa efectividad y presentaban rápidamente resistencias medicamentosas.⁵⁴

A partir de la década de 1970 se empieza a utilizar la asociación de los principales fármacos que habían sido útiles en monoterapia con el fin de reducir la duración del tratamiento, reducir la presencia de leproreacciones y prevenir la sulfonorresistencia. Este apartado se desarrollará en la siguiente publicación.

UTILIDAD DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE *MYCOBACTERIUM LEPRAE* Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES DIAGNÓSTICADOS EN FONTILLES DE 2011 A 2014

Lucrecia Acosta Soto*, Cristina Ferrer Guarino**, Pedro Torres Muñoz***

*Responsable de Biología Molecular

**Técnico de Laboratorio

*** Jefe de Laboratorio

Laboratorio de Análisis clínicos, Sanatorio Fontilles, La Vall de Laguar, Alicante, España.

RESUMEN

Desde su fundación en 1902, Fontilles se ha dedicado al diagnóstico, tratamiento (desde su disponibilidad en 1952), y cuidado de los enfermos de lepra. Desde el 2011, año en que se instauró en el laboratorio de Fontilles la técnica de PCR y hasta junio de 2014, se han analizado en el laboratorio de Fontilles un total de 409 muestras de 90 pacientes diferentes; 63 de ellos atendidos en el sanatorio para revisión durante o post-tratamiento (341 muestras) y 27 individuos sospechosos de lepra para la confirmación del diagnóstico (68 muestras). Todos los pacientes bien acudieron al sanatorio en persona para primo diagnóstico, revisión, o bien, se remitieron directamente las muestras desde otros Centros Sanitarios Públicos o Privados. En 33 de los pacientes se detectó ADN de *M. leprae* en la muestras (14 pacientes sospechosos y 19 en revisión) y 6 lo fueron mediante microscopía (todos en revisión) (BAAR).

Dada la baja incidencia de casos en España (autóctonos o importados), el diagnóstico exhaustivo y completo de lepra en los sistemas de salud es poco viable. Fontilles ofrece la posibilidad de un diagnóstico, rápido específico y eficaz de la lepra.

PALABRAS CLAVE: *Mycobacterium leprae*, Diagnóstico molecular, PCR, Fontilles, España.

SUMMARY

Since its establishment in the year 1902, Fontilles has been dedicated to the diagnosis, treatment (available 1952), and care of leprosy patients. From 2011, when the PCR technique was set up was set up in the laboratory of Fontilles, until June of 2014, a total of 409 samples from 90 different patients were analyzed in the laboratory; 63 attended the sanatorium for follow-up during or after completion of treatment (341 samples) and 27 individuals suspected of leprosy for confirmation of diagnosis (68 samples). The patients attended the sanatorium either for diagnosis or follow-up and in some cases the samples were sent directly from other Public or Private Health Centers. *M. leprae* DNA was detected in 33 of the analyzed patients (14 suspected patients and 19 patients in follow-up) and 6 of them were positive by microscopy (all follow-up cases) (BAAR).

Given the low incidence of leprosy cases in Spain (autochthonous or imported), a comprehensive and complete diagnosis of leprosy in the national health systems is not always viable. Fontilles offers the possibility of a rapid, specific and effective leprosy diagnosis.

KEYWORDS: *Mycobacterium leprae*, molecular diagnosis, PCR, Fontilles, Spain.

Correspondencia a: Lucrecia Acosta Soto. Laboratorio de Análisis Clínicos, Sanatorio Fontilles. Crtra Orba-La Vall de Laguar Km 4, 03791, La Vall de Laguar, Alicante, España. Tel: +34965583350; Fax: +34965583376. Email: lacosta@fontilles.org.

INTRODUCCIÓN

Desde su fundación en 1902, Fontilles se ha dedicado al diagnóstico, tratamiento (desde su disponibilidad en 1952), y cuidado de los enfermos de lepra. Aunque recientemente se ha observado una disminución de la casuística en el mundo (17.201 casos menos), se siguen registrando unos 215.656 casos nuevos al año en 103 países y su posible erradicación aún queda lejos¹.

Actualmente España no se encuentra dentro de los países endémicos de lepra ya que se considera eliminada (<1 caso por 10.000 habitantes)¹. Según los informes de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Servicio de Vigilancia Epidemiológica perteneciente Centro Nacional de Epidemiología, en España los casos tanto incidentes como prevalentes se han mantenido en niveles similares durante los últimos años aunque con una ligera tendencia al descenso. A fecha del 31 de diciembre del 2011, fueron registrados 71 casos prevalentes de lepra de los cuales 11 eran incidentes y 10 de ellos eran inmigrantes con residencia en España². El 31 de diciembre de 2012 había 56 casos prevalentes registrados, de los cuales 9 eran nuevos casos y 8 de ellos inmigrantes con residencia en España³. A 21 de enero de 2014, se registraron 47 casos, 9 incidentes de los cuales 6 fueron inmigrantes residentes en España⁴.

En la actualidad, la principal estrategia para controlar la lepra es la detección precoz y el tratamiento con multiterapia^{1,5}. En esta infección, el diagnóstico temprano es fundamental para evitar la aparición y evolución de secuelas en los pacientes. En lo referente al diagnóstico, la baciloscopia (Ziehl-Neelsen) es tradicionalmente la técnica de referencia. Sin embargo, puede resultar negativa en pacientes con baja carga bacteriana (límite de sensibilidad en ~100 bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR))⁶. La histopatología es otra técnica muy útil en el diagnóstico de la enfermedad, ya que permite la observación de bacilos y observación de lesiones o reacciones inflamatorias en los tejidos afectados. Aunque en ocasiones puede resultar inespecífico⁷. Por otro lado, las técnicas serológicas disponibles y comercializables son inconcluyentes⁸.

Las técnicas moleculares son herramientas mucho más sensibles⁹⁻¹² y específicas^{13,14} que las técnicas convencionales para realizar el diagnóstico de un patógeno como *Mycobacterium leprae*¹⁵. La aplicación de las metodologías moleculares como complemento a la visualización microscópica puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de esta enfermedad^{12,15-19}. Estas técnicas pueden ser aplicadas a posteriori en los mismos frotis teñidos o sin teñir^{15,16,20} y son recomendadas siempre ligadas al diagnóstico clínico de los casos difíciles de diagnosticar usando los métodos convencionales²¹⁻²³. Por ello, ante la sospecha de lepra, pero que tras la realización de las técnicas convencionales, los resultados no sean concluyentes, se puede proceder a la realización de técnicas complementarias de Biología Molecular, especialmente en los pacientes indeterminados o que se encuentren en el polo tuberculoide donde la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes es rara o ausente^{14, 24-29}, así como en el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento^{5,20,30-34}.

Respecto a la terapia, en 1982 la OMS recomendó el tratamiento con la multiterapia o poliquimioterapia (PQT)³⁵, que incluye rifampicina, la cual tiene mayor poder bactericida anti *M. leprae* que otros fármacos^{36,37} y es usada para el tratamiento de lepra tanto en pacientes paucibacilares como multibacilares. La introducción de la PQT se debió a la facilidad con que aparecen resistencias con la monoterapia (Sulfonas)^{38,39}. En 2009, el Programa Global de Lepra

estableció una red centinela de vigilancia para monitorear la resistencia a los fármacos⁴⁰. Las técnicas moleculares pueden ser muy útiles a la hora de monitorear las resistencias a la quimioterapia^{31,33,34}.

Desde la incorporación en 2011 de las técnicas moleculares como complemento de las técnicas tradicionales en el laboratorio de Fontilles se han podido solventar muchos problemas diagnósticos que no era posible solucionar con las técnicas clásicas disponibles. Nuestro objetivo es proporcionar un diagnóstico rápido, eficaz y específico de pacientes con lepra, así como apoyo al Sistema Nacional de Salud tanto en los nuevos casos, como en el seguimiento de pacientes ya tratados.

MATERIAL Y MÉTODOS

PACIENTES

Desde julio de 2011 a julio de 2014, se han analizado 409 muestras de 90 pacientes diferentes, que bien han acudido al sanatorio en persona para primer diagnóstico o para revisión o han sido remitidas las muestras desde otros Centros Sanitarios.

TOMA DE MUESTRA

La toma de muestra se realizó "in situ" por los expertos del sanatorio si el paciente acudió en persona, o por el contrario, las muestras fueron directamente remitidas al laboratorio de Fontilles desde otros Centros Sanitarios Españoles.

Se procedió específicamente a la toma de muestra según el tipo de paciente: primer diagnóstico, seguimiento durante el tratamiento, presentación de recidivas o recaídas (durante o post-tratamiento) o revisión rutinaria de seguimiento a los pacientes que finalizaron el tratamiento satisfactoriamente sin complicaciones.

En el caso de un individuo sospechoso para la realización del primer diagnóstico, en todos los casos se toma una muestra con hisopo de un lóbulo de la oreja, del borde de una o dos lesiones activas y una biopsia cutánea del borde de una lesión. En los pacientes en tratamiento y que presentaron una evolución normal, se tomó una muestra con hisopo del lóbulo de la oreja y de una o dos bordes de las lesiones inicialmente examinadas en el primer diagnóstico, y la periodicidad de las visitas fue estipulada por el médico. Si por el contrario el paciente presentó exacerbación de las lesiones presentadas, para descartar una leproreacción, de un fallo terapéutico o de una resistencia a los antibióticos las muestras a tener en cuenta serán las mismas que en el primer diagnóstico (hisopo de lóbulo de la oreja, una o dos lesiones activas y biopsia). Una vez que el paciente concluyó el tratamiento satisfactoriamente y que presentó una evolución sin complicaciones, anual y voluntariamente se le tomó una muestra del lóbulo de la oreja y/o del borde de una antigua lesión activa. A estos pacientes en o post tratamiento, se les fueron anotadas las visitas al sanatorio desde que se instaurara la técnica de PCR en el mismo en 2011 y fueron clasificadas las muestras como: 1ª revisión, si el paciente acudía por primera vez; 2ª revisión, 3ª revisión, 4ª revisión y 5ª revisión en sucesivas visitas.

Este protocolo no se pudo llevar a cabo en los pacientes remitidos desde otros centros, y se analizó la muestra disponible que generalmente fueron biopsias cutáneas, homogeneizados de mucosa nasal e hisopos.

TIPO DE MUESTRAS

Respecto a la toma de muestra en el lóbulo de la oreja y/o del borde de una lesión activa o antigua, primeramente se limpió la zona con un algodón impregnado en etanol al 96%. Posteriormente, se realizó un pliegue en la piel con los dedos pulgar e índice hasta que la piel se tornó blanca con el objetivo de isquemiarse la región evitando el sangrado. Seguidamente se realizó un corte poco profundo con un bisturí desechable y con la misma hoja del bisturí se rascó el fondo y los lados de la incisión para tomar una muestra de linfa y material sólido sin sangre. Esta muestra se extendió en un portaobjetos para la realización de la baciloscopia. A continuación y sin dejar de pinzar la zona con los dedos, se tomó una muestra de la misma incisión con un hisopo empapado en suero fisiológico. Este se conservó en seco a -20° C hasta su posterior análisis.

Las biopsias cutáneas fueron tomadas con sacabocados de 3 a 5 mm de diámetro o en cuña dependiendo del Centro Sanitario dónde fueron ordenadas, en todos los casos fueron conservadas en etanol al 70% para posteriores estudios moleculares. En 3 de los pacientes, las muestras remitidas fueron biopsias incluidas en el bloque de parafina. Se desconoce el procedimiento de toma de muestra en el caso de 2 homogeneizados de mucosa nasal conservados en etanol al 70% remitidos desde otros centros.

TÉCNICAS

En el caso de los hisopos de oreja o del borde de una lesión, primeramente se procedió al examen microscópico o baciloscopia (Ziehl-Neelsen), y posteriormente tanto el material biológico del hisopo como el mismo frotis teñido fueron sometidos a la extracción de ácidos nucleicos para posteriores estudios moleculares. Las biopsias cutáneas en etanol e incluidas en parafina, así como homogeneizados de mucosa nasal fueron directamente procesadas mediante la extracción de ácidos nucleicos para posteriores estudios moleculares.

Baciloscopia (Ziehl-Neelsen)

Para la toma de muestra, tinción, observación mediante microscopía óptica e interpretación de resultados, se siguieron las recomendaciones de ILEP⁴¹. Finalmente, una baciloscopia fue considerada positiva tras la observación al microscopio óptico de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en la extensión.

Extracción de ácidos nucleicos

1. *Pre-lisis de las muestras.* A continuación se detallan los protocolos seguidos según el tipo de muestra de partida:

- i) Extensiones:** Para la extracción de ácidos nucleicos a partir de las baciloscopias teñidas, se siguieron las recomendaciones de Al-Jawabreh y col., (2006)⁴², así como modificaciones aportadas por nuestro laboratorio. Para eliminar las trazas de aceite de inmersión, las extensiones fueron sumergidas en xylol durante 15 min. Tras el lavado se dejaron secar al aire hasta que se hubo eliminado cualquier traza de xylol. Se añadió sobre el portaobjetos 50 µl de NET10 pH 8,0 (10mMNaCl, 10mM EDTA, 10mM Tris-HCl) y con la ayuda de la punta de una pipeta se rascó la superficie de la muestra para despegarla del cristal. Con una micropipeta se recogió el líquido con la muestra y fue transferido a un tubo de 1,5 ml. Este procedimiento se repitió otras 3 veces, de manera que se realizaron cuatro lavados y se obtuvo un volumen final de NET 10 más la muestra problema de unos 200 µl.
- ii) Hisopos:** Protocolo adaptado de WHO, 2009⁴⁰. A cada hisopo se le cortó la varilla y fue introducido en un eppendorf de 1,5 ml. Posteriormente se añadieron 500 µl de PBS 1X. Y tras un pulso en agitador fuerte se dejó reposar 30 min a temperatura ambiente y posteriormente se sacó el escobillón (el líquido fue escurrido con unas pinzas estériles). El sobrenadante fue eliminado tras una centrifugación a 14.000 rpm (revoluciones por minuto) durante 10 min. El sedimento restante fue re suspendido en 200 µl de tampón de lisis proporcionado con el kit de extracción de ácidos nucleicos Real Pure Spin Kit® Ref. RBMEGS02 (Durviz®, Valencia, España).
- iii) Biopsias en etanol al 70%:** Cada biopsia fue cortada en pequeños trozos con un bisturí desechable en una placa petri desechable (sin el etanol), y éstos fueron pasados a un tubo que contenía 500 µl de PBS 1X. Tras un pulso en el agitador, se dejó reposar 30 min a temperatura ambiente y posteriormente la muestra fue centrifugada a 14.000 rpm durante 20 min. Se eliminó el sobrenadante y se añadieron 200 µl de tampón de lisis proporcionado con el kit de extracción de ácidos nucleicos Real Pure Spin Kit® Ref. RBMEGS02 (Durviz®, Valencia, España).
- iv) Biopsias parafinadas:** Para cada muestra fueron cortados al micrótopo unos 5 trozos de tejido embebido en parafina (cada corte con un grosor de 10 µm) que fueron traspasados a un tubo de 1,5 ml al que se añadieron 500 µl de xileno con posterior incubación a temperatura ambiente durante 5 min con agitación constante. La muestra fue centrifugada 5 min a 13.000 rpm y el xileno fue eliminado con ayuda de una micropipeta. Finalmente, se realizaron 3 lavados con xileno y tras descartar el xileno en el último lavado, se añadieron 100 µl de etanol absoluto e incubó 5 min a temperatura ambiente con agitación constante. La muestra se centrifugó a 13000 rpm durante 5 min y el etanol absoluto fue eliminado con ayuda de una micropipeta. Se realizaron un total de dos lavados con etanol absoluto. Tras extraer el etanol absoluto en el último lavado, la muestra se dejó secar al aire. Posteriormente fueron añadidos 500 µl de PBS 1X. Tras un pulso en el agitador, se dejó reposar 30 min a temperatura ambiente y posteriormente la muestra fue centrifugada a 14.000 rpm durante 20 min. Se eliminó el sobrenadante y se añadieron 200 µl de tampón de lisis proporcionado con el kit de extracción de ácidos nucleicos Real Pure Spin Kit® Ref. RBMEGS02 (Durviz®, Valencia, España).

- v) **Homogeneizados en etanol al 70%:** Las muestras fueron centrifugadas a 14.000 rpm durante 15 min y se descartó el etanol. Posteriormente se añadieron 500 µl de PBS 1X al sedimento y tras un pulso en agitador fuerte se dejó reposar 30 min a temperatura ambiente. El sobrenadante fue eliminado tras una centrifugación a 14.000 rpm durante 15min. El sedimento restante fue resuspendido en 200 µl de tampón de lisis proporcionado con el kit de extracción de ácidos nucleicos Real Pure Spin Kit® Ref. RBMEGS02 (Durviz®, Valencia, España).
2. **Lisis de las muestras y extracción de ácidos nucleicos:** Todas las muestras fueron lisadas añadiendo 40 µl SDS 10%, 40 µl de proteinasa K (30 mg/ml), y 6 perlas de cristal de 3 mm de diámetro. Posteriormente las muestras fueron incubadas en agitación un mínimo de 18 horas a 60°C, seguido de un paso de congelación/descongelación a -80°C.
 3. **Purificación y precipitación de ácidos nucleicos:** La purificación y precipitación de ácidos nucleicos de todas las muestras clínicas se realizó empleando el kit comercial Real Pure Spin Kit® Ref. RBMEGS02 (Durviz, Valencia, España), siguiendo las instrucciones del fabricante a partir de la fase de incubación. En todos los casos el ADN fue eluído en un volumen final de 100 µl de tampón de elución suministrado por el kit.

DetECCIÓN MOLECULAR

PCR para diagnóstico y/o seguimiento: Una vez obtenidos los ácidos nucleicos, se procedió a la amplificación de los mismos mediante la Reacción en Cadena por la Polimerasa (PCR). Esta amplificación se llevó a cabo mediante una PCR anidada que amplificó un fragmento multicopia del ADN genómico de *M. leprae* denominado región RLEP¹¹. Los productos resultantes de la amplificación fueron visualizados en un gel de agarosa al 2%.

PCR para análisis de resistencias: Se llevó a cabo una PCR múltiple en la que se amplificaron simultáneamente los genes *rpoB*, *gyrA* y *folP* para la evaluación de resistencias a rifampicina, dapsona u ofloxacino⁴⁰. Los amplicones fueron cortados directamente a partir del gel de agarosa al 3% y purificados mediante el Kit comercial Real Clean Spin Kit® Ref. RBMCS02 (Durviz, Valencia, España). Posteriormente, se llevó a cabo la secuenciación directa de los productos de PCR en ambos sentidos (con los oligonucleótidos correspondientes a cada diana) usando el Big-Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit V3.1 y el secuenciador automatizado "3730 DNA analyzer" (Applied Biosystems, Foster City, CA). Las secuencias obtenidas fueron editadas y analizadas usando el programa MEGA 6 (Molecular Evolutionary Genetic Analysis).⁴³

RESULTADOS

Desde julio de 2011 a junio de 2014, se han analizado en el laboratorio de Fontilles un total de 409 muestras de 90 pacientes diferentes; 63 de ellos atendidos en el sanatorio para revisión durante o post-tratamiento (341 muestras) y 27 individuos sospechosos de lepra para la confirmación del diagnóstico (68 muestras) (ver tabla1).

En 33 de los pacientes se detectó ADN de *M. leprae* en las muestras (14 pacientes sospechosos y 19 en revisión) y 6 lo fueron mediante microscopía (todos en revisión) (BAAR).

Finalmente, en 14 pacientes se confirmó el diagnóstico de lepra (ver tabla 1), 14 positivos mediante PCR en biopsia y en 3 de ellos el diagnóstico se confirmó en otros tipos de muestras (1 en hisopo nasal, 1 en homogeneizado de mucosa nasal y 1 en hisopo de lesión). La nacionalidad de los pacientes se conoce en 10 de los casos: 5 de España, 2 de Brasil, 2 de procedencia africana pero sin especificar nacionalidad, y 1 de Venezuela.

De los 63 pacientes que acudieron a revisión se realizaron 151 baciloscopias de las cuales resultaron positivas 17 (6 pacientes) de ellas. De estos 151 frotis fijados y teñidos, a 36 de ellos se les extrajo el ADN y fueron analizados por PCR resultando positivos 18 (9 pacientes) de ellos, de los cuales 6 (2 pacientes) habían sido positivos en baciloscopia previamente. De los 146 hisopos tomados tras la incisión para la baciloscopia, 49 de ellos resultaron positivos mediante PCR, de éstos, 17 habían sido positivos por baciloscopia previamente.

Tipo de muestras	CASOS SOSPECHOSOS			REVISIÓN			TOTAL nº (pac)
	Frecuencia nº (pac)	PCR + nº (pac)	BAAR nº (pac)	Frecuencia nº (pac)	PCR + nº (pac)	BAAR nº (pac)	
Biopsias cutáneas	39 (24)	24 (14)	-	8 (5)	7 (5)	-	47 (29)
Hisopos	12 (7)	3 (2)	0 (0)	146 (48)	49 (17)	17 (6)	158 (55)
Portas	1 (1)	0 (0)	0 (0)	36 (23)	18 (9)	6 (2)	37 (24)
Homogeneizados	3 (2)	2 (1)	-	-	-	-	3 (2)
Baciloscopias	13 (8)	-	0 (0)	151 (51)	-	17 (6)	164 (59)
Total muestras (pacientes)	68 (27)	29 (14)	0 (0)	341 (63)	74 (19)	17 (6)	409 (90)

Tabla 1. Tabla mostrando los tipos de muestras y resultados de las técnicas realizadas tanto en los pacientes sospechosos como en revisión.

La tabla muestra el número de muestras en valores absolutos y entre paréntesis el equivalente en número de pacientes correspondiente (pac). PCR+: Muestras en las que se detectó ADN de *M. leprae* mediante la técnica de PCR; BAAR: Muestras en las que se detectaron bacilos ácido-alcohol resistentes mediante baciloscopia.

Los resultados del número de muestras y pacientes analizados cada año en relación a los casos sospechosos, y mediante la amplificación de ácidos nucleicos (PCR) y microscopía (baciloscopia) se pueden ver en la tabla 2.

AÑOS	CASOS SOSPECHOSOS			REVISIÓN		
	Frecuencia	PCR +	BAAR	Frecuencia	PCR+	BAAR
2011	10 (5)	2 (2)	0	50 (12)	4 (2)	3 (1)
2012	16 (8)	11 (5)	0	108 (30)	26 (9)	8(3)
2013	32 (10)	13 (5)	0	168 (37)	41 (13)	6(4)
2014	10 (5)	3 (2)	0	15 (4)	3 (2)	0
Total muestras (pacientes)	68 (27)	29 (14)	0	341 (63)	74 (19)	17 (6)

Tabla 2. Resultados de las técnicas realizadas cada año tanto en los pacientes sospechosos como en revisión post-tratamiento.

La tabla muestra el número de muestras en valores absolutos y entre paréntesis el equivalente en número de pacientes correspondiente (pac). PCR+: Muestras en las que se detectó ADN de *M. leprae* mediante la técnica de PCR; BAAR: Muestras en las que se detectaron bacilos ácido-alcohol resistentes mediante baciloscopia.

Respecto a los pacientes que acudieron al sanatorio a revisión post o durante el tratamiento desde que se instaurara en el laboratorio de Fontilles la técnica de PCR, en la tabla 3 se pueden ver el número de revisiones de 1 hasta 5, respecto al número de muestras, resultados de las técnicas empleadas y número de pacientes en cada apartado.

Nº DE REVISIONES	Frecuencia	PCR +	BAAR
1ª Revisión	228 (63)	47 (19)	13 (5)
2ª Revisión	77 (19)	18 (8)	2 (1)
3ª Revisión	15 (4)	5 (3)	1(1)
4ª Revisión	12 (2)	4 (2)	1(1)
5ª Revisión	9 (2)	0	0
Total muestras (pacientes)	342 (63)	74 (19)	17 (6)

Tabla 3. Resultados del número de muestras y pacientes según las técnicas empleadas en el laboratorio de Fontilles, respecto al número de revisiones desde que se instaurara en 2011 la técnica de PCR en el mismo.

PCR+: Muestras en las que se detectó ADN de *M. leprae* mediante la técnica de PCR; BAAR: Muestras en las que se detectaron bacilos ácido-alcohol resistentes mediante baciloscopia.

No se observaron resistencias a rifampicina, dapsona u ofloxacino en un paciente que no respondía al tratamiento (índice morfológico incrementó en más de dos cruces) dos años después de su inicio.

DISCUSIÓN

Desde que se instaurara la técnica de PCR en julio del 2011, el 51,8% (14/27) de los pacientes sospechosos analizados en el laboratorio han resultado positivos a la amplificación de ácidos nucleicos de *M. leprae* y que todas resultaron negativas por microscopía. Si bien es cierto que para la realización del primo-diagnóstico, la muestra de elección en la mayoría de los casos fue la biopsia cutánea (88,8%; 24/27). Esto supone que si los responsables pertinentes han notificado los casos nuevos confirmados por nuestro laboratorio, Fontilles proporcionó ayuda diagnóstica en el 18,2% (2/11) de los casos incidentes en 2011, el 55,5% (5/9) del 2012 y del 55,5% (5/9) del 2013 contabilizados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica²⁻⁴. Todos los casos fueron remitidos al laboratorio porque a pesar de que las sospechas clínicas eran evidentes, en las baciloscopias realizadas primeramente a los pacientes, no se observaron BAAR en las muestras. Aun así, la técnica de PCR se recomienda siempre ligada al diagnóstico clínico de los casos que son difíciles de diagnosticar usando los métodos convencionales y como complemento a éstos^{21,22}.

Respecto a los pacientes que acudieron al sanatorio para las revisiones post o durante el tratamiento, se puede observar que en la primera revisión desde que se instauraran las técnicas de biología molecular en el laboratorio de Fontilles, al 80,9% (51/63) se les realizó una baciloscopia como muestra de elección y al 76,2% (48/63) se le tomó un hisopo de la lesión. Hubo 12 pacientes a los que no se realizó baciloscopia y solamente se tomó el hisopo de la incisión. De estos 63 pacientes, en 19 de ellos se detectó ADN de *M. leprae* en las muestras, mientras que en 5 de ellos se seguían observando BAAR en las baciloscopias. No hay que olvidar que la PCR detecta la presencia de ácidos nucleicos en las muestras y en ocasiones se ha podido detectar ADN de *M. leprae* hasta 8 años después de completar la terapia⁴⁴. Esto no es indicativo de fallo terapéutico a no ser que observe un aumento de la carga bacteriana mediante PCR con retro-transcriptasa (RT-PCR)^{20,30,31}. Por ello, a estos pacientes en los que la PCR no negativiza, se les debe hacer un seguimiento más exhaustivo y observar la evolución clínica de los mismos, pero no siempre es indicativo de fallo terapéutico. Ocho de los pacientes que acudieron a la segunda revisión continuaban positivando mediante PCR y uno de ellos por microscopía. Número que descendió a 8 en la segunda revisión (1 positivo por microscopía), 3 en la tercera revisión (1 positivo por microscopía) y a dos en la cuarta (1 positivo por microscopía), pero no se encontraron positivos en la quinta revisión. Pudiendo comprobarse que aunque la PCR convencional instaurada en Fontilles no aporte datos cuantitativos para determinar la carga bacteriana, es de utilidad en el seguimiento terapéutico.

La técnica de PCR también puede ser de utilidad para analizar resistencias al tratamiento, pudiendo prevenir así la aparición de resistencias a la PQT. De todos los pacientes en seguimiento, solamente uno no respondió al tratamiento y tras la sospecha de una posible resistencia al mismo, se realizaron las pruebas moleculares para el análisis de resistencias a la dapsona, rifampicina y ofloxacino según recomienda la OMS, pero no se detectó resistencia a ninguno de estos tres fármacos en las muestras. Se desconocen las causas de este fallo terapéutico y no se descarta la existencia de resistencias en otras zonas del ADN genómico bacteriano no estudiadas u otras razones inherentes al propio paciente.

Aunque, según la OMS, la probabilidad de aparición de resistencias a la multiterapia es bastante baja, a fecha del 2010 se detectaron 9 casos confirmados genéticamente a la dapsona, uno a rifampicina y ninguno al ofloxacino de 88 posibles en 9 países que llevan una vigilancia activa de recaídas en pacientes multibacilares⁴⁵ y no se debe descartar la aparición de algún caso aislado en España.

Dada la baja incidencia de casos en España (autóctonos o importados), el diagnóstico exhaustivo y completo de lepra en los sistemas de salud es poco viable. Por lo tanto, con la incorporación de las técnicas moleculares como complemento a las convencionales disponibles, Fontilles ofrece la posibilidad de un diagnóstico rápido, específico y eficaz de la lepra.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Wkly Epidemiol Rec, 2014; 89: 389-400.
2. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Servicio de Vigilancia Epidemiológica, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Actualización de los datos del registro Estatal de Lepra. Informe Semanal de Vigilancia, enero 2012.
3. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Servicio de Vigilancia Epidemiológica, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Actualización de los datos del registro Estatal de Lepra. Informe Semanal de Vigilancia, enero 2013.
4. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Servicio de Vigilancia Epidemiológica, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Actualización de los datos del registro Estatal de Lepra. Informe Semanal de Vigilancia, enero 2014.
5. World Health Organization. Global leprosy situation. Wkly Epidemiol Rec, 2010; 85: 337-348.
6. Shepard CC, McRae DH. A method for counting acid-fast bacteria. Int J Lepr, 1968; 36: 78-82.
7. Ramos-e-Silva M, Rebello PFB. Leprosy. Recognition and treatment. Am J Clin Dermatol, 2001; 2: 203-11.
8. Oskam L, Slim E, Bühner-Sékula S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. Lepr Rev, 2003; 74(3):196-205.
9. Plikaytis BB, Gelber RH, Shinnick TM. Rapid and sensitive detection of *Mycobacterium leprae* using a nested-primer gene amplification assay. J Clin Microbiol, 1990; 28(9): 1913-1917.
10. Yoon KH, Cho SN, Lee MK, Abalos RM, Cellona RV, Fajardo TT, Guido LS, de la Cruz EC, Walsh GP, Kim JD. Evaluation of polymerase chain reaction amplification of *Mycobacterium leprae* specific repetitive sequence in biopsy specimens from Leprosy patients. J Clin Microbiol, 1993; 31(4): 895-899.
11. Donoghue HD, Holton J, Spigelman M. PCR primers that can detect low levels of *Mycobacterium leprae* DNA. J Med Microbiol, 2001; 50(2): 177-182.
12. Almeida EC, Martinez, AN, Maniero VC, Sales AM, Duppre NC, Sarno EN, Santos AR, Moraes

- MO. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by polymerase chain reaction in the blood and Nasal Secretion of brazilian household contacts. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2004; 99(5): 509-512.
13. Martinez AN, Lahiri R, Pittman TL, Scollard D, Truman R, Moraes MO, Williams DL. Molecular determination of *Mycobacterium leprae* viability by use of real-time PCR. J Clin Microbiol, 2009; 47: 2124–2130.
 14. Martinez TS, Figueira MM, Costa AV, Gonçalves MA, Goulart LR, Goulart IM. Oral mucosa as a source of *Mycobacterium leprae* infection and transmission and implications of bacterial DNA detection and the immunological status. Clin Microbiol Infec, 2011; 17: 1653-1658.
 15. Kamble RR, Shindle VS, Madhale SP, Kamble AA, Ravikumar BP y Jadhav RS. Extraction and detection of *Mycobacterium leprae* DNA from ZNCF-stained skin smear slides for better identification of negative skin smears. Indian J Med Microbiol, 2010; 28 (1): 57-59.
 16. Jadhav RS, Kamble RR, Shindle VS, Edward S y Edward VK. Use of reverse transcription polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium leprae* in the slit-skin smears of leprosy patients. Indian J lepr, 2005; 77(2): 116-127.
 17. Caleffi KR, Hirata RDC, Hirata MH, Caleffi ER, Siqueira VLD, Cardoso RF. Use of the polymerase chain reaction to detect *Mycobacterium leprae* in urine. Braz J Med Biol Res, 2012; 45(2): 153-157.
 18. Martinez AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. PCR-based techniques for leprosy diagnosis: from the laboratory to the clinic. PLoS Negl Trop Dis, 2014; 8(4):e2655.
 19. Martinez AN, Ribeiro-Alves M, Sarno EN, Moraes MO. Evaluation of qPCR-based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. PLoSNegl Trop Dis, 2011; 5(10): e1354.
 20. Phetsuksiri B, Rudeeaneksin J, Supapakul P, Wachapong S, Mahotarn K, Brennan PJ. A simplified reverse transcriptase PCR for rapid detection of *Mycobacterium leprae* in skin specimens. FEMS Immunol Med Microbiol, 2006; 48(3): 319-328.
 21. Kaur B, Handa F. Correlation of bacillaemia with clinical types of leprosy. Int J Derm Vener Lepr, 1986; 52: 272-274.
 22. Santos AR, Nery JC, Duppre NC, Gallo ME, Filho JT, Suffys PN, Degraive WM. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of leprosy. J Med Microbiol, 1997; 46(2): 170-172.
 23. Acosta L. Diagnóstico molecular de *Mycobacterium leprae*. Rev Leprol, 2013; 29 (1): 66-88.
 24. Gillis TP, Williams DL. Polymerase chain reaction and leprosy. Int J Lepr Other Mycobact Dis, 1991; 59: 311-316.
 25. de Wit MY, Douglas JT, McFadden J y Klatser PR. Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium leprae* in nasal swab specimens. J Clin Microbiol, 1993; 31(3): 502-506.
 26. Ayliffe PR. Modern sensitive techniques for the detection of *Mycobacterium leprae*. Int J Lepr, 1992, 60: 451-464.

27. Santos AR, de Miranda AB, Sarno EN, Suffys PN, Degrave WM. Use of PCR-mediated amplification of *Mycobacterium leprae* DNA in different types of clinical samples for the diagnosis of leprosy. *J Med Microbiol*, 1993; 39:298-304.
28. Banerjee S, Sarkar K, Gupta S, Mahapatra PS, Grupta S, Guha S, Bandhopadhyay D, Ghosal C, Paine K, Dutta RN, Biswas N y Bhattacharya B. Multiplex PCR technique could be an alternative approach for early detection of leprosy among close contacts- a pilot study from India. *MBC Infect Dis*, 2010; 10: 252.
29. Wen Y, Xing Y, Yuan LC, Liu J, Zhang Y, Li HY. Whole-blood nested-PCR amplification of *M. leprae*-specific DNA for early diagnosis of leprosy. *Am J Trop Med Hyg*, 2013; 88(5): 918-22.
30. Kurabachew M, Wondimu A, Ryon J. Reverse transcription-PCR detection of *Mycobacterium leprae* in Clinical specimens. *J Clin Microbiol*, 1998; 36(5): 1352-1356.
31. Truman RW, Andrews PK, Robbins NY, Adams LB, Krahenbuhl JL, Gillis TP. Enumeration of *Mycobacterium leprae* using real-time PCR. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008; 2(11): e328.
32. Jamil S, Keer JT, Lucas SB, Dockrell HM, Chiang TJ, Hussain R, Stoker NG. Use of polimerase chain reaction to assess efficacy of leprosy chemotherapy. *Lancet*, 1993; 342: 264-268.
33. Williams DL, Gillis TP, Fiallo P, Job CP, Gelber RH, Hill C, Izumi S. Detection of *Mycobacterium leprae* and the potential for monitoring antileprosy drug therapy directly from skin biopsies by PCR. *Mol Cell Probes*, 1992; 6: 401-410.
34. Rafi A, Donoghue HD, Stanford J. Application of polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae* DNA in specimens from treated leprosy patients. *Int J Lepr*, 1995; 63(1): 42-47.
35. World Health Organization Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical Report Series, 1982; 675.
36. Shepard CC, Levi L, Fasal P. Rapid bactericidal effect of rifampicin on *Mycobacterium leprae*. *Am J Trop Med Hyg*, 1972; 21: 446-449.
37. Levi L, Shepard CC, Fasal P. The bactericidal effect of rifampicin on *Mycobacterium leprae* in man: (a) single doses of 600 mg, 900 and 1200 mg; and (b) daily doses of 300 mg. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1976; 44: 183-187.
38. Pettit JHS, Rees RJW. Sulphone resistance in leprosy: an experimental and clinical study. *Lancet*, 1964; 284:673-674.
39. Pearson J, Rees R, Waters M. Sulphone resistance in leprosy. A review of 100 proven clinical cases. *Lancet*, 1975; 2(7924): 69-72.
40. World Health Organization Regional Office four South-East Asia. Guidelines for Global Surveillance of Drug Resistance in Leprosy. SEA-GLP, 2009.
41. ILEP: http://www.ilep.org.uk/fileadmin/uploads/Documents/Learning_Guides/Ig3sp.pdf
42. Al-Jawabreh A, Schoenian G, Hamarsheh O, Presber W. Clinical diagnosis of cutaneous leishmaniasis: a comparison study between standardized graded direct microscopy and

ITS1-PCR of Giemsa-stained smears. *Acta Trop*, 2006; 99(1): 55-61.

43. Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipski A, and Kumar S (2013). MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0. *Molecular Biology and Evolution* 30: 2725-2729.
44. Santos AR, Balassiano V, Oliveira ML, Pereira MA, Santos PB, Degraive WM, Suffys PN. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by polymerase chain reaction in the blood of individuals, eight years after completion of anti-leprosy therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2001; 96(8): 1129-1133.
45. World Health Organization. *Wkly Epidemiol Rec*, 2011; 86 (23): 233-240.

**RESÚMENES DEL III SEMINARIO
DE SALUD Y COOPERACIÓN AL DESARROLLO, 2014.
LA PERSPECTIVA DE GÉNERO: EVOLUCIÓN E IMPLICACIONES.**



Sanatorio de Fontilles,
9 y 10 de mayo de 2014

fontilles

salud  desarrollo



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PROGRAMA

Viernes 9 de Mayo 2014

09,00-09,30 h Presentación del Seminario

09,30-11,00 h Conferencia inaugural "Mujeres y culturas de la paz desde sus claves históricas". **Rosa Ballester Añón**. *Catedrática de Historia de la Ciencia de la Universidad Miguel Hernández*

11,30-12,45 h "Ser mujer en el sur y en el norte". **Rosa María Calaf**. *Periodista y licenciada en Derecho*

12,45-14,00 h "La flor. Embarazo en la adolescencia". **Grupo de dramatización de Mujeres de Matagalpa** (Nicaragua)

Comida

16,00-17,15 h "Género y derechos humanos en cooperación para la salud: trabajo, independencia y medio ambiente". **María Trinidad Herrero Ezquerro**. *Catedrática de Anatomía y Embriología Humana en la Universidad Jaume I de Castellón*

17,15-18,30 h "Desarrollo y equidad de género, una relación imprescindible" **Eduardo García**, *coordinador de Interred en la Comunidad Valenciana y experto en temas de género. Coordinadora Valenciana de ONGDs*

18,30-20,00 h Mesa redonda: "Experiencias de proyectos con enfoque de género". Participantes: **Lidia Montero** (*Grupo de Cooperación del Colegio de Enfermería de Alicante. "Talleres de intervención socio educativa con mujeres en riesgo de exclusión"*); **Isabel Casabona** (*Profesora del Departamento de Enfermería de la Universidad de Alicante. "La formación sobre el terreno en los proyectos de cooperación"*); **Eduardo Alonso** (*Director del Centro de Salud Pública de Elche. "La perspectiva de género en Médicos del Mundo-España"*) y **Alberto Belvis Bañuls** (*"Visión de los hombre sobre la Desigualdad de Género". Grupo de Hombre contra la Desigualdad de Género*).

Sábado 10 de Mayo 2014

09,00-10,00 h "La situación de las mujeres en India. Amenazas y Fortalezas en el siglo XXI". **Íñigo Eguren**. (*ONG Calcuta Ondoan*)

10,00-11,00 h "First Ladies. Mujeres en situaciones de emergencia: vulnerables y poderosas". **Mila Font Jiménez**. *Delegada de Médicos Sin Fronteras en Valencia*

11,15-12,30 h Visita guiada al Sanatorio de Fontilles

12,30-14,00 h Conferencia de clausura. "El papel de las mujeres en los procesos de desarrollo: Hacia la redefinición del paradigma de la ética del cuidado". **Coto Talens**. *Psicóloga clínica. Experta en Género y Violencia en las relaciones*.

MUJERES Y CULTURAS DE LA PAZ DESDE SUS CLAVES HISTÓRICAS

Rosa Ballester*

*Dpto. Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad Miguel Hernández

RESUMEN

Aunque las ideas subyacentes a los principios fundamentales estaban implícitas en el programa de la UNESCO desde sus inicios como organización en 1945, el programa “Cultura de la Paz” fue iniciado formalmente en las postrimerías de la Guerra Fría, hacia 1989, y asumido programáticamente por la Asamblea General de la ONU el 13 de septiembre de 1999. El año 2000 fue rotulado como “Año de la Cultura de la Paz” y entre 2001 y 2010 se celebró el Decenio Internacional para la Promoción de una Cultura de la No violencia y de la Paz a favor de los niños del mundo. El objetivo del trabajo ha sido el abordaje histórico de cómo se ha ido introduciendo la cuestión de género en el concepto de desarrollo y en sus relaciones con la salud y la consecución de la cultura de la paz. Este tipo de análisis requiere la adecuada contextualización en el marco de los hitos que constituyen el humanitarismo moderno, y directamente en conexión con lo anterior, en el proceso histórico del origen y significado de las organizaciones no gubernamentales y de desarrollo.

Dentro de las estrategias para que esta declaración programática fuera una realidad, uno de los objetivos previstos ha sido, desde sus inicios, promover y asegurar la igualdad entre hombres y mujeres, aunque el enfoque de género se ha ido incorporando de forma transversal en el resto de objetivos: educación en valores, promoción de un desarrollo sostenible, promoción y respeto por los derechos humanos, participación democrática y tolerancia y solidaridad en las relaciones entre personas y pueblos.

Tres son, al menos, los enfoques desde los que se ha abordado la participación y el papel de las mujeres en los procesos de desarrollo: el enfoque del bienestar, el enfoque salud y desarrollo y el de género y desarrollo. Es este tercer enfoque el que se incardinaría la cultura de la paz desde la perspectiva de género, porque como afirma Amartya Sen, las mujeres no son destinatarias pasivas de reformas que afectan a su estatus, sino protagonistas de los cambios, iniciadoras dinámicas de transformaciones sociales que buscan modificar tanto la existencia de los hombres como la suya propia.

TALLER DE INTERVENCIÓN SOCIO EDUCATIVA CON MUJERES EN RIESGO DE EXCLUSIÓN*

Montero Costas L**, Martos Casado G.**

***Taller de Intervención socio-educativa con mujeres en riesgo de exclusión"*
realizado por miembros del **Grupo de Cooperación al Desarrollo del Colegio de Enfermería de Alicante

RESUMEN

Introducción: Englobando las necesidades sobre temas de salud, el riesgo de exclusión social y la perspectiva de género, se han llevado a cabo dos talleres, uno en abril y otro en noviembre del 2013 con mujeres gestantes o madres que presentaban situaciones detectadas y diagnosticadas como de alto riesgo (pobreza, malos tratos, mujer adolescente,...) incluidas en el Programa de Atención Perinatal de la Fundación Nazaret al que son derivadas a través de servicios sociales o servicios de atención sanitaria. Estas mujeres manifiestan un mínimo autocontrol y pocas capacidades de afrontamiento y una escasez general de recursos interpersonales, inmadurez, soledad y viven situaciones de tener que afrontar paternidades tempranas, embarazos no deseados, falta de vínculos afectivos... Dentro de este contexto los profesionales de Enfermería tratamos en sesiones grupales temas de salud relacionados con el cuidado de los recién nacidos o la educación sexual. Para ello se emplearon las Metodologías Participativas por considerarlo un mecanismo integrador y efectivo para la asimilación de conceptos y la creación de vínculos. Se tuvieron en cuenta como parte esencial del programa los horarios más adecuados para la situación de las mujeres, el que pudieran acudir con los hijos no escolarizados y el desplazamiento hasta el centro para facilitar la asistencia. Además se pusieron en conocimiento las vías sociales disponibles en temas sanitarios, como números de teléfono de emergencias y la forma en la que deben ser empleados al identificar las situaciones de urgencias reales, permitiendo que entren en las redes socio-sanitarias existentes para toda la población.

Objetivos: Con el objetivo principal de facilitar un entorno en el que las mujeres pudieran compartir sus inquietudes, experiencias y vivencias, se buscan los objetivos secundarios de la mejora y asentamiento de conocimientos correctos sobre la salud perinatal y las urgencias domésticas, la ampliación y fomento de los conocimientos y usos de la planificación familiar y trabajar hábitos sanos y habilidades adecuadas a las necesidades del bebé.

Método: La actividad se llevó a cabo según las Metodologías Participativas: las profesionales enfermeras como facilitadoras de conocimientos e incluidas como unas participantes más en las dinámicas propuestas, donde el grupo manifiesta sus propias necesidades y consensúa los temas a desarrollar.

La población diana fueron mujeres, entre 16 y 50 años, gestantes y madres de niños/as de 0 a 3 años, asistiendo a cada sesión una media de 6 mujeres. Ambos talleres constaron de 4 sesiones de 2 horas de duración un día por semana y los temas finalmente tratados fueron:

I Taller: “Primeros auxilios y Educación Sexual”	II Taller: “Mujer y Salud”
Primeros auxilios domésticos	¿Qué es mujer y salud?
Atención a niños con síntomas de enfermedad	Planificación familiar
Educación sexual	Enfermedades de transmisión sexual
Cuidados después del parto	Problemas de salud frecuentes en la mujer

Conclusiones: Se constató la efectividad del programa a través de indicadores como la asimilación de conocimientos y su puesta en práctica en simulacros y la expresión abierta de miedos e inquietudes. Se valoró muy positivamente la creación de un espacio para mujeres donde poder sentirse pertenecientes a un grupo y poder mostrarse con total libertad. Las educadoras que normalmente trabajan con estas mujeres de forma individual valoraron el trabajo grupal que generó mayor confianza, motivación e implicación de las mujeres. La diferencia de edades y culturas enriqueció el intercambio de experiencias y conocimientos, además de facilitar la integración. Se observaron claramente las dificultades para conciliar su vida diaria o personal con una actividad exclusiva para ellas y las barreras para identificar emociones de forma consciente. La situación de aislamiento geográfico, ya conocido gracias a los informantes clave, se corrige al permitir que las mujeres salgan de su entorno habitual, conozcan otras situaciones similares con las que se puedan sentir identificadas rompiendo con el estigma de la soledad e incompreensión.

Por lo tanto tiene impacto no solo en la adquisición de conocimientos sanitarios básicos, sino también en el aumento de la autoestima y responsabilidad de la situación individual de cada mujer, así como en abrir el camino para evitar incrementar la situación de exclusión derivada del desconocimiento de la implicación de una planificación familiar desfavorable.

LA FORMACION SOBRE EL TERRENO EN LOS PROYECTOS DE COOPERACION: ENFOQUE DE GÉNERO.

Dra. Isabel Casabona Martínez*

*Profesora del Departamento de Enfermería de la Universidad de Alicante

RESUMEN

EXPERIENCIAS - REFLEXIONES

AÑO 1999. PERU. Universidad Alicante-Universidad de Chiclayo. Programa de Salud Mujer y atención al niño. Gestión Sanitaria. En DEMUNA: Seminario con parejas y madres adolescentes. La mujer es la gran protagonista de la economía del país: en zonas urbanas trabajan y estudian, se divorcian... en zonas rurales se dedican a la agricultura, ganadería y artesanía.

AÑO 2001. SAHARA. Universidad Alicante- Escuela de Enfermería Mártir Ahmed Abdel Fatal de la RASD. El peso de la mujer en estos años ha sido vital en los campamentos, ellas se han encargado de mantener y enseñar a sus hijos su cultura...música, artesanía, gastronomía, historia..., en condiciones muy duras.

AÑO 2006. RWANDA. Universidad Miguel Hernández-Ministerio de asuntos exteriores y Clínica Vistahermosa. Este país está, entre los menos desarrollados en igualdad de oportunidades, vimos las huellas de un conflicto que empezó en 1994. En el enfrentamiento se mezclaron el odio étnico y la estigmatización de mujeres tutsi. Los hutus tuvieron la violación como mejor arma, infectando con VIH/sida a mujeres que morirían o transmitirían la enfermedad. Fuimos testigos de los Tribunales populares, donde un ciudadano que reconocía algún violador, asesino, podía denunciarlo y era juzgado...Después del enfrentamiento se hicieron cambios constitucionales para garantizar los derechos de las mujeres...pero estas leyes son solo palabras sobre el papel.

AÑO 2010. SANTO DOMINGO-SODEPA. PROYECTO AULA VIVA Vivlmos la creación desde ONU, República Dominicana de la campaña "BAJO LAS ALAS DE MARIPOSAS" para eliminar la violencia contra la mujer. Esta campaña se desarrolló en redes sociales: Twitter y Facebook.

CONCLUSIONES

Necesidad de Proyectos de FORMACION como herramienta de empoderamiento de mujeres obteniendo autonomía propia, consiguiendo así un estado de equidad, respeto y desarrollo humano.

LA PERSPECTIVA DE GÉNERO EN MÉDICOS DEL MUNDO-ESPAÑA

Eduardo Alonso*

*Director del Centro de Salud Pública de Elche

RESUMEN

La igualdad de género supone que los diferentes comportamientos, aspiraciones y necesidades de las mujeres y los hombres se consideren, valoren y promuevan de igual manera.

No significa que mujeres y hombres deban ser iguales, sino que sus derechos, responsabilidades y oportunidades no dependan del sexo con el que han nacido.

La perspectiva de género (PG) es un marco teórico para entender las desigualdades de género. Una forma de mirar y de pensar los procesos sociales, las necesidades y las demandas. Y es también una categoría o herramienta de análisis que incorpora de manera sistemática el principio de igualdad de oportunidades entre mujeres y hombres.

La PG consiste en reconocer la diversidad de las necesidades y demandas de los hombres y de las mujeres, impulsar la adquisición individual y colectiva de los instrumentos necesarios para superar los obstáculos que impiden la igualdad real entre los géneros e identificar a las personas como agentes de cambio.

La PG permite un relato fiel de la realidad y la inclusión de las diferentes realidades y necesidades de mujeres y hombres, con el objetivo de reducir las desigualdades. Su instrumento es el análisis de género, mediante el análisis de la división sexual del trabajo: ¿quién hace qué?; del análisis de acceso y control de los recursos: ¿quién tiene qué?, ¿quién controla?, ¿quién se beneficia? y del análisis de la participación: ¿quién participa y toma las decisiones?, ¿dónde lo hace?

Desde 2002 Médicos del Mundo España incorpora la PG y a través de ella revisa de forma permanente sus objetivos y políticas, los procedimientos y mecanismos que rigen sus estructuras internas y las creencias, actitudes y valores explícitos e implícitos. La PG está incorporada en el Eje 2 "Derechos Humanos y Género" de su Plan Estratégico 21012-2015. Supone un proceso continuo, con asignación de recursos y evaluación periódica.

EXPERIENCIA DESDE UN GRUPO DE HOMBRES CONTRA LA DESIGUALDAD DE GÉNERO

Alberto Belvis*

*Grupo de Hombre contra la Desigualdad de género

RESUMEN

Lo primero destacar que somos el problema y que no somos víctimas del patriarcado pues reproducimos un modelo de desigualdad de forma consciente. El cambio personal en los grupos de hombres se produce por una toma de conciencia del problema de género relacionado con la cercanía con alguna mujer concienciada y/o por sucesos críticos en nuestra historia de vida

En el grupo de hombres trabajamos desde los conceptos de justicia, libertad, y amor (entendido desde el pensar mas en el crecimiento de la pareja, que en mis propios miedos); desde lo emocional mas que desde lo intelectual y hacia la autenticidad del pensar sentir y hacer lo mismo.

El ponernos las gafas de género nos permite observar como con nuestras acciones mejoramos o entorpecemos la igualdad de género. Y favorecer tanto el empoderamiento de las mujeres como el apoderamiento de los hombres.

Trabajamos desde la antihomofobia, el feminismo y hacia la construcción de una nueva identidad de los masculino incidiendo en temas como la crianza, las relaciones de pareja, la sexualidad y el ámbito domestico, para pasar desde lo privado a lo público.

Y tal como decía Machado: "Caminante SI hay camino, se hace camino al andar, y al volver la vista atrás, se ve la senda, que nunca se ha de volver a pisar".

LA SITUACION DE LAS MUJERES EN INDIA, AMENAZAS Y FORTALEZAS EN EL S.XXI

Iñigo Eguren*

*Director de Calcuta Ondoan, ONGD

RESUMEN

Los cambios que la India está experimentando en las últimas dos décadas está haciendo cambiar la percepción que la mayoría de las personas tienen sobre este inmenso país. La nueva India emergente se nos presenta como un país con increíbles posibilidades y con un presente y un futuro prometedor como nueva potencia económica mundial.

Si hasta hace no mucho India se presentaba como ese lugar exótico de encantadores de serpientes, donde Madre Teresa cuidaba de sus pobres, parece como si de la noche a la mañana se ha convertido en el país de los informáticos y de oportunidades para todos.

Pero no debemos olvidar que India es un país muy extenso, complejo y diverso. India cuenta en la actualidad con más de 1.200 millones de personas. ¿Cómo está repercutiendo en su población el crecimiento económico de esta nueva India emergente?, y ¿cómo está afectando a sus mujeres?

En realidad, la India emergente, está beneficiado enormemente a una ínfima parte de la población, quienes se están enriqueciendo de una manera escandalosa, además ha logrado mejorar mucho la calidad de vida de una franja de unos 150-200 millones de personas (lo que se llama esta nueva clase media), lo cual no está nada mal, pero debemos tener en cuenta que en India viven más de 1.200 millones de personas, así que nos quedan más de 900 millones de personas, que no solo no se están beneficiando sino que su situación es ahora peor que hace 20 años. Los precios han subido, y las diferencias si antes eran principalmente de casta, ahora son de casta y de poder adquisitivo brutal, es decir la minoría que gozaba de una buena educación y posición social ha logrado mejorar considerablemente su calidad de vida, el resto... más del 70% de la población ha quedado al margen.

Otro dato a tener en cuenta es que en India más del 70% de la población vive en el campo. Y la situación en el campo y en las ciudades es completamente diferente, la India rural, sigue siendo la India donde pesan más las tradiciones, en las ciudades se dan muchos contrastes, con islas de riqueza y océanos de pobreza, hay ciudades donde más de la mitad de su población vive en slums, o barrios marginales, como en el caso de Mumbai.

LA SITUACIÓN DE LAS MUJERES

Partiendo de la base de que la discriminación y la violencia de género suponen un fenómeno mundial, incluido nuestro país, lo cierto es que en India tiene un cariz realmente grave.

Si nos fijamos en el censo de India de 2011, vemos que hay dato que se denomina sex ratio

que indica que en el país en su conjunto hay 914 niñas x cada 1.000 niños menores de 6 años, cuando lo normal es que la naturaleza si no hay intervenciones hace que prácticamente nazcan el mismo número de niños que de niñas, esto hace que una población tan enorme "falten" alrededor de 50 millones de mujeres.

¿Dónde están estas mujeres?, ¿Cuál es la principal razón por la que han desaparecido?

En India hay predilección por los niños, existen varias razones para ello aunque las más importantes las encontramos en la raíz de la Patrilocidad y la Patrilinealidad.

En la Patrilocidad, la mujer debe abandonar al casarse la casa de los padres y mudarse a la casa de su marido, pasando a vivir también con sus suegros, por lo que el hijo pasa a convertirse en la "seguridad social" de sus padres ya que él y su futura mujer cuidaran de ellos y de sus tierras en la vejez. Por otro lado en la Patrilinealidad, al marcharse la hija renuncia a su herencia, y por ello se le da una dote. Antiguamente esta dote, era algo que pertenecería a la chica, e incluso si por cualquier razón tenía o quería marcharse ella podría marcharse con su dote, en cambio en la actualidad la dote se queda con la familia del marido. La mayoría de los matrimonios siguen siendo concertados, y aunque está prohibido por ley, se acuerda una dote que la familia de las mujeres debe aportar.

Además, en la religión hindú, el hijo varón es quien se encarga de los rituales de cremación del padre, como por ejemplo prender fuego a la pira funeraria, si esto no se hace así el alma del difunto no alcanzará el paraíso.

Por lo tanto invertir en un hijo es una buena inversión, en cambio, las chicas, al casarse se tendrá que marchar de casa, y además habrá que pagar por su dote. De esta manera se puede entender el dicho indio que dice "*invertir en una mujer es como regar en el jardín del vecino*". Por esta razón en India como en otros países se han venido dando infanticidios de niñas, esta práctica se ha reducido enormemente en India, no obstante lo que está ocurriendo es que se están produciendo masivamente, abortos selectivos. No cuestionamos aquí el derecho al aborto, sino que lo que está ocurriendo es que se realiza una ecografía, si es niño se sigue adelante, y si es niña, se aborta y se vuelve a intentar.

Es importante también reseñar que los indios, quieren a sus hijas, el problema es que por lo anteriormente explicado una niña, y especialmente una segunda o tercera hija suponen una gran carga económica para las familias. Según un estudio en el caso de terceras hijas solo hay 219 por cada 1.000 niños.

Hay otra cuestión importante aquí, y es quienes son más selectivos con el sexo del bebe, ¿los pobres, los ricos? Contrariamente a lo que pudiera pensarse, no son los más pobres quienes se preocupan más y quienes interrumpen el embarazo si son niñas, sino precisamente esa nueva y floreciente clase media.

El consumismo ha entrado de una manera tan feroz en esta clases medias, que en muchas familias se prioriza sobre todas las cosas, el dinero, el mejorar en la escala social, el tener más "bienes de consumo" que sus vecinos. Los abortos selectivos se dan más por lo tanto en las ciudades que en el campo y más entre las clases más pudientes que entre las familias más hu-

mildes. A pesar de los esfuerzos del Gobierno de India, la tendencia es a peor, ya que en 1991 la proporción era de 941/1000, en 2001 927/1000 y en 2011 914/1000.

Por otro lado, la violencia contra las mujeres está también en aumento, ante esta situación, las ONGD, venimos trabajando desde años en proyectos de empoderamiento de mujeres, en el caso de Calcuta Ondoan, lo hacemos además con organizaciones feministas locales, bien de manera directa o tratando de establecer convenios de colaboración entre ONG locales a quienes apoyamos y organizaciones feministas.

Trabajar por el empoderamiento de las mujeres supone un impulsar un proceso a largo plazo en el que la mujer pueda llegar a alcanzar el control de su propia vida y sus condiciones de vida. Un proceso de cambio de dependencia, marginalización e inseguridad a independencia, participación, toma de decisiones y autoestima, en resumen propiciar un cambio en las relaciones de poder, todo ello a nivel individual y también comunitario y político.

El panorama es bastante desolador, no obstante, ver la fuerza de estas mujeres en su lucha diaria, nos llena de esperanza.

Para más información en Youtube "Empoderamiento de las mujeres, la llave del cambio", "morir por la dote"

FIRST LADIES. MUJERES PODEROSAS Y VULNERABLES

Mila Font Jiménez*

*Delegada de Médicos Sin Fronteras en Valencia

RESUMEN

Las mujeres son las primeras que sufren cuando el poder de las armas desbarata una sociedad.

Pagan el precio de la guerra y los enfrentamientos. Son extremadamente vulnerables. Cuando quedan embarazadas deben dar a luz en unas circunstancias increíblemente atroces. Además, suelen ser víctimas de violaciones.

Al mismo tiempo, son poderosas: aseguran la supervivencia de su familia. En situaciones de emergencia, trabajan muy duro cada día para encontrar comida y abrigo. La vida y el futuro de la próxima generación están en sus manos.

Médicos Sin Fronteras les proporciona asistencia. Mujeres en situaciones de emergencia: vulnerables y poderosas. Por esto, estas mujeres son nuestras primeras damas, nuestras First Ladies.

Esta charla ha consistido en mostrar ejemplos específicos en los que las mujeres son el objetivo principal de las intervenciones de Médicos Sin Fronteras.

- **Reducir la mortalidad materna** es una de las claves de muchos proyectos de MSF, en estos casos las actividades se centran en realizar seguimiento a los embarazos, Test ETS, VIH (con pareja), parto en lugar seguro junto a 2 visitas después del parto, proporcionar tratamiento anticonceptivo para aquellas mujeres que así lo prefieran, así como contactos con parteras tradicionales. Los problemas principales a los que nos enfrentamos en estos proyectos (tomando como ejemplo un proyecto en Zambia) son la falta de acceso de estructuras de salud con estos servicios y con profesionales cualificados y las creencias tradicionales relacionadas con la maternidad.
- **Violencia sexual.** En tiempos de conflicto, las violaciones y otras formas de agresión sexual suelen ser práctica habitual y utilizada como arma de guerra. Este tipo de violencia puede ser utilizado para humillar, castigar, controlar, vulnerar, atemorizar y destruir. Pero en tiempos de estabilidad, la violencia sexual también es un grave problema que atenta contra la salud y la vida. En ambos casos, los perpetradores a menudo son quienes supuestamente deben dar seguridad doméstica y social. Además la mayoría de estas violaciones quedan impunes y son causa de estigmatización de las mujeres supervivientes. MSF presta asistencia a víctimas de violencia sexual que buscan ayuda a pesar de las dificultades en más de 120 proyectos de todo el mundo. Sin embargo, muchas otras víctimas, demasiadas, no encuentran ningún tipo de respuesta, y las heridas físicas y psicológicas que sufren puede que nunca lleguen a curarse. Para auxiliar a

estas personas invisibles, la violencia sexual debe ser reconocida por más comunidades y gobiernos como la emergencia médica que es y responder en consecuencia. Sólo así podremos ayudar a todas estas víctimas ocultas a reconstruir sus vidas y conseguir que otras se salven de un trauma que puede destrozar sus vidas para siempre.

EL ESTIGMA EN LA LEPROA: CONCEPTOS, CAUSAS Y DETERMINANTES

Silatham Sermrittirong*, Wim H. Van Brakel**, ***

*Raj Pracha Samasai Institute (RPSI), Department of Disease Control, Northaburi, Thailand

**Athena Institute, VU University, Amsterdam, Netherlands

***Netherlands Leprosy Relief, Amsterdam, Netherlands

(Este trabajo es una reproducción de *Lepr Rev* 2014; 85(1): 36-47)

RESUMEN

Antecedentes: La lepra es una enfermedad infecciosa crónica que ha estigmatizado a los afectados desde la antigüedad hasta nuestros días.

Objetivo: Se llevó a cabo esta revisión para entender el concepto, la causa y los determinantes del estigma de la lepra.

Métodos: Se realizaron búsquedas electrónicas empleando PubMed (Medline) y las bases de datos CINAHL y PsycInfo. Se buscaron trabajos no incluidos en estas bases de datos mediante Google Académico. El principal criterio para la inclusión fue el de trabajos relacionados con el estigma o lepra escritos en Thai o inglés.

Resultados: Después de las búsquedas se identificaron 84 trabajos, 3 fueron eliminados por duplicidad y publicación paralela y 20 se eliminaron al revisar el resumen. Después de revisar 61 trabajos, se excluyeron 7. Por tanto, se incluyeron 54 trabajos en esta revisión. Se halló que el concepto de estigma implica no solamente características consideradas poco deseables, sino también el contexto social del individuo o grupo afectado. Las causas y determinantes del estigma relacionados con la lepra son las manifestaciones visibles de la enfermedad, las creencias culturales o religiosas, el miedo a la transmisión, la asociación con personas consideradas inferiores e intervenciones públicas relacionadas con la sanidad.

Conclusión: El estigma es un fenómeno complejo que tiene múltiples causas, muchas veces relacionadas con el contexto cultural en que se presenta. A pesar de esto, se encontraron muchas similitudes con el estigma relacionado con la lepra en distintos países y culturas, que facilitaron el desarrollo de las intervenciones y el estudio.

SUMMARY

Background: Leprosy is a chronic infectious disease that has stigmatised people affected since ancient times until now. This has resulted in difficulties in the lives of those affected.

Purpose: This literature review was conducted to understand the concept, causes, and determinants of stigma in leprosy.

Method: Electronic searches were undertaken using PubMed (Medline), CINAHL and PsycInfo databases. The internet was searched through Google Scholar for papers not found in these databases. The main inclusion criteria were papers related to stigma or leprosy written in Thai or English.

Results: After searching the databases, 84 papers were identified, 3 were removed because of duplication and parallel publication, and 20 were removed on abstract screening. After reading 61 full papers, 7 were excluded. Finally, 54 were included in this review. It was found that the concept of stigma involves not only characteristics considered undesirable, but also the social context of the individual or group. Reported causes and determinants of stigma related to leprosy are the external manifestations of the disease, cultural and religious beliefs, fear of transmission, association with people considered inferior and public health-related interventions.

Conclusion: Stigma is a complex phenomenon that has multiple causes, often linked to the cultural context in which it occurs. Despite this, many similarities were found in leprosy-related stigma across countries and cultures, which would facilitate the development of interventions.

Correspondencia a:

Silatham Sermrittirong, Public Health Technical Officer, Raj Pracha Samasai Institute, Department of Disease Control, Tiwanond Road, Muang District, Nonthaburi 11000, Thailand. (e-mail: silatham@health.moph.go.th, ssilatham@hotmail.com)

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas pueden agruparse en dos categorías: agudas y crónicas. Las enfermedades crónicas frecuentemente presentan consecuencias físicas y sociales de larga evolución. La lepra es una enfermedad crónica y clásica que ya fue descrita en un papiro egipcio de alrededor de 1550 A. C.¹ Documentos escritos aproximadamente del año 600 A. C. hallados en India describen una enfermedad que podría ser la lepra. Se cree que el ejército de Alejandro Magno transmitió la enfermedad a Europa al regresar de la India.¹ En aquellos tiempos no se conocía ni la causa biológica ni el tratamiento de la enfermedad. Por consiguiente, los afectados desarrollaban sintomatología cutánea y discapacidades severas que atemorizaban a la población. Se creía que la lepra era causada por una maldición o por el pecado.²⁻⁵ Esta creencia ha permanecido hasta nuestros días como revelan los estudios de Alubo en Nigeria, Burathoki en Nepal e Idawani en Indonesia. Describen como las comunidades perciben la lepra como la enfermedad, la voluntad o el castigo de Dios.^{2,3,6} El estigma como elemento social relevante, desempeña un papel muy importante en las vidas de las personas afectadas y sus familias y ha servido de excusa para segregar a los individuos afectados en colonias o leprosarios.⁷

Actualmente, se sabe que el *Mycobacterium leprae* descubierto por Gerhard Henrik Armauer Hansen de Noruega en 1873 es el agente etiológico de la enfermedad. Actualmente existe un tratamiento relativamente corto y efectivo en forma de multiterapia (MDT).^{1,8} Sin embargo, el estigma hacia la enfermedad persiste en muchos países.^{6,9-11}

El estigma representa un obstáculo para la búsqueda de nuevos casos y la efectividad del tratamiento, lo cual constituye la gran preocupación de los programas de control de la enfermedad.^{2,3,6,10,12-15} Se ha intentado muchas veces disminuir el impacto del estigma ligado a la enfermedad. Por ejemplo, integrando los servicios sanitarios para la lepra dentro del sistema de salud general para eliminar la discriminación entre las personas afectadas y los que padecen otras enfermedades. Se han empleado términos alternativos para la palabra lepra como “lesión cutánea adormecida” o “enfermedad de Hansen”. Se ha invertido mucho económicamente en intentar reducir el estigma a través de una amplia difusión informativa sobre la enfermedad. Aunque este planteamiento puede ayudar a afrontar el miedo y la consecuente discriminación relacionada con las realidades biológicas de la lepra, es poco probable que altere el rechazo y la alienación atribuible al sentimiento de culpa.¹⁸

En Tailandia, las personas afectadas por lepra todavía son estigmatizadas por el personal sanitario y su comunidad.¹⁹ Algunos pacientes han sido rechazados y se les ha negado tratamiento para sus úlceras por parte del personal de enfermería, con el consiguiente retraso en el diagnóstico y una pobre adherencia al tratamiento en muchos casos.¹¹ Antes de presentarse para ciertos tipos de trabajo, el aspirante necesita presentar confirmación médica de que no padece lepra.²⁰

La mayoría de los programas de disminución del estigma se han aplicado de un modo general que contradice la realidad de que las características del estigma, en particular de sus determinantes, pueden variar de una sociedad a otra. Dijker y Kooman recomendaron que las intervenciones encaminadas a reducir el estigma fuesen enfocadas hacia el tipo de condición, tipo de sociedad y tipo de individuo implicado,²¹ puesto que estos factores determinan

los principales sistemas de motivación que influyen en las personas sobre la percepción de la anormalidad. Gussow y Tracy sugieren que es esencial entender la historia social, el significado cultural actual y la visión general de las personas implicadas.²²

Esta revisión sistemática pretende recopilar lo conocido sobre las causas y determinantes del estigma relacionado con la lepra en distintas sociedades para proporcionar información útil para el personal sanitario u otros profesionales que deseen profundizar en su conocimiento o desarrollar cualquier investigación empírica relacionada con el estigma. Utilizamos los conceptos de estigma de Goffman, Link y Phelan como marco de referencia.^{23,24}

MÉTODOS

Se efectuaron búsquedas electrónicas en las bases de datos PubMed (Medline), CINAHL y PsycInfo con el término de búsqueda "lepra y (discriminación o estigma o causas o creencias)". Se buscaron en Internet a través de Google Académico trabajos no publicados en estas bases de datos. Se obtuvieron borradores de informes y herramientas de miembros colaboradores del Consorcio Internacional para la Investigación y Acción contra el Estigma relacionado con la Salud (ICRAAS). Se buscaron manualmente trabajos no publicados, periódicos, tesis, conferencias e informes. Se incluyeron los estudios escritos en tai o inglés relacionados con estigma o lepra; y se usaron métodos cuantitativos, cualitativos, o mixtos.

RESULTADOS

La Figura 1 indica el proceso y el número de publicaciones identificadas, cribadas y eventualmente incluidas en la revisión.

Durante las búsquedas en las bases de datos se identificaron 84 trabajos, 3 de ellos fueron eliminados por estar duplicados o publicados de forma paralela y 20 se eliminaron al leer el resumen (no relevantes). Después de revisar 61 trabajos completos, se eliminaron 7 como no relevantes y sólo 54 fueron incluidos en la revisión. Estos trabajos se publicaron entre 1963 y 2013. Los resultados se presentan en forma narrativa distribuidos en dos apartados principales. El "concepto de estigma" se presenta primero, seguido por "causas de los determinantes".

EL CONCEPTO DE ESTIGMA

Estigma es una palabra griega que, en sus orígenes, se refería a un tipo de tatuaje que se grababa mediante cortes o quemaduras en la piel de criminales, esclavos o traidores para identificarlos visiblemente como personas de mala reputación y moralmente corruptas.²⁵ Estos individuos debían ser evitados, particularmente en lugares públicos. Posteriormente, se aplicó la palabra a otros atributos personales considerados vergonzosos o desacreditadores. En relación con la salud, el estigma fue definido por Ering Goffman como un atributo que determina que el individuo es distinto a una persona "normal" y además, que la persona es "de naturaleza poco deseable – y en caso extremo, una persona mala, peligrosa o débil."²³

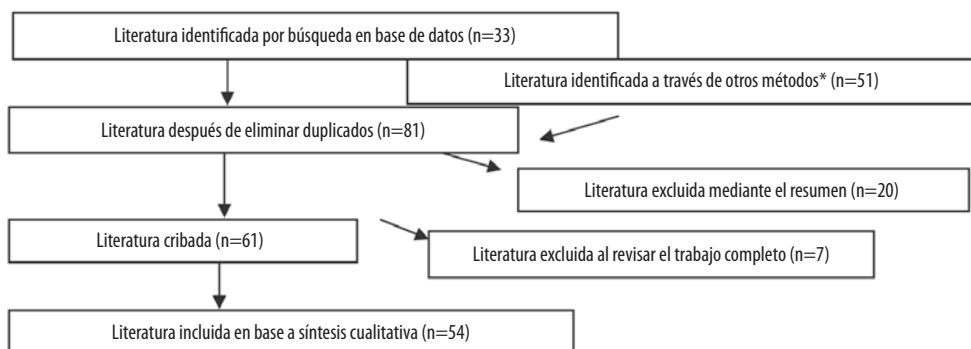


Figura 1. Diagrama de flujo de literatura identificada mediante búsquedas en bases de datos. *Búsqueda manual y búsqueda con Google Académico.

Para poder comprender mejor su definición, Goffman propuso tres categorías de atributos que desacreditan. Estos son “repulsión del cuerpo” o estigma de desfiguración física, “aberraciones de carácter individual” y/o personalidad, tales como desorden mental, encarcelamiento, desempleo, y el “estigma tribal” de raza, nación y religión.

La definición de Goffman ha sido citada por muchos investigadores; sin embargo también ha sido cuestionada. Como se han llevado a cabo muchos estudios sobre estigma por diferentes profesionales en distintos contextos, se han propuesto muchas definiciones como alternativa o elaboración de la definición de Goffman. Jones *et al.* definieron el estigma como “la marca o atributo que une a la persona a unas características o estereotipos indeseables”.²⁶ Esta definición implica que un grupo vea al otro como anormal. Introduce el concepto de “ellos y nosotros”. Stafford y Scott propusieron que el estigma es “una característica de una persona que es contraria a una norma de un grupo o unidad social”.²⁷ Definieron “norma” como una creencia compartida y generalizada de que una persona debe de comportarse de una manera determinada en cierto momento.” Crocker *et al.* afirmaron que “los individuos estigmatizados poseen o se cree que poseen algunos atributos o características que configuran una identidad social que está devaluada en un contexto social particular.”²⁸ Link y Phelan se refieren al estigma como “un proceso dinámico unido a una competición para el poder y unido a mecanismos sociales existentes de exclusión y dominación”.²⁴ Parker y Aggleton definieron el estigma como “un proceso social que implica identificar y emplear diferencias entre grupos de personas para crear y legitimar las jerarquías sociales y la falta de igualdad”.²⁹ Castro comentó que el estigma es “resultado de una violencia estructural perpetuada por las grandes fuerzas sociales enraizadas en procesos históricos y económicos”.³⁰ Jacoby señaló que el estigma era “una etiqueta que asocia una persona a un grupo de características no deseadas que forman un estereotipo”.³¹

Weiss y Ramakrishna definen el estigma como “un proceso social o experiencia personal caracterizada por la exclusión, rechazo, culpa o devaluación resultante de la experiencia o anticipación de un juicio social adverso sobre una persona o grupo identificado y relacionado con un problema particular”.¹⁰ Es destacable el hecho de que, mientras las definiciones de Goffman se

centran en los atributos individuales, las definiciones posteriores, como las de Link y Phelan, Parker y Aggleton, Castro, y Weiss y Ramakrishna, se centran más en el contexto social. Posteriormente, Link y Phelan expandieron el nexo entre un atributo y un estereotipo identificado por Goffman con un conjunto de significados más amplio para el término.²⁴ Ellos afirman "... el estigma existe cuando convergen los siguientes componentes interrelacionados. En el primer componente, la gente distingue y etiqueta diferencias humanas. En el segundo, las creencias culturales dominantes unen a las personas etiquetadas a características no deseables y estereotipos negativos. En el tercero, las personas etiquetadas son colocadas en categorías distintas para conseguir algún grado de separación de "nosotros" a "ellos". En el cuarto, las personas etiquetadas experimentan una pérdida de estatus y discriminación que conlleva a la desigualdad". Aunque su definición de estigma no incluye temas sociales, Stafford y Scott concluyeron que la sociedad podía crear estereotipos negativos para preservar la estructura social o permitir la explotación de un grupo y sus recursos.²⁷ También señalan que la desigualdad social influye significativamente en el proceso de estigmatización de ciertos individuos o grupos. Aquellos que tienen el control de una sociedad tienen el poder de imponer sus normas, valores y creencias, incluyendo el significado cultural de un atributo y el estigma unido a él a las personas indefensas. Esto encaja con los puntos de vista de Link y Phelan, y Parker y Angleton en referencia al rol del "poder social" en el proceso de estigma y discriminación. Las sugerencias de Stafford y Scott también son apoyadas por los estudios de Waxler, quien informó que por prejuicios raciales y la amenaza económica percibida por la población hawaiana en relación a los trabajadores chinos y otros grupos, estos fueron culpados de introducir la lepra en el país.³²

Se puede concluir que la literatura actual percibe el estigma como algo que no depende sólo de una característica no deseable de un individuo o grupo, sino como algo construido por el contexto social al que ese individuo o grupo pertenece.

CAUSAS Y DETERMINANTES DEL ESTIGMA EN LA LEPROSIA

MANIFESTACIONES EXTERNAS

Durante la fase precoz, la lepra puede presentarse con lesiones cutáneas poco relevantes, pero si estas lesiones no se tratan se convierten en mucho más visibles. Al mismo tiempo, los nervios pueden verse afectados con las subsiguientes discapacidades en ojos, manos y pies. Incluso durante el tratamiento, las personas afectadas por la lepra pueden presentar manifestaciones cutáneas por reacciones inmunológicas que pueden aparecer antes, durante y después del tratamiento. Estas manifestaciones visibles están entre las principales causas del estigma.^{11,33}

El caso de un emigrante polaco diagnosticado de lepra en Inglaterra en 1947 puede ilustrar esta afirmación. Se le describió como "presentando un rostro leonino" que claramente lo diferenciaba del resto de la sociedad. Esta apariencia provocó una fuerte reacción pública con disturbios en las calles y debate en el mismo Parlamento. Se le detuvo en el hospital en contra de su voluntad. Actualmente, también se describe como un aspecto considerado poco agradable todavía puede estigmatizar a los afectados por lepra.⁶ Un estudio llevado a cabo en Indonesia

entre 1997 y 1999 constató que una reacción comunitaria negativa hacia los pacientes de lepra depende sobre todo de la visibilidad de los síntomas.⁶ Si la enfermedad está en fase precoz, sin señales persistentes, visibles o discapacidades, los pacientes consiguen normalmente esconder la enfermedad y no habrá reacciones estigmatizantes por parte de los demás.⁶ Los resultados de dos estudios en Nepal en 1998 y 1999 apoyan los hallazgos de Idawani en Indonesia.^{3,35} El primero reveló que los miembros de la comunidad discriminaban más abiertamente a los pacientes de lepra con síntomas persistentes visibles y discapacidades, mientras que el segundo constata que los afectados por discapacidades experimentan con más probabilidad reacciones negativas por parte de la comunidad frente a los que con la misma enfermedad no presentan síntomas externos visibles. Un trabajo reciente de Rensen en India también reveló que las personas afectadas por lepra con signos visibles sufrieron más restricción participativa en la comunidad que los que no presentaban signos.³⁶

Tres estudios en Tailandia dieron resultados similares a los de Indonesia y Nepal. Leeraphan halló que la visibilidad de la discapacidad se correlacionaba positivamente con el nivel de estigmatización comunitaria.³⁷ Algunos pacientes percibieron rechazo de sus familias y voluntariamente abandonaron sus casas para buscar tratamiento en hospitales y colonias para afectados. Después del tratamiento, los ex-pacientes con deformidades visibles tuvieron problemas para adaptarse a su situación anterior cuando regresaron a sus hogares. Este resultado está apoyado por dos estudios en Tailandia de Predaswat y Poopook, que constataron que los atributos más repulsivos fueron el pus y la sangre de las úlceras y la desfiguración en manos y pies.^{11,33} Informaron que incluso personas con discapacidades por otros problemas sanitarios y pacientes de lepra sin discapacidades rechazaban a los desfigurados por lepra.

Además de las manifestaciones externas, los pacientes de lepra pueden desprender un olor corporal extraño causado por las úlceras infectadas. El olor puede ser nauseabundo y empeorar en los casos en que sus comunidades no permiten que los pacientes se laven con la misma fuente de agua que el resto de la comunidad, como describe un informe de Madhya Pradesh, India.¹⁴ El mal olor los convierte en proscritos, y según Predaswat y Poopook también afecta a su estima y dignidad.^{11,33}

CREENCIAS RELIGIOSAS Y CULTURALES

Diferentes autores detallan que ya desde tiempos antiguos, la lepra fue interpretada como un castigo de Dios por los pecados cometidos.^{3-5;38-40} En ese contexto, se cita muchas veces la Biblia, particularmente el libro del Levítico, capítulo 13. La lepra se puede emplear como metáfora para el pecado. "La lepra se asemeja al pecado". Hay muchas razones por las que los antiguos rabinos consideraban a un leproso como alguien ya muerto. La lepra es como el pecado en que: comienza en la nada, en la fase precoz es indolora, crece lentamente, frecuentemente remite durante períodos y reaparece, anestesia los sentidos – uno no siente nada en la zona afectada, causa degradación y deformidad y proporciona al afectado un aspecto repulsivo."³⁸ Guzik comentó que "estas precauciones se toman no solamente por causas sanitarias o para proteger frente al contagio, ya que no es seguro que la lepra fuera contagiosa, sino para que la gente a través de la parábola de la lepra aprendieran lo terrible y detestable que resulta el

pecado a los ojos de Dios”,⁴¹ Volinn advirtió que este estigma en particular no está limitado a las tradiciones religiosas judeo-cristianas.³⁹ Entwistle lo describe como una creencia originaria de Irán que se transmitió hasta la India. Los afectados por lepra eran considerados pecadores frente al Sol. Se atribuían poderes curativos a bañarse en algunas zonas específicas como Suryakunds en Matura.⁴⁰ De acuerdo con Try y Brown, los hindús opinan que las discapacidades por lepra son consecuencia de malas obras por un mal karma de una vida anterior o un castigo divino, y los chinos creían en la transmisión sexual de la lepra por prostitutas y que era un castigo por un comportamiento inmoral.⁴⁵ Try describe estudios en Nepal donde las comunidades creían que la lepra era un castigo de los dioses por los pecados cometidos por los pacientes y sus familias en la vida presente o anterior.⁵ Según Burathoki, es atribuible a una falta de respeto hacia los dioses al no realizar ofrecimientos apropiados o por una grave violación de las normas sociales.³ Predaswat afirma que según las creencias budistas, la lepra es una enfermedad contagiosa e incurable.¹¹ Un varón con lepra no podía ser monje porque se le suponía tener alguna discapacidad corporal y su posición social gozaba de un gran respeto por parte de la población. Se creía que permitir a un afectado por lepra entrar en la congregación diseminaría la enfermedad entre los monjes. Predaswat relata que de acuerdo a la doctrina budista, una persona con lepra sufre la enfermedad como consecuencia de los pecados cometidos en una vida anterior y eso es pecaminoso e inmoral.¹¹

Gussow y Tracy constataron que el estigma se relaciona con creencias religiosas que consideran la enfermedad como un castigo por los pecados cometidos o con la implicación de los misioneros cristianos en el cuidado de los afectados, que hacia percibir la enfermedad como algo tan terrible que solamente los siervos de Dios eran capaces de atenderles.²² Sin embargo, Navon tenía otra visión. Su estudio en Tailandia detectó que el budismo no asignaba un solo estatus a la lepra.⁴² Aunque el budismo oficialmente prohíbe a los varones afectados por lepra cumplir su deber tradicional de unirse a la orden monástica durante un período de tres meses, esta prohibición no siempre fue tenida en cuenta y no tuvo efectos adversos sobre la percepción de la enfermedad.

Otras causas popularmente atribuidas a la lepra son la brujería, una maldición, no respetar ciertas prohibiciones alimentarias, el contagio y que sea hereditaria.^{4,6,33,35}

En opinión de Idawani, estas creencias tienden a marginar a los pacientes socialmente y les deshonra.⁶ Un estudio en Nigeria reveló que se creía que era hereditaria y las personas consanguíneas eran más vulnerables a la enfermedad.² Las personas con distinta sangre no corrían ningún riesgo. El mismo estudio informó que también entre el personal sanitario que atendía a los afectados existía esa creencia. Un trabajador dijo que no tenía miedo a la enfermedad ya que su sangre era fuerte y no había casos en su familia. También en Tailandia se creía que era hereditaria al observar más casos en determinadas familias y estaba prohibido casarse con enfermos de lepra.¹¹ En este país, muchos discapacitados era enviados por sus propias familias a las colonias para leproso ya que los creían malditos y merecedores de ser segregados socialmente.⁴³

La gente cree que la lepra no se cura por sus manifestaciones externas persistentes. Los estudios de Tailandia y Nigeria confirman esta teoría, ya que constatan como las personas con

discapacidad no son percibidas como curadas, pues los dedos perdidos en las manos y los pies no son recuperables. Tampoco se considera curado el que experimenta dolor o una leproreacción.^{2,11} Según, Alubo la creencia general es de que en las personas con deformidades, los síntomas se presentan periódicamente durante la época más cálida cuando reaparece la enfermedad.

MIEDO

El miedo a la transmisión constituye una de las mayores preocupaciones de la comunidad.⁵ El miedo se acentúa con los signos visibles que hacen que la población se mantenga alejada, especialmente los niños, considerados más vulnerables a las infecciones, de un "paciente".^{2,15} El miedo también se sostiene en creencias sin ningún fundamento. En Brasil, las creencias tradicionales de que la lepra es incurable, discapacitante y muy infecciosa prevalecen y mantienen temores infundados y la estigmatización de los pacientes.¹⁵ En las aldeas de Tailandia creen que una vez la persona con lepra está ya desfigurada es que no tiene cura y el paciente no puede volver a ser considerado normal.¹¹ En Nepal es común la creencia de que el contacto es la causa principal de la transmisión.^{3,5} En este país, también creen que la transmisión puede ser a través de los alimentos, el agua, el aire, las heces y excreciones del paciente como la orina, el sudor, el pus de las úlceras, el semen y el fluido vaginal.^{3,5}

Sin embargo, los resultados de dos estudios de Tailandia constatan que la transmisión no es la principal causa de estigma.^{11,42} Predaswat comentó que la lepra es considerada repugnante más que contagiosa, ya que los afectados en fase avanzada se caracterizan por presentar discapacidades, úlceras, sudor excesivo y mal olor.¹¹ Estos pacientes, voluntariamente se recluían por vergüenza y temor a ser repulsivos. Navon recuerda que el miedo al contagio no causa estigma, ya que la población tai la considera hereditaria.⁴² Además, en el pasado Tailandia estuvo plagada de epidemias incluso más terroríficas que la lepra, como la malaria, la viruela, la plaga bubónica y el cólera, todas ellas causantes de grandes estragos en la población.

ASOCIACIÓN CON "PERSONAS INFERIORES"

Seng observó que en el pasado, la lepra se asociaba con gente considerada social y culturalmente inferior en todos los aspectos.⁴⁴ Durante la época colonial del siglo XIX, el temor de los colonos por la elevada prevalencia de lepra entre los nativos dio pie a teorías racistas que consideraban a los afectados como "moralmente inferiores".⁴⁴ Por ejemplo, el régimen colonial británico asoció la clase obrera china con la inmundicia y el peligro social. La lepra se consideraba un problema exclusivamente chino introducido en Singapur por los trabajadores emigrantes sin signos visibles de la enfermedad que evitaban ser detectados en los puertos de desembarco. Waxler confirmó este fenómeno, e informó de que durante la misma época sirvió como excusa para excluirlos como competidores en asuntos económicos y confirmar al mismo tiempo un sentido de superioridad occidental, que culpaba a los emigrantes chinos de importar la lepra a Hawai y al oeste de Estados Unidos.

En su estudio en Tailandia, Navon afirma que ser asociado con gente inferior contribuía a la estigmatización.⁴² Ella constató que en el pasado, cuando las personas con lepra presentaban

discapacidades, ya prácticamente no podían asegurarse la subsistencia. Los que contaban con apoyo familiar vivían separados, pero cerca de ellos y los que estaban solos subsistían como mendigos, la población más desafortunada de la sociedad tai. Sin embargo, Waxler argumentó que la asociación de la lepra con la mendicidad no siempre origina estigma. Por ejemplo, se acepta ser un mendigo en Nigeria y no es motivo de estigmatización entre los musulmanes.³²

Incluso, actualmente, en situaciones de baja endemia y con la disponibilidad de tratamientos efectivos todavía existe esta asociación. Los afectados son generalmente pobres, sin trabajo ni educación, y de baja clase social.⁴⁵ Algunos se ganan la vida como mendigos. Todavía se constata que la población tai utiliza los términos —*khi ruan* y *khi thut*, que se traduce como “lepra” y “lepra con discapacidad”— para degradar a otra persona.⁴²

SALUD PÚBLICA E INTERVENCIONES RELACIONADAS

Un punto de vista distinto sostiene que el estigma es el resultado de la segregación obligada de las personas afectadas por la enfermedad, llevada a cabo en muchos países desde finales del siglo XIX.⁴² Esta política de segregación fue un intento de controlar la lepra cuando no había un tratamiento efectivo para la enfermedad. Poorman llegó a la conclusión de que el confinamiento fue propuesto por los científicos, porque percibían la lepra como una amenaza para el resto de la población⁴⁷ mientras que la comunidad en general no tenía ese miedo a la lepra y se resistía a la separación de sus familiares y amigos afectados. Eventualmente, por medio del aislamiento y la campaña propagandística montada a su alrededor, la población empezó a temer la lepra. Posteriormente, al avanzar los conocimientos científicos la lepra ya no causaba tanto miedo entre la comunidad médica, pero esta ya no fue capaz de erradicar el miedo que sus predecesores habían creado y la lepra permaneció estigmatizada.

Cuando la política de confinamiento fue abandonada porque ya se disponía de un tratamiento efectivo, los programas de control de la lepra en la mayoría de países propusieron que los individuos afectados permanecieran en sus comunidades. Esto se consiguió sobre todo mediante campañas de Información, Educación y Comunicación (IEC). Predaswat reportó que algunas campañas IEC incrementaron el miedo general a la lepra empleando imágenes poco adecuadas para la difusión.¹¹ Además, también indicó que este tipo de intervenciones puede contribuir a que presuntos casos se presenten voluntaria y precozmente; pero al mismo tiempo puede fortalecer el estigma ya presente en la zona.

Otra actividad potencialmente estigmatizante es la visita domiciliaria a los afectados que viven en sus comunidades para su seguimiento en caso de no acudir a la cita previa. Visitar sus casas puede causar estigma y hay que saber hacerlo adecuadamente. White relata su propia experiencia en Brasil, al visitar su equipo los domicilios de personas afectadas y concluyó que resultaron bastante invasivas y generadoras de estigma.⁴⁸ Llegar en ambulancia ya alerta a los miembros de la familia o los vecinos que las personas buscadas tienen un problema de salud lo bastante grave para que tengan que ir a atenderles.

Según Frist, al promocionar los derechos humanos, las personas afectadas por lepra eran aconsejadas por otras organizaciones a que formaran sus propias asociaciones.⁴⁹ Las asociaciones

de afectados por lepra a veces son culpables de crear estigma cuando sobrepasan la lucha por la justicia, igualdad de derechos e integración y piden privilegios especiales que no son concedidos a personas con otras enfermedades o discapacidades.⁴⁹ Cuando lo hacen, inconscientemente refuerzan el estigma de la lepra al presentarla a ojos de la población como una enfermedad separada y distinta. Frist insiste en que los individuos deben ser ayudados porque son pobres, discapacitados y/o mayores y no tienen el apoyo básico, no porque una vez tuvieron una enfermedad que ya ha sido curada.

DISCUSIÓN

La definición de la palabra “estigma” ha evolucionado con el tiempo. En un principio, la definición se centraba en los atributos individuales lo que significa que un individuo es distinto a la gente “normal”. Actualmente, las definiciones se centran más en el contexto social del estigma y el proceso social implicado en su generación.^{24,29}

La evidencia disponible constata que el estigma relacionado con la lepra está causado por las manifestaciones visibles en las personas afectadas, las creencias relacionadas con posibles causas de la enfermedad y su tratamiento, miedo a su transmisión, asociación de los afectados con grupos de personas percibidas como “inferiores” y medidas de salud pública que tratan la lepra de manera distinta a otras enfermedades.^{2-6,11,15,22,32-40,42-44,47,49} Estos factores pueden ser iguales o diferentes según las distintas sociedades o contextos culturales.^{32,42,44}

Las manifestaciones negativas como las lesiones cutáneas visibles o discapacidades hacen que los afectados aparezcan como distintos a los demás. Según Link y Phelan, es el punto de partida del estigma: “las personas distinguen y etiquetan las diferencias humanas”.²⁴ Forman parte de una de las tres categorías de atributos que desacreditan, como define Goffman.²³ Este tipo de estigma no ha variado mucho con el tiempo, como lo demuestra el caso de un emigrante polaco diagnosticado de lepra en 1947 y con signos visibles de la enfermedad, que motivó una fuerte reacción pública, y por el estudio de Rensen en 2011 que revela que las personas con lepra visible padecen una restricción participativa social mayor que los demás.^{34,36} Es común que en muchas culturas o sociedades como Inglaterra, Indonesia, Nepal e India los individuos con signos visibles externos sean estigmatizados.^{3,6,11,33-37} La lepra no es la única enfermedad con manifestaciones “negativas”, también afectan a otras enfermedades como la tuberculosis. Dodor constató que la significativa pérdida de peso en los pacientes TB, unida a la tos persistente, a veces sanguinolenta, incómoda a la población, incrementando su temor a la enfermedad.⁵⁰ Algunos pacientes TB también afirman que se avergüenzan de las características de la TB.

Hay constancia en distintas culturas de que la lepra se considera un castigo. Por ejemplo, entre los cristianos, hindúes y budistas, la lepra se considera un castigo por los pecados cometidos o un mal comportamiento en esta u otra vida anterior.^{4,5,11,38,39} Algunas creencias pueden cambiar gradualmente con el tiempo, como que es un castigo de Dios por pecar, a medida que se concreta el origen biológico de la enfermedad. Sin embargo, las personas pueden creer en varias causas operando a distintos niveles y al mismo tiempo. Constituye un desafío cambiar la creencia de que la lepra es incurable, ya que la sociedad reconoce la enfermedad por sus discapacidades que no pueden esconderse, así como la creencia de que la lepra es hereditaria,

ya que se detecta más en determinados grupos o familias. En Tailandia y Nigeria creen que la lepra es hereditaria e incurable según Predaswat y Alubo.^{2,11} Incluso en Nigeria el personal sanitario que debería conocer las causas de la enfermedad mejor que la población general creen que es hereditaria. También en el caso de la tuberculosis, otra enfermedad clásica y antigua en la población existe la creencia de que se trata de un “castigo” divino por los “pecados” cometidos.⁵¹ En algunas circunstancias, la estigmatización fue provocada por creencias erróneas sobre la etiología de la TB. Algunos opinan que fumar, vivir en condiciones insalubres, beber alcohol y el consumo de drogas como cocaína, favorecían el desarrollo de la tuberculosis.^{50,52} Según Link y Phelan, estas creencias son los segundos componentes del estigma, las características de las creencias que unen a las personas ya etiquetadas a estereotipos negativos.²⁴

El miedo a la transmisión es considerada uno de las principales causas del estigma en muchos países como Nigeria y Brasil.^{2,5} Esto no es así en Tailandia, porque la lepra se considera hereditaria y una enfermedad repulsiva más que infecciosa.^{11,42} Sin embargo, para la tuberculosis, en Tailandia la creencia sí que era similar a otros países en que el miedo a la transmisión es una de los principales causas de estigma.⁵⁰⁻⁵³

La lepra ha estado unida al concepto de “personas inferiores” durante muchos años. Según Seng y Waxler, en Gran Bretaña y Estados Unidos ya en la época colonial se relacionaba la lepra con los emigrantes chinos que eran considerados “inferiores”.^{32,44} En países asiáticos como Tailandia, Navon constata que en el pasado la lepra iba unida a la mendicidad, considerada una desgracia en la sociedad Thai. Esta relación todavía es perceptible en el hecho de que en Tailandia se continúa empleando el término “lepra” para descalificar a una persona. Es interesante remarcar el argumento de Waxler quien afirma que la mendicidad no causa estigma entre los musulmanes en Nigeria.³² Se requieren evidencias empíricas para confirmar esta afirmación. En la experiencia de los autores, aunque muchos recurren a la mendicidad y ésta cumple un rol en la sociedad, no lo hacen de forma voluntaria o como profesión. La relación entre personas afectadas por lepra y la imagen de un mendigo, el estatus social más bajo en algunos países como Tailandia, encaja con el tercer componente del estigma mencionado por Link y Phelan, “las personas etiquetadas son asignadas a distintas categorías para poder conseguir algún grado de separación entre nosotros y ellos.”²⁴ La relación entre pacientes de tuberculosis y VIH/SIDA y entre tuberculosis y pobreza también son causas de estigma en la tuberculosis, ya que el VIH/SIDA y la pobreza ya han sido estigmatizados por la sociedad.^{53,54}

La intervención más común es la de Información, Educación y Comunicación (IEC) para afrontar el estigma. Sin embargo, la IEC puede traer más estigmatización si no se hace correctamente.¹¹ Distribuir fotografías de discapacidades relacionadas con la lepra puede favorecer el diagnóstico precoz pero nombrar su transmisión sin explicar su poca contagiosidad y que existe un tratamiento efectivo puede dar un mensaje negativo de la misma y provocar temor a la transmisión entre la población diana. La lepra no es la única enfermedad en que la IEC puede incrementar el estigma. Las intervenciones IEC llevadas a cabo en tuberculosis también dieron algunos resultados similares.⁵⁰ Información sobre educación sanitaria transmitida de forma incorrecta por profesionales sanitarios fue mencionado por los participantes comunitarios en el estudio de Dodor en Ghana como la base de sus conocimientos y de sus comportamientos hacia los pacientes TB.⁵⁰ El mensaje transmitido aconseja a la comunidad evitar compartir

utensilios caseros con pacientes de TB. Esto hace pensar en el aislamiento del paciente y que sus platos sean separados del resto de los convivientes.⁵⁰

Las causas y determinantes del estigma en la lepra encajan con los conceptos propuestos por renombrados investigadores sobre el tema como Goffman, y Link y Phelan.^{23,24} Son similares a los de la tuberculosis y quizás también a otros problemas sanitarios. Esta revisión puede emplearse como guía para el diseño de intervenciones reductoras del estigma. Un adecuado conocimiento de la causa o causas y determinantes del estigma en un contexto dado puede proporcionar importantes puntos de partida para intervenciones interactivas basadas en la educación sanitaria y fomentar el contacto entre las personas afectadas y el resto de la comunidad. Las causas y determinantes pueden variar en distintas sociedades y contextos culturales. Hay que investigar más para ayudar a comprender este contexto. Las intervenciones deben concretarse lo mejor posible y tener en cuenta las diferencias culturales.

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro sincero agradecimiento a Jiske Erlings, de Infolep, Netherlands Leprosy Relief, que nos brindó una valiosa ayuda en las búsquedas bibliográficas. También queremos agradecer a Ruth Peters y a Sarah Cummings por leer y comentar el borrador del manuscrito. Sin su ayuda no podríamos haber completado esta revisión.

REFERENCIAS

1. Hussain T. Leprosy and tuberculosis: an insight-review. *Crit Rev Microbiol* 2007; 33: 15–66.
2. Alubo O, Patrobas P, Varkevisser C, Lever P. Gender, leprosy and leprosy control: A case study in Plateau State, Nigeria. KIT, Amsterdam, 2003.
3. Burathoki K, Varkevisser C, Lever P *et al.* Gender, leprosy and leprosy control: A case study in the far west and eastern development region, Nepal. KIT, Amsterdam, 2004.
4. Brown W. Can social marketing approaches change community attitudes towards leprosy? *Lepr Rev* 2006; 77: 89–98.
5. Try L. Gendered experiences: Marriage and the stigma of leprosy. *Asia Pacific Disability Rehabilitation Journal* 2006; 17: 55–72.
6. Idawani C, Yulizar M, Lever P, Varkevisser C. Gender, leprosy and leprosy control: A case study in Aceh, Indonesia. KIT, Amsterdam, 2002.
7. Charoon P. Leprosy profile. Leprosy Division, Bangkok, 1995.
8. World Health Organization. Global leprosy situation 2009. Switzerland: World Health Organization; 2009 Aug. Report No.: 33.
9. Heijnders ML. The dynamics of stigma in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2004; 72: 437–447.
10. Weiss MG, Ramakrishna J, Somma D. Health-related stigma: rethinking concepts and

- interventions. *Psychol Health Med*, 2006; 11: 277–287.
11. Predaswat P, Khi Thut. The disease of social loathing. An anthropology of the stigma in rural Northeast Thailand [PhD thesis]. University of California; 1992.
 12. van Brakel WH. Measuring health-related stigma - a literature review. *Psychol Health Med*, 2006; 11: 307–334.
 13. Arole S, Premkumar R, Arole R *et al*. Social stigma: a comparative qualitative study of integrated and vertical care approaches to leprosy. *Lepr Rev*, 2002; 73: 186–196.
 14. Rafferty J. Curing the stigma of leprosy. *Lepr Rev*, 2005; 76: 119–126.
 15. Moreira T, Varkevisser C. Gender, leprosy and leprosy control: A case study in Rio de Janeiro State, Brazil. KIT, Amsterdam, 2002.
 16. Hosoda M. Hansen's disease recoverers as agents of change: a case study in Japan. *Lepr Rev*, 2010; 81: 5–16.
 17. Raj Pracha Samasai Institute. Proceeding of the meeting on guideline for delay in diagnosis, Chiangmai, Thailand. Raj Pracha Samasai Institute, Nonthaburi, Thailand, 2003 Dec 22.
 18. Cross H, Choudhary R. STEP: an intervention to address the issue of stigma related to leprosy in Southern Nepal. *Lepr Rev*, 2005; 76: 316–324.
 19. Primkaew W, Supanant C, Rasameecham S, *et al*. Behaviors contributing to stigma against leprosy in Nadoon District, Mahasarakham province. *Disease Prevention and Control 5th Journal [Internet]* 2005; [cited 2012 October 25] 2008;18(2):7-21. Available from URL: <http://thailand.digitaljournals.org/index.php/ODPCNJ/article/view/13320>.
 20. Sukhothai Thammathirat open University. Call for lecturer application. http://gov.jobsiam.com/?name%4jobandfile%4Government_job_Detailandmax4649 2010 [cited 2010 Jun 17]; Available from: URL: http://gov.jobsiam.com/?name%4jobandfile%4Government_job_Detailandmax4649
 21. Dijker JM, Koomen W. A psychological model of social control and stigmatization: Evolutionary background and practical implication. *Psychol Health Med*, 2006; 11: 296–306.
 22. Gussow Z, Tracy GS. Stigma and the leprosy phenomenon: The social history of a disease in the nineteenth and twentieth centuries. *Bull Hist Med*, 1970; 44: 425–449.
 23. Goffman E. *Stigma: Notes on the management of spoiled identity*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs (NJ), 1963.
 24. Link BG, Phelan JC. Conceptualizing stigma. *Annu Rev Sociol*, 2001; 27: 363–385.
 25. Rebecca JF. Stigma health article: Definition. Internet 2003 [cited 2010 Jun 9]; Available from: URL: http://www.healthline.com/galecontent/stigma?utm_term%4stigmaandutm_medium%4mwandutm_campaign%4article
 26. Jones E, Farina A, Hastorf A *et al*. *Social stigma: The psychology of marked relationships*. Freeman, New York, 1984.

27. Stafford MC, Scott RR. Stigma deviance and social control: some conceptual issues. In: Ainlay SC, Becker LM, Coleman LM (eds). *The Dilemma of Difference*. Plenum, Newyork, 1986.
28. Crocker J, Major B, Steele C. Social stigma. In: Gillbert DT, Fiske ST (eds). *The handbook of social psychology*. 2nd edn. McGraw-Hill, Boston, 1998; pp. 504–553.
29. Parker R, Aggleton P. HIV/AIDS-related stigma and discrimination: A conceptual framework and an agenda for action. Internet 2002 [cited 2012 May 4];1-22. Available from: URL: http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/Pnacq832.pdf
30. Castro A, Farmer P. Understanding and addressing AIDS-related stigma: from anthropological theory to clinical practice in Haiti. *Am J Public Health*, 2005; 95: 53–59.
31. Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol*, 2005; 4: 171–178.
32. Waxler NE. Learning to be a leper: A case study in the social construction of illness. In: Mishler EG (ed). *Social contexts of health, illness and patient care*. Cambridge University Press, Cambridge, 1981; pp. 169–191.
33. Poopook S, Guptabha K, Kachen S *et al*. Development of model on community based rehabilitation and quality of life improvement for persons affected with leprosy. *Com Dis J*, 2000; 26: 160–169.
34. Gill AL, Gill GV, Beeching NJ. Familial transmission of leprosy in post-war, Britain-discrimination and dissent. Internet 2008 [cited 2010 Sep 26]; Available from: URL: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/101/5/407.short>
35. de Stigter DH, de GL, Heynders ML. Leprosy: between acceptance and segregation. Community behaviour towards persons affected by leprosy in eastern Nepal. *Lepr Rev*, 2000; 71: 492–498.
36. Rensen C, Bandyopadhyay S, Gopal PK, van Brakel WH. Measuring leprosy-related stigma - a pilot study to validate a toolkit of instruments. *Disabil Rehabil*, 2011; 33: 711–719.
37. Leerapun P. Health seeking behaviour of leprosy patients in Northern Thailand. Faculty of Social Sciences and Humanities, Mahidol University, Bangkok (Thailand), 1989.
38. The Church of Jesus Chist of Latter-day saint. Leviticus 13-14. Internet 2012 [cited 2012 May 1]; Available from: URL: <http://seminary.lds.org/manuals/old-testament-seminary-student-study-guide/ot-ssg-4-lev-13.asp>
39. Volinn IJ. Issues of definitions and their implications: AIDS and leprosy. *Soc Sci Med*, 1989; 29: 1157–1162.
40. Entwistle AW. *Braj: centre of Krishna pilgrimage*. E Forsten, Croningen, 1987.
41. Guzik D. David Guzik's commentaries on the Bible. Internet 2014 [cited 2014 Jan 5]. Available from: <http://classic.studylight.org/com/guz/print.cgi?book%40leandchapter%40132014>
42. Navon L. Beggars, metaphors, and stigma: a missing link in the social history of leprosy. *Soc Hist Med*, 1998; 11: 89–105.

43. Pisuthipan A. We care: A sanctuary from prejudice. *The Bangkok Post* 2007 Apr 17.
44. Seng LK. 'Our lives are bad our luck is good' A social history of leprosy in Singapore. *Soc Hist Med*, 2008; 1–19.
45. Rodchan S, Sermitirong S, Thanyakittikul P et al. A survey on disability, economic, and social problem of leprosy affected persons in Kanchanaburi province. *Dis J*, 2011; 37: 186–196.
46. Tenn. 'Teerayuth is a leper'. *Daily news*. 2013 Dec 1.
47. Poorman E. The hope of redemption" Science, coercion, and the leper colonies of Brazil. [PhD thesis on the Internet]. Massachusetts: Harvard University; 2006 [cited 2012 Oct 5]. Available from: URL: <http://www.drclas.harvard.edu/uploads/images/779/EPoormanThesis.pdf>
48. White C. Iatrogenic stigma in outpatient treatment for Hansen's disease (leprosy) in Brazil. *Health Educ Res*, 2008; 23: 25–39.
49. Frist TF. Stigma and societal response to leprosy: experience of the last half century. *Indian J Lepr*, 2000; 72: 1–3.
50. Dodor EA, Neal K, Kelly S. An exploration of the causes of tuberculosis stigma in an urban district in Ghana. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008; 12: 1048–1054.
51. Chang B, Wu AW, Hansel NN, Diette GB. Quality of life in tuberculosis: a review of the English language literature. *Qual Life Res*, 2004; 13: 1633–1642.
52. Sengupta S, Pungrassami P, Balthip Q et al. Social impact of tuberculosis in southern Thailand: views from patients, care providers and the community. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006; 10: 1008–1012.
53. Macq J, Solis A, Martinez G et al. An exploration of the social stigma of tuberculosis in five "municipios" of Nicaragua to reflect on local interventions. *Health Policy*, 2005; 74: 205–217.
54. Somma D, Thomas BE, Karim F et al. Gender and socio-cultural determinants of TB-related stigma in Bangladesh, India, Malawi and Colombia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008; 12: 856–866.

MASTER MEDICINA TROPICAL UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Como en años anteriores los alumnos participantes en número de 50, en el Máster de Medicina Tropical que organiza la Universidad Autónoma de Barcelona, se desplazaron al Sanatorio de Fontilles para recibir la docencia del módulo de dermatología.

Este módulo se desarrolló durante los 3 primeros días de mayo y en él se repasó temas como lepra, úlcera de Buruli y patologías dermatológicas tropicales frecuentes en las consultas llevadas sobre el terreno por el personal sanitario que trabaja en cooperación.

La docencia fue llevada a cabo por el personal sanitario y de laboratorio de Fontilles, acompañados de la dermatóloga procedente de Barcelona, Dra. Gema Martín.

Como todos los años el módulo se desarrolló con mucho interés por parte del alumnado con ánimo de mejorar sus conocimientos y con ánimo de mejorar sus conocimientos y aplicarlos en los países en los que trabajen.

Agradecer al profesorado su dedicación.

FIRMA DE CONVENIO SANATORIO AGUA DE DIOS (COLOMBIA) – FONTILLES

Invitados por las autoridades colombianas del Sanatorio de Agua de Dios, hemos viajado a este centro histórico en el control de la lepra en América Latina. Todavía en este lugar residen 246 pacientes y el Sanatorio es el punto de referencia de la ciudad de Agua de Dios, de 14.000 habitantes.

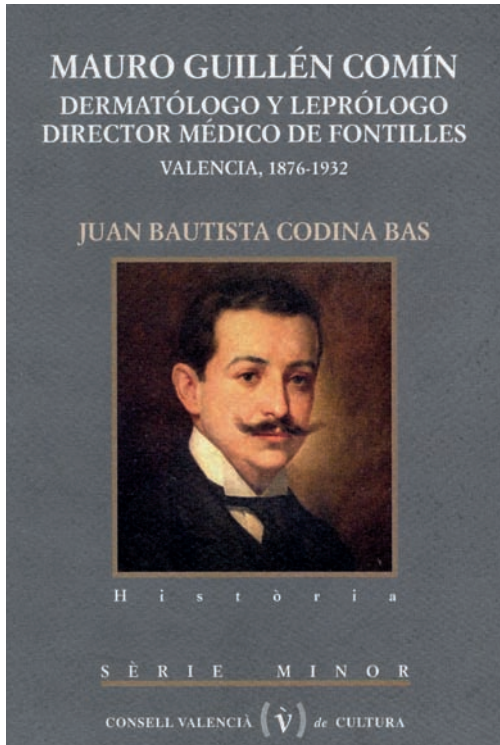
Junto al personal sanitario de esta institución se impartió un curso sobre leprología para los trabajadores, médicos, enfermeros, fisioterapeutas,... Se revisaron los casos clínicos activos y también aquellos que presentaban mala evolución en el control de la enfermedad. Se ha firmado un convenio de colaboración entre dos instituciones prestigiosas y más que centenarias en la lucha contra la lepra.

De regreso a España estuvimos dos días en Bogotá, donde participamos como profesores en la Primera Jornada Internacional de Cundinamarca *Calidad de Vida – Tuberculosis y Lepra*. En este acontecimiento se repasaron y actualizaron los puntos más importantes en el control de la enfermedad.

Agradecemos a la dirección del Sanatorio de Agua de Dios (Colombia) —Juan José Muñoz y Zenidia Sanabria—, junto al resto de personal sanitario de esta institución el trato que nos brindaron.

Dr. José Ramón Gómez Echevarría
Director Médico Lepra Fontilles

PRESENTACIÓN DE LA BIOGRAFÍA DE MAURO GUILLÉN COMÍN, PRIMER DIRECTOR MÉDICO DE FONTILLES



El pasado día 6 de mayo tuvo lugar en la sede del Colegio de Médicos de Valencia, la presentación de la biografía de quien fuera primer Director médico de Fontilles, el Dr. Mauro Guillén Comín (1876-1932), dermatólogo y leprólogo.

El libro, publicado por el Consell Valencià de Cultura en colaboración con el Instituto Médico Valenciano y Fontilles, recoge la experiencia vital del Dr. Guillén haciendo un recorrido por su entorno familiar, su formación profesional en España y Francia (finalizó sus estudios de medicina con apenas 21 años), su vinculación con el Instituto Médico Valenciano y su pasión por Fontilles, al que estuvo vinculado desde los primeros momentos de su gestación.

En la presentación del libro intervinieron la presidenta del Colegio de Médicos, D^a Rosa Fuster, el presidente del

Instituto Médico Valenciano, D. Francisco Morales, el presidente de Fontilles, D. Ramón Trénor Galindo, el Dr. Carlos Guillén —dermatólogo y nieto del biografiado— y D. Juan Bautista Codina Bas, autor de la biografía.

D. Juan Bautista Codina expuso durante la presentación los acontecimientos más importantes de la vida del Dr. Mauro Guillén, ilustrando su presentación con fotografías y documentos, recopilados en los más de dos años dedicados a la documentación de la obra. Destacó la labor científica del Dr. Guillén y su contribución a las primeras investigaciones de la enfermedad de la lepra en España, así como su labor de difusión de Fontilles en los foros científicos.

Tal como dice el autor del libro: “Mauro Guillén fue un pilar fundamental para el proceso [de puesta en marcha de Fontilles], pues a los conocimientos de la lepra [...] unió la juventud, así como la aportación científica más moderna y pasada por el tamiz de la formación en el extranjero y su especialización en Dermatología...”

57 *curso*
internacional de
LEPROLOGÍA

del 29 de septiembre al 3 de octubre de 2014
EDICIÓN PERSONAL SANITARIO



www.fontilles.org

INFORMACIÓN Y SECRETARÍA

Fontilles · 03791 La Vall de Laguar, Alicante
Tel: 00 34 965 583 350 Fax: 00 34 965 583 376
E-mail: rosana@fontilles.org

fontilles

salud  desarrollo

51 *curso*

internacional de
LEPROLOGÍA

del 24 al 28 de noviembre 2014
EDICIÓN MÉDICOS



www.fontilles.org

INFORMACIÓN Y SECRETARÍA

Fontilles · 03791 La Vall de Laguar, Alicante
Tel: 00 34 965 583 350 Fax: 00 34 965 583 376
E-mail: rosana@fontilles.org

PRÓXIMAS REUNIONES Y CONGRESOS

A lo largo del presente año y en los sucesivos tendrán lugar una serie de eventos que consideramos importante subrayar.

Simposio Brasileño de Leprología, 21-25 Noviembre 2014

19º Congreso Internacional de Leprología, China, 2016

Contacto: Dr Marcus Virmond. E-mail: mvirmond@iisl.br

20º Congreso Internacional de Leprología, Filipinas, 2019

Contacto: Dr Marcus Virmond. E-mail: mvirmond@iisl.br

Nuestros lectores encontrarán estos y otros acontecimientos relevantes en la página web de ILEP, en el siguiente enlace:

<<http://www.ilep.org.uk/news-events/article/calendar-of-meetings-and-events-408/>>

MICHEL LECHAT (1928-2014)



http://www.ae-info.org/ae/User/Lechat_Michel/OtherInformation

Con profundo pesar comunicamos el fallecimiento del Profesor Michel Lechat, ocurrido el 28 de febrero de 2014, a la edad de 86 años.

En 1951, mientras aún estudiaba la carrera de medicina, visitó África y se apasionó de tal forma por la lucha contra la lepra que la enfermedad se convertiría en una parte primordial de sus actividades profesionales. De 1953 a 1959, fue Director del Leprosario de Lyonda, en el entonces Congo Belga, más tarde obtuvo el doctorado en la Universidad John Hopkins de Baltimore (USA) y a todo ello le siguió una brillante trayectoria como epidemiólogo, primero en la Organización Mundial de la Salud (OMS), luego como profesor en la Universidad Católica de Lovaina (Bélgica), y posteriormente en el Instituto Tropical de Amberes. En 1969, fue nombrado Experto en Lepra por la OMS.

En Fontilles se le recuerda de manera especial por su participación como docente en varias ediciones del Curso de Leprología, que se celebra anualmente en el sanatorio.

Desde estas páginas, queremos expresar nuestras condolencias a sus familiares.

Descanse en paz.

JACINTO CONVIT GARCÍA (1913-2014)



Foto en Pinterest

El 12 de mayo de 2014 falleció en Venezuela el Dr. Jacinto Convit García, una pérdida que entristece a toda la comunidad científica, y en especial a quienes están implicados en la lucha contra la lepra.

Nacido el 13 de septiembre de 1913, en Caracas —hijo de un inmigrante vasco y de madre venezolana—, se graduó como médico en la Universidad Central de Caracas en 1938, y posteriormente estudió Dermatología en la prestigiosa Universidad de Columbia, Nueva York, (USA), aunque desarrolló su labor en varias enfermedades denominadas “desatendidas” por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y relacionadas con la pobreza, lo que le valió el reconocimiento como “médico de los pobres”, fue la lepra la enfermedad a la que dedicó gran parte de sus más de 100 años de vida. Sin embargo, el resultado de su vacuna, que consistía en administrar la vacuna que se empleaba para la tuberculosis, la BCG, junto con bacilos de *Mycobacterium leprae* inactivados obtenidos de armadillos infectados, una vez analizados los resultados no tuvo el éxito esperado.

Posteriormente, la OMS priorizó la actual multiterapia a base de antibióticos para tratar la enfermedad y desistió en apoyar económicamente ensayos clínicos para una vacuna. Más tarde, el Dr. Convit orientó su labor hacia la Leishmaniosis, otra enfermedad infecciosa endémica en ciertos países de América Latina.

Fue Premio Príncipe de Asturias de Investigación en 1987 y candidato al Nobel de Medicina en 1988.

Fue una persona de trato afable que se mantuvo siempre totalmente entregado a su trabajo, especialmente a las enfermedades infecciosas como las mencionadas a anteriormente relacionadas con la extrema pobreza.

Desde estas páginas queremos expresar nuestras más sinceras condolencias a la familia de este gran hombre.

Descanse en paz.

FONTILLES COLABORA EN LA FORMACIÓN DEL PERSONAL DE SALUD PARA LUCHAR CONTRA LA LEPROA EN NICARAGUA

Nelson P. Caballero*

*Coordinador de Proyectos de Fontilles en Nicaragua.

En Nicaragua, a pesar de que la casuística de Lepra a nivel nacional es bastante baja (0.12 x 10,000 habitantes), la aparición de nuevos casos en diferentes regiones en los últimos dos años, ha sido objeto de una manifiesta preocupación por las autoridades de salud, incluso, por la detección tardía de la gran mayoría de ellos debido a la falta de pericia del personal de salud para establecer el diagnóstico.

La necesidad de apoyo y, sobre todo, el marcado interés de las autoridades sanitarias del país por la formación y adiestramiento del personal de salud para enfrentar esta situación, dio origen a varias propuestas de abordaje, entre las que resultaron la puesta en marcha de un programa de capacitación durante el año 2014, el cual cuenta con la asistencia financiera y técnica de la Asociación Fontilles de España.



La ayuda y experiencia que presta Fontilles en labores vitales como la formación de profesionales alrededor del mundo para luchar contra la Lepra, ha facilitado entre los meses de abril y julio el adiestramiento de 21 médicos, 13 enfermeras y 5 técnicos de laboratorio a través de dos cursos de capacitación, uno impartido en el municipio de Bluefields, región Atlántica y el otro en el municipio El Viejo, localizado en la región del Pacífico.

Este primer grupo de profesionales de la salud capacitados ya se integró a las labores de detección, tratamiento y control de la enfermedad en sus respectivos centros de atención primaria. Cabe destacar que los cinco técnicos de laboratorio, además de recibir la capacitación, posteriormente participaron en sesiones prácticas, en las que aprendieron a realizar la toma de muestra, técnica de tinción y visualización del bacilo de Hansen en el microscopio.

Los próximos pasos a seguir será la capacitación en el mes de agosto de un grupo de 20 promotores voluntarios de salud de Tipitapa, municipio cercano a la capital Managua, donde se contabilizan a la fecha 18 casos desde que se diagnosticó el primero a finales del año 2012.

Estos promotores una vez capacitados también se integraran a las diversas acciones de lucha contra la enfermedad, aprovechando sus capacidades de incidencia como importantes agentes de cambio en la comunidad.

Para las autoridades de salud, las acciones realizadas representan el principio de un importante avance en su objetivo de borrar a la Lepra del listado de enfermedades catalogadas como desatendidas en el país.

FONTILLES EN LA INDIA

B Vijayakhrisnan*

*Representante de Fontilles en India

India tiene el mayor número de casos de lepra del mundo. Fontilles inició sus actividades en la India de una forma modesta en el año 1986. El proyecto era desarrollado con otras ONGs locales en los estados de Orissa, Madhya Pradesh, Bihar, Karnataka, Andhra Pradesh y Gujarat. Hubo una reducción muy significativa de los recursos para afrontar la lepra como consecuencia de una recesión a nivel global en los últimos años, que afectó mucho a las colaboraciones en la India. Sin embargo, consiguió mantener su presencia e impacto al colaborar con ONGs locales muy activas y trabajar con las comunidades locales.

Actualmente, Fontilles colabora en Madhya Pradesh, Karnataka, Gujarat y Andhra Pradesh. Los proyectos apoyados por Fontilles en Madhya Pradesh son responsables del 99% de toda la cirugía reconstructiva de esa provincia, ofreciendo unos cuidados pre y postoperatorios de calidad. El año pasado los hospitales de Joseph Leprosy Centre, Sanawad y Jabalpur Referral Centre en Madhya Pradesh realizaron 202 cirugías. Shantha Jeeva Jyothi (SSJ) – nuestro socio local en Bengaluru – trabaja de forma muy cercana a la comunidad local. Ha detectado unos 200 casos nuevos de lepra en un año y tratado a 74 de ellos en sus propias clínicas y los otros fueron registrados en los centros de salud locales. La SJJ ha iniciado la preparación de instalaciones comunitarias en áreas urbanas pobres para conseguir un mejor apoyo físico y emocional para los afectados por la enfermedad. Esta iniciativa – apoyo comunitario – ofrece un gran apoyo físico y emocional a las personas afectadas en sus comunidades. El sistema de apoyo institucional del Hospital Parvatibai ofrece estancias prolongadas y rehabilitación para las personas afectadas por la lepra y apoya la educación de sus hijos.

Fontilles colabora con la Gandhi Memorial Leprosy Foundation y la New Hope Rural Leprosy Trust para proveer a los afectados de discapacidades de grado II en los pies de calzado apropiado en el distrito Vijayaganaram de Andhra Pradesh. También se ha iniciado con los mismos colaboradores, un nuevo Centro de Derivación en el distrito de Sreekakulam en colaboración con el gobierno de Andhra Pradesh, y que se espera que pueda convertirse en un modelo de desarrollo sostenible.

La Asociación Fontilles también colabora en el Programa Nacional para la Educación de la Lepra como miembro de la Federación Internacional de Organizaciones Anti-lepra (ILEP) en India. Fontilles cree que hay que fortalecer la lucha contra la lepra en la India para poder conseguir la tan deseada meta de un mundo sin lepra.

ÚLCERA DE BURULI: ACTUALIZACIÓN

José Ramón Gómez Echevarría*

*Director Médico Lepra, Fontilles.

INTRODUCCIÓN

Tras más de cien años trabajando en Lepra, a finales de la década de los noventa Fontilles decidió participar en el control de otra enfermedad, la Úlcera de Buruli. Es una enfermedad relacionada con la lepra, pues está causada por una micobacteria y provoca una grave afectación de la piel. Los primeros pasos fueron dados en Costa de Marfil, posteriormente Ghana y actualmente R.D. del Congo.

La Úlcera de Buruli es la tercera enfermedad micobacteriana tras la Tuberculosis y la Lepra. En los últimos cincuenta años se han diagnosticado numerosos casos en zonas muy localizadas del planeta, fundamentalmente en el centro-oeste africano (Costa de Marfil, Ghana, Benin, Togo, R.D. del Congo, etc.). En estos países ha constituido un problema muy importante de salud pública que hizo que en el año 1998 se estableciese la Iniciativa Global contra la Úlcera de Buruli, consistente en un partenariado de estados miembros, instituciones académicas y de investigación, agencias donantes, organizaciones no gubernamentales y la Organización Mundial de la Salud que se han preocupado en un mejor conocimiento científico y puesta en marcha de medidas sanitarias en la lucha contra la enfermedad. De ser una enfermedad misteriosa y desconocida, a partir de 1998, año en el que se realiza la Conferencia de Yamoussoukro (Costa de Marfil); ciudad en la que se reúnen las entidades anteriormente descritas, se ha pasado a ser una enfermedad mejor conocida y que con un diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado podemos conseguir importantes éxitos sanitarios.

En el siguiente documento se hace un breve repaso de los diferentes temas de esta enfermedad según la experiencia que el personal sanitario de Fontilles ha tenido, participando en el trabajo sobre el terreno y en las reuniones anuales que OMS ha llevado a cabo en los últimos años en Ginebra (Suiza) sobre esta enfermedad.

HISTORIA

Los primeros datos históricos sobre esta enfermedad datan del año 1897, año en el que Robert Cook describe úlceras en Uganda que se pueden corresponder con esta enfermedad. Posteriormente, en la década de 1920 – 1930 Kleinschmidt, misionero alemán, observó úlceras de

las mismas características en el nordeste de Congo. Es en 1940 cuando MacCallum encuentra bacilos ácido-alcohol resistentes en una biopsia de una úlcera de un niño en Bairnsdale, Australia.

En el año 1950 se propuso el nombre de *M. Ulcerans* al germen responsable de esta enfermedad. En 1954, Janssens describió numerosos casos en Kakerifu, al nordeste del Congo. El nombre de Úlcera de Buruli se debe a que en 1958 fueron descritos numerosos casos en la región de Buruli, actual distrito de Nakasongola, en el centro de Uganda. Es en las últimas décadas del siglo XX cuando en algunas zonas muy localizadas del planeta, fundamentalmente países africanos (Costa de Marfil, Ghana, etc) y Australia, existen numerosos casos de esta enfermedad constituyendo un importante problema de salud pública.

El hecho de la existencia de numerosos casos junto al ser una enfermedad muy agresiva, provocó que en el año 1998 se desarrollara la primera reunión contra la Úlcera de Buruli en Yamoussoukro (Costa de Marfil). Desde entonces, en la sede de OMS en Ginebra (Suiza) se han realizado reuniones anuales para el control de la Úlcera de Buruli. Estas reuniones conjuntas por entidades involucradas han producido importantes avances, como datos históricos a relevar:

- Año 1999: Caracterización de la toxina *M. Ulcerans* por Small *et al.*
- Año 2002: hipótesis de posible transmisión por insectos acuáticos. Portaels *et al.*
- Año 2004: la Asamblea Mundial de la Salud adopta la resolución WHA57.1 sobre la Úlcera de Buruli haciendo un llamamiento para el incremento de la vigilancia y control y para intensificar la investigación en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico, tratamientos y medidas de prevención de la enfermedad.
- Año 2005: la OMS aconseja el uso de estreptomycin y rifampicina como medicamentos útiles en la lucha contra la enfermedad. Chauty *et al.*
- Año 2009: la reunión anual se celebra en Benin y se adopta la declaración de Cotonou, que fomenta:
 - Valorar la magnitud actual de la Úlcera de Buruli en estos países.
 - Fortalecer la capacidad de los laboratorios nacionales para la confirmación de casos siguiendo recomendaciones de la OMS.
 - Intensificar a todos los niveles, la educación sobre la Úlcera de Buruli, especialmente en las comunidades más afectadas con ánimo de promover la detección precoz de casos.
 - Asegurar que los casos sean detectados en estadios precoces de la enfermedad con el fin de reducir la frecuencia de discapacidades.
 - Proporcionar a las personas afectadas de Úlcera de Buruli acceso a tratamiento antibiótico, a cirugía y a servicios de rehabilitación de manera gratuita o a un coste reducido.

- Mejorar el mapeo y la vigilancia de la Úlcera de Buruli entre los países afectados y promover el intercambio de información entre los países.
- Apoyar a través de la cooperación internacional la investigación sobre la epidemiología, los determinantes sociales y económicos y su impacto, la prevención, el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico y la simplificación del tratamiento con fármacos de administración oral.
- Movilizar recursos adicionales para el control de la Úlcera de Buruli.
- Promover la rehabilitación social y económica de las personas afectadas por la enfermedad.
- Fortalecer los sistemas de salud primaria en las áreas afectadas con el fin de mejorar la integración y la puesta en marcha de actividades de control y prevención.

Desde finales de los años noventa y dado el interés sanitario, social y económico que las entidades antes descritas han tenido contra la lucha de esta enfermedad, los avances han sido importantes y actualmente las reuniones que organiza OMS para la lucha contra la Úlcera de Buruli se han espaciado cada 2 años, siendo la próxima en marzo de 2015.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y NÚMERO DE CASOS

LOCALIZACIÓN		
Angola	Guayana Francesa	Méjico
Australia	Gabón	Nigeria
Benin	Ghana	Papua-N.G
Burkina	Guinea	Perú
Cameroun	Indonesia	Sierra Leona
China	Japón	Sri Lanka
Congo	Kiribati	Sudán
Costa de Marfil	Liberia	Suriname
R. D. de Congo	Malawi	Togo
Guinea Ecuatorial	Malasia	Uganda

Número de casos Úlcera de Buruli 2010-2011-2012

	2010	2011	2012
Togo	67	52	51
Gabón	63	59	45
Republica Democrática Congo	963	209	284
Cameroun	302	256	168
Guinea	7		
Uganda	24		
Congo Brazaville	107	86	38
Benin	572	402	364
Costa de Marfil	2.533	1.659	1.386
Ghana	1.048	971	632
Australia	32	80	75
Guayana Francesa	7		364
Nigeria	7		26
Sudán	4		
Japón	5	10	4

ETIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

La Úlcera de Buruli está causada por el *Mycobacterium ulcerans* que es una micobacteria de crecimiento lento y que se puede cultivar a partir de lesiones humanas a 32° C. Es la única micobacteria que produce una familia de macrólidos tóxicos, las micolactonas, responsables de su virulencia. Estas micolactonas son segregadas por el bacilo y se diseminan por zonas infectadas. Presentan una potente actividad citotóxica que induce la apoptosis de varios tipos de células (fibroblastos, adipocitos y leucocitos) y originan la necrosis del tejido infectado. Se dispone ya de suficientes datos para catalogarla como una enfermedad relacionada con el agua aunque sus modos de transmisión y los posibles reservorios naturales de la infección siguen sin estar totalmente claros.

Infecta a los humanos, ya sea por traumatismos a través de la piel, por la acción de aerosoles de agua estancada (lagos, pantanos,...) o por vectores pasivos.

Desde el descubrimiento del DNA *M. ulcerans* en insectos del orden hemíptera en Benin parece evidente la implicación de estos insectos acuáticos en la transmisión de la enfermedad. Distintos estudios han aportado evidencias en este sentido como son: la multiplicación de *M. ulcerans* en las glándulas salivares de hemípteros (naucoris y belastomatidae) y la transmisión de la infección a ratones por la picadura de los mismos. En Benin y en Costa de Marfil sólo se obtuvieron cultivos positivos de *M. ulcerans* en muestras medioambientales de estos insectos acuáticos. Los insectos del tipo naucoris están colonizados por *M. ulcerans* en las áreas endémicas de Úlcera de Buruli, probablemente por alimentarse de caracoles acuáticos y peces que contienen *M. ulcerans* procedente del agua y las plantas acuáticas. Otros estudios realizados en Australia revelan que los mosquitos de las marismas son positivos para el DNA de *M. ulcerans*, pero queda por determinar si son capaces de transmitir la infección. Se sigue estudiando el

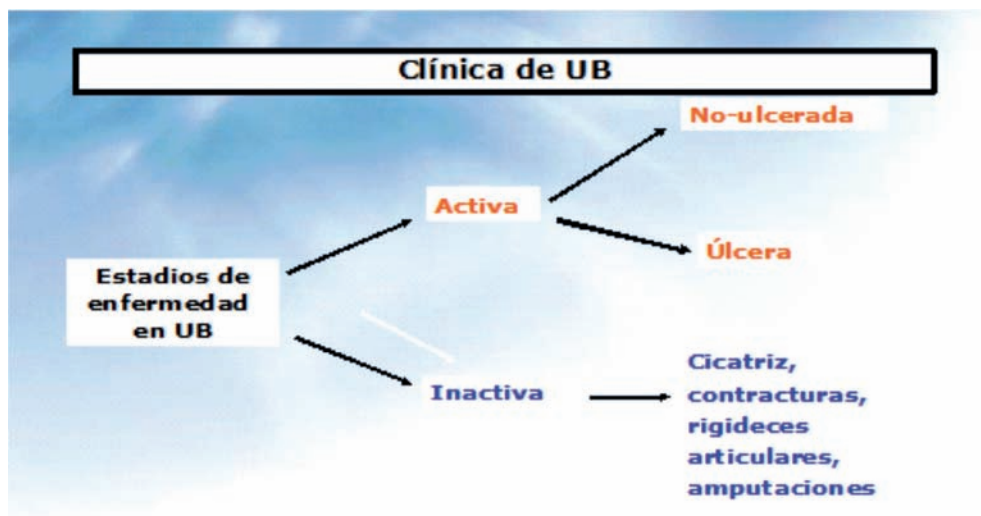
papel de estos insectos y otros factores en la transmisión de esta enfermedad.

El *M. ulcerans* crece a bajas temperaturas (30-32°C) a un PO₂ < 2,5 Kpa y a unos valores de pH entre 5.4 y 7.4. Su cultivo requiere como mínimo una incubación de 6-8 semanas.

Los focos de la enfermedad han aparecido en las últimas décadas alrededor de aguas estancadas, pantanos, lagos, muchos de ellos creados artificialmente en los últimos años. Los países afectados han sufrido importantes cambios ambientales que han podido favorecer la patogenicidad del *M. ulcerans*.

CLÍNICA

La enfermedad se manifiesta en el punto de la inoculación con un nódulo indoloro, consistente, móvil de 1 – 2 cm de diámetro localizado en el tejido celular subcutáneo, y que también se describe en algunos casos como ligeramente pruriginoso. Su localización más frecuente es en miembros inferiores y aparece en muchos casos en niños adolescentes que acuden a estas aguas estancadas buscando alimento (peces) o recreo. Posteriormente, el nódulo se adhiere pasando a una fase de placa, lesiones indoloras, muy bien delimitadas, de consistencia firme e indurada. En la zona afectada puede aparecer edema con una tumefacción extensa y difusa, de consistencia firme y ligeramente dolorosa a la palpación. Si la enfermedad sigue sin diagnóstico y tratamiento aparecerán las úlceras que son lesiones muy bien delimitadas con un borde doloroso muy característico en sacabocados y un centro necrótico indoloro. Por lo general, son úlceras muy exudativas y de fácil diagnóstico clínico. Su resolución nos va a dar importantes cicatrices fibrosas que pueden provocar importantes discapacidades que alterarán la vida del paciente.

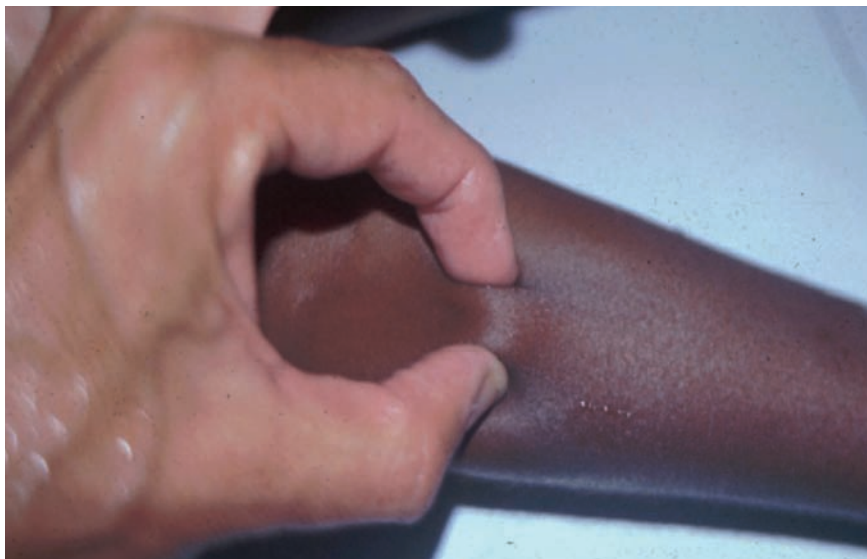


Actualmente y con el fin de simplificar el diagnóstico y control de estas lesiones en su diferente estado evolutivo, se utiliza la siguiente clasificación.

Categoría 1: Pequeñas lesiones de detección precoz (nódulo, placa, úlcera) de diámetro inferior a 5 cm.

Categoría 2: Lesiones en estado avanzado (placa, edema, úlcera) de diámetro superior a 5 cm.

Categoría 3: Complicaciones (osteomielitis, formas diseminadas, coinfección Buruli-VIH).





COMPLICACIONES

Al ser una enfermedad que afecta fundamentalmente a personas que viven en situaciones de pobreza y además suponer una pérdida de la continuidad de la piel, son múltiples las complicaciones que pueden aparecer en el curso de la enfermedad. Por citar algunas podríamos destacar sobreinfecciones bacterianas locales o incluso sepsis generalizadas, tétanos, miasis, osteomielitis, aparición de tumores sobre el tejido ulcerado, linfedemas, amputaciones y debido a las cicatrices fibrosas que aparecen, si se resuelve, el paciente puede presentar secuelas importantes que le llevan a sufrir discapacidades en ocasiones graves que le acompañarán a lo largo de su vida.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Debemos sospechar de esta enfermedad ante todo paciente que, procediendo de un área endémica, presente lesiones con las siguientes características clínicas:

- Nódulo subcutáneo bien definido, móvil e indoloro.
- Placa-edema lesión adherida a la piel bien delimitada.
- Úlcera exudativa de bordes en sacabocados, dolorosa en el borde e indolora en el centro.

Para cualquier sanitario con experiencia en el diagnóstico de este tipo de lesiones en un área endémica, la sospecha y el diagnóstico clínico no es difícil, además el número de casos existente en la zona es importante, afecta a adolescentes que viven en el entorno de las aguas estancadas descritas. Se localiza el 85% de los casos en miembros siendo más frecuente en

miembros inferiores por la exposición al contagio. Ante tales pacientes con esta clínica se les deberá orientar, si es posible y factible, a realizar las pruebas de laboratorio adecuadas.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las cuatro pruebas que más se utilizan en el laboratorio para confirmar el diagnóstico son:

- Examen directo de las extensiones por la tinción de Ziehl-Neelsen para bacilos ácido-alcohol-resistentes (BAAR) o de fluorescencia por auramina. La sensibilidad de esta técnica se estima entre el 29-78%. Generalmente es la técnica más disponible en las áreas endémicas.
- Cultivo *in vitro* de las muestras de las lesiones y de biopsias. El medio Lowenstein-Jensen es de los más empleados. Detecta entre un 34-79% de las infecciones por UB y tarda entre 6-8 semanas. En las formas clínicas nodulares, tanto el cultivo como el examen directo resultan menos positivos que para las formas ulcerativas. También resulta muy difícil cultivar *M. ulcerans* en muestras óseas.
- IS 2404 PCR. Muy sensible, superior al 90% en todas las formas clínicas de Úlcera de Buruli. Aunque el elemento de inserción IS 2404 está presente en otras micobacterias no interfiere en la confirmación del diagnóstico ya que estas micobacterias tipo *M. ulcerans* no causan Úlcera de Buruli en humanos.
- Histopatología. Requiere biopsia y al igual que la PCR presenta una buena sensibilidad de detección en todas las formas clínicas de la enfermedad (superior al 90%).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Hasta hace pocos años, la Úlcera de Buruli era una enfermedad misteriosa para la cual no se conocía ningún tratamiento que destruyese el agente etiológico de la misma. El tratamiento se reducía a los cuidados de enfermería, muchas veces en pacientes con un estado evolutivo de la enfermedad muy avanzado y en situaciones excepcionales, en un tratamiento quirúrgico de esas úlceras, la mayoría de las veces reservado a los más favorecidos.

Con el avance de los conocimientos de la enfermedad y las campañas de educación realizadas, se empezó a reconocer la importancia del diagnóstico precoz y del tratamiento mediante la escisión del nódulo primario. Dada la importancia de la epidemia en zonas localizadas, se fueron estructurando lentamente redes de centros hospitalarios para el cuidado y tratamiento quirúrgico de las úlceras más complicadas.

El gran avance en el tratamiento de esta enfermedad llega en el año 2005, cuando la OMS aconseja el uso de los antibióticos para destruir el germen y la segunda, la cirugía reparadora para mejorar el estado de las úlceras y las discapacidades.

Se recogen las normas este año emitidas para el tratamiento de la enfermedad:

- Una asociación de antibióticos específicos durante 8 semanas como tratamiento de prime-

ra intención para todas las formas de evolución de la enfermedad.

- Cuidado de las úlceras.
- Prevención de discapacidades.
- Intervenciones quirúrgicas para eliminar restos necróticos, injertos y corregir deformidades.

Dentro del tratamiento antibiótico, las pautas actuales recomendadas por la OMS son:

- Tratamiento antibiótico estándar: Rifampicina 10 mgr/kg por vía oral una vez al día durante 8 semanas y estreptomycinina 15 mgr/kg en inyección intramuscular una vez al día durante 8 semanas, está contraindicado en embarazadas.
- Tratamiento en mujeres embarazadas: Rifampicina 10 mgr/ kgr por vía oral una vez al día durante 8 semanas y claritromicina 7,5 mgr/ kgr por vía oral dos veces al día durante 8 semanas.
- Recogemos los tratamientos utilizados en Australia y Guayana Francesa, países también afectados por esta enfermedad. Rifampicina 10 mgr / kg por vía oral una vez por día durante 8 semanas y Claritromicina 7,5 mgr/ kgr por vía oral dos veces por día durante 8 semanas, o Rifampicina 10 mgr por vía oral una vez por día durante 8 semanas y moxifloxacino 400 mgr por vía oral una vez por día durante 8 semanas.

Independientemente del tratamiento antibiótico para la destrucción del germen, son muy importantes los cuidados diarios de enfermería, la cirugía, limpieza de necrosis, injertos en úlceras inactivas, el tratamiento rehabilitador y la cirugía reconstructiva.

CONCLUSIONES

A la Úlcera de Buruli, una enfermedad tropical olvidada, que ha afectado de forma importante una población localizada geográficamente del planeta, se le ha prestado en los últimos años un interés considerable por parte de instituciones sanitarias, no gubernamentales, privadas..., y por ello se han conseguido notables avances en el control de la enfermedad. Basta interés, apoyo económico y social para que estas enfermedades que afectan de forma muy localizada y constituyen un problema importante de salud pública en determinadas zonas puedan ser controladas. Debemos continuar trabajando, investigar en los medios de transmisión, test simples de diagnóstico, investigación para posibles vacunas y nuevos medicamentos.

Clínica, Inmunopatología y Diagnóstico

Curi PF, Villaroel JS, Migliore N, Albertengo A, Aquino ML, Ceccato F, Paira S. Fenómeno de Lucio: informe de cinco casos. [*Lucio's phenomenon: report of five cases*]. Clin Rheumatol [en línea] 2014; 27 [epub ahead of print]. [Citado el 29 de mayo de 2014]. Disponible en Internet: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10067-014-2683-2>>. DOI: 10.1007/s10067-014-2683-2

Resumen:

Las diferentes formas de lepra están relacionadas sobre todo con las diferentes respuestas inmunológicas a la infección. Se reconocen distintas formas de lepra lepromatosa, incluyendo la macular, nodular y difusa. El fenómeno de Lucio es una rara pero distintiva erupción cutánea observada en pacientes con lepra lepromatosa difusa. Las lesiones difusas del fenómeno de Lucio presentan predilección para las extremidades que pueden incluir nódulos y sanar con cicatrices atróficas estrelladas histológicamente, una vasculitis necrotizante acompañada de una reacción inflamatoria no-específica. Por su forma y similitud con algunas manifestaciones de la enfermedad reumática y otras causas de vasculitis, el fenómeno de Lucio puede pasar desapercibido, especialmente en países no endémicos, lo cual conlleva a la confusión diagnóstica y a la pérdida de tiempo para instaurar el tratamiento. Informamos de cinco casos de pacientes con vasculitis causada por el fenómeno de Lucio.

Quaresma JA, Esteves PC, de Sousa Aarão TL, de Sousa JR, da Silva Pinto D, Fuzii HT. Actividad apoptótica y células Treg en las lesiones tisulares de pacientes con lepra. [*Apoptotic activity and Treg cells in tissue lesions of patients with leprosy*]. Microb Pathog [en línea] 2014; [epub ahead of print]. [Citado el 13 de agosto de 2014]. Disponible en Internet: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401014001028>>. DOI: 10.1016/j.micpath.2014.07.005

Resumen:

Para intentar comprender mejor la respuesta apoptótica y la participación de células Treg en la evolución del espectro clínico de la lepra, este trabajo evaluó la expresión inmunohistoquímica de la caspasa-3 y FoxP3 en las lesiones cutáneas de pacientes de lepra con las formas polares de la enfermedad. Se seleccionaron 49 pacientes con un diagnóstico confirmado de la enfermedad, incluyendo 27 con la forma TT y 22 con la forma LL. El análisis cuantitativo de la inmunotinción de la caspasa-3 reveló una expresión mayor de este mediador en la forma LL

(3.409 ± 0.6517 células/mm²; $p = 0.0001$). La inmunotinción del factor de transcripción FoxP3 fue más elevada en la forma LL (3.891 ± 0.9294 células/mm²; $p = 0.0001$). En la forma TT se observó una correlación moderada entre los dos marcadores ($r = 0.5214$; $p = 0.005$). Se concluyó que las células Treg y la apoptosis desempeñan un papel eficaz en la respuesta defensiva del huésped, incluyendo mecanismos comprometidos en la activación de cascadas que interfieren con el control de la respuesta inmune y homeostasis celular.

Singh N, Kumari R, Gupta D, Thappa DM, Ganesh RN. Leprorreacción tipo 1 en lepra histioide. [*Type 1 lepra reaction in histoid leprosy*]. *Int J Dermatol* [en línea] 2014; [epub ahead of print]. [Citado el 3 de julio de 2014]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24981177>>. DOI: 10.1111/ijd.12701

Resumen:

Objetivos: Las leprorreacciones son poco frecuentes en la lepra histioide (HL); hay muy pocos informes de leprorreacciones de tipo 2 en la lepra histioide. Se revisa el caso de una mujer de 42 años con lepra histioide y leprorreacciones después de 10 semanas de multiterapia (MBMDT).

Informe: Se presentó una mujer de 42 años con múltiples pápulas asintomáticas, placas y nódulos en la cara, tronco y extremidades y sin historia previa de tratamiento con medicamentos para la lepra. La biopsia de un nódulo cutáneo en el antebrazo reveló histiocitos no vacuolados de tipo fusiforme en patrones ovalados con abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes (AFB). La paciente fue diagnosticada de lepra histioide y empezó su MBMDT. Diez semanas después, desarrolló pápulas eritematosas con edema, junto a placa y/o nódulos en cara, tronco y extremidades. La histopatología reveló una epidemia atrófica, zona borderline preservada y edema papilar dérmico. Eran visibles mediante tinción Fite bacilos ácido-alcohol resistentes alargados. Se siguió administrando MBMDT, junto a medicación antiinflamatoria no esteroide y antihistamínicos, pero persistió el prurito, eritema y edema y aparecieron nuevas lesiones cutáneas. A la paciente se le administró prednisolona a 0.75 mg/kg peso corporal/diario. La prednisolona proporcionó una mejoría sintomática y la curación de las pápulas ulceradas en cuatro semanas. El tratamiento se disminuyó progresivamente y finalizó a las 20 semanas.

Conclusiones: La lepra histioide se considera una variante de la lepra lepromatosa, que raramente presenta leprorreacciones. Las manifestaciones de prurito y ulceración de lesiones cutáneas de la leprorreacción tipo 1 en lepra histioide no han sido reportadas previamente. Estos síntomas se presentaron a las 10 semanas de la MBMDT y respondió favorablemente a la prednisolona oral.

Tsukamoto Y, Maeda Y, Makino M. Evaluación de la proteína-I principal de membrana como instrumento serodiagnóstico para la lepra paucibacilar. [*Evaluation of major membrane protein-I*

as a serodiagnostic tool of pauci-bacillary leprosy]. *Diagn Microbiol Infect Dis* [en línea] 2014; 80(1): 62-65. [Citado el 23 de Julio de 2014]. Disponible en Internet: <<http://www.dmidjournal.com/article/S0732-8893%2814%2900249-1/abstract>>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.06.004>

Resumen:

Ya hemos demostrado anteriormente que el serodiagnóstico con la proteína-II principal de membrana (MMP-II) es bastante eficaz para diagnosticar la lepra. Sin embargo, el índice de detección de pacientes paucibacilares (PB) es bastante bajo. En este estudio, se ha evaluado la utilidad de la proteína (MMP-I) del *Mycobacterium leprae*. Al utilizar una combinación de los dos antígenos MMP-I y MMP-II se detectaron 94.4% de lepra multibacilar y 39.7% de pacientes PB con poca correlación entre los niveles de anticuerpos anti-MMP-I y anti-MMP-II en el suero de pacientes PB. Diez de 46 pacientes PB MMP-II negativos eran MMP-I positivos de manera que el índice de detección de pacientes PB se incrementó de 39.7% hasta 53.8% al tomar como positiva cualquier prueba. Se concluye que el MMP-I puede complementar el serodiagnóstico del MMP-II.

Epidemiología y Prevención

Duthie MS, Coler RN, Laurance JD, Sampaio LH, Oliveira RM, Sousa AL, Stefani MM, Maeda Y, Matsuoka M, Makino M, Reed SG. Protección frente a la infección por *M. leprae* mediante las vacunas ID83/GLA-SE e ID93/GLA-SE desarrolladas para la tuberculosis. [*Protection against M. leprae infection by the ID83/GLA-SE and ID93/GLA-SE vaccines developed for tuberculosis*]. *Infect Immun* [en línea] 2014; 82(9): 3979-3985. [Citado el 23 de Julio de 2014]. Disponible en Internet: <<http://iai.asm.org/content/82/9/3979.abstract>>. DOI: 10.1128/IAI.02145-14

Resumen:

A pesar de la significativa reducción del número de nuevos casos de lepra en todo el mundo durante la década de los 90 del siglo pasado, la transmisión del agente causal, el *Mycobacterium leprae*, todavía siguen apareciendo nuevos casos. Se requieren nuevas estrategias para conseguir la eliminación de la lepra. En este trabajo se demuestra que las proteínas quiméricas de fusión ID83 e ID93 desarrolladas como antígenos para posibles candidatos a vacunas, originan respuestas IFN- γ tanto de pacientes de lepra TB como PB, así como de convivientes sanos de pacientes MB (HHC), pero no de controles sanos no expuestos. La inmunización de ratones con cualquiera de las proteínas formuladas con un TLR4L conteniendo adyuvante (GLA-SE) estimularon la secreción de IFN- γ antígeno específico de células pluripotentes Th1. Cuando a los ratones inmunizados se les infectó experimentalmente con *M. leprae* hubo infiltración celular

de los nódulos linfáticos locales y el crecimiento bacteriano en el punto se redujo relativamente hasta aproximarse al nivel de ratones no inmunizados. Por tanto, el uso de vacunas candidatas Mtb ID83/GLA-SE e ID93/GLA-SE puede conferir protección cruzada frente a la infección por *M. leprae*. Nuestros datos sugieren que estas vacunas tienen potencial como medida de control extra para la lepra.

Smith WCS, Aerts A. Papel de la búsqueda de contactos y estrategias de prevención en la interrupción de la transmisión de la lepra. [*Role of contact tracing and prevention strategies in the interruption of leprosy transmission*]. *Lepr Rev.* 2014; 85(1): 2-17.

Resumen:

La prevalencia global de la lepra ha disminuido desde 5.2 millones en la década de 1980 hasta los 200.000 actualmente. ¹Sin embargo, el índice de detección de nuevos casos permanece elevado: durante los últimos 8 años, alrededor de 220.000-250.000 personas han sido diagnosticadas de lepra cada año. En junio de 2013 la Fundación Novartis organizó una reunión internacional para el Desarrollo Sostenible en Ginebra, Suiza,² con el objetivo de debatir la posibilidad de interrumpir la transmisión de la lepra. El grupo de médicos, epidemiólogos y profesionales de la salud pública concluyeron que para considerar un programa exitoso se requeriría un diagnóstico precoz y la instauración de multiterapia (MDT) para todos los pacientes, búsqueda y profilaxis post-exposición (PEP) para los contactos de pacientes nuevos diagnosticados, mejores técnicas diagnósticas, así como una vigilancia epidemiológica estricta y sistemas de respuesta para controlar el progreso.

Como seguimiento, la Fundación Novartis convocó una segunda reunión de expertos en enero de 2014 en Zúrich, Suiza, con el objetivo de revisar la evidencia de la quimioprofilaxis en contactos y comunidades de alto riesgo. La reunión definió los conceptos "contactos" y "búsqueda de contactos", debatió pautas de profilaxis alternativas, hallazgos preliminares de proyectos piloto sobre PEP en Indonesia, así como el desarrollo de técnicas diagnósticas y la identificación de las cuestiones prioritarias para la investigación de la transmisión de la lepra.

La reunión resumió cómo se podría llevar a cabo la búsqueda de contactos y los programas de quimioprofilaxis para interrumpir la transmisión de la lepra. El panel de expertos alcanzó las siguientes conclusiones:

La quimioprofilaxis con rifampicina dosis única (SDR, en inglés) es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar lepra, aunque el efecto positivo parece ser menor en los contactos del paciente índice que en los contactos más distantes.³ La SDR puede administrarse a contactos o como profilaxis comunitaria en ciertas circunstancias; el planteamiento depende de factores locales, como el índice de detección de casos, el grado de estigma comunitario frente a la lepra y el grado de acceso a los servicios sanitarios para los pacientes y los contactos. Las pautas profilácticas alternativas y el papel de la inmunoprofilaxis post-exposición requieren más estudios.

La búsqueda de contactos combinada con PEP a través de distintos escenarios proporciona índices de protección similares a los reportados en los ensayos controlados. Para bolsas con elevada incidencia (“puntos calientes”) o poblaciones remotas o confinadas con elevada incidencia (“hotspots”), la administración blanket PEP puede ser una mejor opción.

La implementación de programas de búsqueda de contactos es posible y coste-efectiva, particularmente en los grupos de alto riesgo, pero debe ser integrado en los servicios sanitarios locales para asegurar la sostenibilidad a largo plazo. Después de finalizar un proyecto inicial hay que mantener la financiación y el apoyo. Los nuevos programas para la búsqueda de contactos necesitan sistemas efectivos de vigilancia para conseguir un adecuado seguimiento y evaluación.

La Fundación Novartis y la Netherlands Leprosy Relief (NLR) están actualmente desarrollando e implementando un programa internacional para demostrar la viabilidad, aceptabilidad, coste-efectividad y eficacia real de la PEP como estrategia para interrumpir la transmisión de la lepra, en seis proyectos piloto de Asia, África y Sudamérica. Estos nuevos proyectos piloto se desarrollarán junto con las autoridades sanitarias locales, personal sanitario, comunidades y pacientes, para crear una propuesta desde el inicio. Los proyectos deben ser ampliables y sostenibles e incluir una evaluación objetiva de los resultados. La propuesta local asegura que se emplea el lenguaje local y las definiciones de contactos más apropiados.

Una técnica para identificar la exposición a la infección *M. leprae* facilitaría el tratamiento precoz y adecuado (con PEP o MDT). La identificación y validación de marcadores nuevos y sensibles para la infección *M. leprae* y la exposición pueden permitir concretar el PEP en los contactos en mayor riesgo de desarrollar lepra.

Estudios Experimentales, Genética, Microbiología y Biología Molecular

De Souza MM, Netto EM, Nakatani M, Duthie MS. Utilidad de las proteínas recombinantes LID-1 y PADL en el cribaje de la infección por *Mycobacterium leprae* y la lepra. [*Utility of recombinant proteins LID-1 and PADL in screening for Mycobacterium leprae infection and leprosy*]. Trans R Soc Trop Med Hyg [en línea] 2014; 108(8): 495-501. [Citado el 16 de junio de 2014]. Disponible en Internet: <<http://trstmh.oxfordjournals.org/content/108/8/495.short>>. DOI: 10.1093/trstmh/tru093

Resumen:

Antecedentes: A pesar de la implementación a nivel mundial de la multiterapia, la lepra sigue siendo un importante problema de salud pública en muchas regiones. La detección está generalmente limitada al examen clínico.

Métodos: Se utilizaron los antígenos LID-1 (lepra IDRI diagnóstico-1), y PADL (proteínas para el diagnóstico de la lepra), para el examen serológico de 2526 individuos seleccionados al azar de 10472 residentes en un área hiperendémica de lepra (Cajazeiras, Paraíba, Brasil). Casi todos los seropositivos (95%) y un subgrupo de seronegativos (17%) fueron revisados clínicamente.

Resultados: La prevalencia de lepra desde el punto de vista clínico fue del 2.3% (19 casos entre 834 individuos examinados). LID-1 y PADL demostraron una elevada sensibilidad para apoyar el diagnóstico de lepra en el 89% y el 87% de los casos, con valores predictivos positivos (PPV) del 3.5% y el 3.7%. La especificidad para la lepra clínicamente aparente fue baja con un 42% y 38%, respectivamente, y probablemente reducido por la presencia de muchos individuos asintomáticos infectados con *M. leprae*.

Conclusiones: Nuestros datos revelan la utilidad de los antígenos LID-1 y PADL como instrumentos primarios para el cribaje para la detección de la infección por *M. leprae* y la identificación de pacientes de lepra. El seguimiento de los individuos seropositivos podría clarificar el valor predictivo y la utilidad de detectar anticuerpos anti-LID-1 y PADL en los programas de control de lepra.

Gelatti LC, Bonamigo RR, Becker AP, Eidt LM, Ganassini L, D’Azevedo PA. Evaluación fenotípica y molecular y susceptibilidad microbiana en muestras de úlceras crónicas de pacientes de lepra ya tratados: un estudio de casos en el Sur de Brasil. [*Phenotypic, molecular and antimicrobial susceptibility assessment in isolates from chronic ulcers of cured leprosy patients: a case study in Southern Brazil*]. An Bras Dermatol [en línea] 2014; 89(3): 404-8. [Citado el 20 de junio de 2014]. Disponible en Internet: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000300404&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142688>

Resumen:

Antecedentes: Una de las secuelas físicas más estigmatizantes de la lepra en pacientes curados es el desarrollo de úlceras crónicas en las extremidades inferiores. La diversidad bacteriana presente en las úlceras se considera uno de los factores que puede retrasar el proceso de curación, así como ser foco de infecciones secundarias graves.

Objetivo: Identificar la microbiota y la resistencia antimicrobiana de las bacterias aisladas de las úlceras cutáneas en pacientes curados de lepra.

Métodos: Después de obtener el consentimiento informado, se obtuvieron muestras de 16 úlceras de pacientes de lepra tratados en la Clínica Dermatológica Ambulatoria Pública de Río Grande do Sul y el Hospital-Colonia Itapuã. Las muestras se obtuvieron durante el proceso de vendaje y se envió el material al Laboratorio de Microbiología de la Universidad Federal de Ciencias de la Salud de Porto Alegre para su cultivo microbiológico. Los estafilococos aureus meticilina resistentes (MRSA) se caracterizaron mediante dos métodos moleculares, incluyendo detección del gen mecA por PCR y tipificación del gen SCCmec.

Resultados: Todos los cultivos presentaron microorganismos y en todas las úlceras. Había bacilos gram negativos en el 80%, cocos gram positivos en el 63% y microflora mixta en el 36%. Las bacterias más prevalentes resultaron ser los estafilococos aureus y las pseudomonas aeruginosa. La evaluación de la susceptibilidad antibiótica fue notable para la presencia de MRSA. El análisis molecular de esta muestra reveló presencia del gen mecA contenido en el cassette estafilocócico tipo IV cromosoma mec (SSCmec).

Conclusiones: En pacientes con lepra, el cultivo en el laboratorio de úlceras cutáneas es esencial para seleccionar el antibiótico correcto y controlar los patógenos emergentes, como los MRSA con SSCmec tipo IV.

General e Historia

Avelleira JC, Bernardes Filho F, Quaresma MV, Vianna FR. Historia de la lepra en Río de Janeiro. [*History of leprosy in Rio de Janeiro*]. An Bras Dermatol [en línea] 2014; 89(3): 515-8. [Citado el 19 de junio de 2014]. Disponible en Internet: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000300515&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142781>

Resumen:

Los primeros casos de lepra en Río de Janeiro datan del siglo XVII. La primera agrupación local de pacientes de lepra fue creada en 1741 y los primeros hospitales-colonias se construyeron a principios del siglo XX para evitar el contagio de la población. Las primeras instalaciones dedicadas a la investigación también datan de esta época: el Instituto Internacional para la Lepra, el Instituto Leprológico y el Laboratorio para la Lepra de la Fundación Oswaldo Cruz donde trabajaron los leprólogos más prestigiosos de Río de Janeiro. Actualmente, las investigaciones se centran en la Fundación Oswaldo Cruz, además, los pacientes de lepra son tratados en los centros sanitarios municipales y hospitales estatales, y los hospitales-colonias sólo aceptan a pacientes con discapacidades severas.

Tratamientos

Lobato LS, Rosa PS, Ferreira JD, Neumann AD, Silva MG, Nascimento DC, Soares CT, Pedrini SC, Oliveira DS, Monteiro CP, Pereira GM, Ribeiro-Alves M, Hacker MA, Moraes

MO, Pessolani MC, Duarte RS, Lara FA. Las estatinas incrementan el efecto micobactericida de la rifampicina. [*Statins increase rifampin mycobacterial effect*]. *Antimicrob Agents Chemoter* [en línea] 2014; [epub ahead of print]. [Citado el 23 de julio de 2014]. Disponible en Internet: <<http://aac.asm.org/content/early/2014/07/15/AAC.01826-13.abstract>>. DOI: 10.1128/AAC.01826-13

Resumen:

La resistencia antimicrobiana del *M. leprae* y el *M. tuberculosis* es motivo de preocupación estos últimos años, mientras se incrementa la necesidad de nuevos medicamentos para la lepra y la tuberculosis, sobre todo para el tipo XDR-TB. Nuestro grupo ha demostrado recientemente que *M. leprae* es capaz de inducir biogénesis lipídica y acumulación de colesterol en macrófagos y células Schwann, facilitando su viabilidad y replicación. Teniendo en cuenta estos resultados previos, hemos investigado la eficacia de dos estatinas sobre la viabilidad intracelular de la micobacteria en el macrófago, y el efecto de la atorvastatina en ratones BALB/c *M. leprae* infectados. Se observó que la viabilidad micobacteriana intracelular disminuyó significativamente después de tratar con ambas estatinas, pero la atorvastatina presenta el mayor efecto inhibitorio al combinarse con rifampicina. Con el modelo de Shepard observamos la eficacia de la atorvastatina para controlar el *M. leprae* y el infiltrado inflamatorio en la almohadilla plantar del BALB/c, de un modo colesterol dependiente. Se concluye que las estatinas contribuyen a la actividad bactericida macrofágica frente al *M. bovis*, *M. leprae* y *M. tuberculosis*. Es posible que la asociación de estatinas con la actual multiterapia pueda reducir efectivamente la viabilidad micobacteriana y la lesión tisular en lepra y tuberculosis, aunque se requieren estudios epidemiológicos para su confirmación.

Otras Enfermedades

Bothamley GH. Niveles de anticuerpos epítipo-específicos en la tuberculosis: biomarcadores de protección, enfermedad y respuesta al tratamiento. [*Epitope-specific antibody levels in tuberculosis: biomarkers of protection, disease, and response to treatment*]. *Front Immunol*. [en línea] 2014; 5:243. [Citado el 20 de junio de 2014]. Disponible en Internet: <<http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fimmu.2014.00243/abstract>>. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00243

Resumen:

Se pueden medir los niveles de los anticuerpos monoclonales específicos al *Mycobacterium tuberculosis* mediante una técnica de tipo competitiva. Se definieron epítopes inmunodominantes de las muestras clínicas y se relacionaron con el espectro clínico. Los anticuerpos frente

a los epítopes inmunodominantes se asociaban con HLA-DR15. La exposición ocasional reveló una respuesta distinta y consistente con el reconocimiento de proteínas relacionadas con la latencia y protección a pesar de la exposición a la tuberculosis (TB). Los estudios con la lepra revelan la importancia de la derivación inmunológica y las relaciones entre los epítopes T y B. Durante el tratamiento, los niveles de anticuerpos aumentan y tiene lugar la diseminación de epítopes, pero las constantes de afinidad no se modifican después de prolongadas exposiciones antigénicas, sugiriendo limitaciones en el proceso de selección de epítopes. Los niveles de anticuerpos epítipo-específicos tienen un rol potencial como biomarcadores para nuevas vacunas que pueden prevenir el progreso de la TB latente a activa y como instrumentos para evaluar los efectos del tratamiento sobre la subpoblación de bacilos de tuberculosis.

O'Brien DP, Comte E, Serafini M, Ehounou G, Antierens A, Vuagnat H, Christinet V, Hamami MD. Necesidad urgente de investigar en la clínica, el diagnóstico y la logística para el control de la úlcera de Buruli en África. [*The urgent need for clinical, diagnostic, and operational research for management of Buruli ulcer in Africa*]. *Lancet Infect Dis* [en línea] 2014; 14: 435-40. [Citado el 14 de mayo de 2014]. Disponible en Internet: <<http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2813%2970201-9/abstract>>. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70201-9

Resumen:

A pesar de los muchos avances en el diagnóstico y tratamiento de la úlcera de Buruli, sigue siendo una de las enfermedades tropicales desatendidas menos investigadas. En África, los mayores inconvenientes en el control de la úlcera de Buruli relacionados con el diagnóstico y tratamiento son el acceso, posibilidad, y la disponibilidad de los servicios. En este Punto de Vista Personal, se detallan las áreas clave para la investigación clínica, diagnóstica y logística de esta enfermedad en África y se propone una agenda de investigación con el objetivo de avanzar en el control de la úlcera de Buruli en el continente. Se requiere un modelo de trabajo para incrementar la detección precoz, diagnosticar correctamente la enfermedad, simplificar y mejorar el tratamiento, reducir los efectos secundarios del tratamiento, tratar adecuadamente a las poblaciones con VIH y tuberculosis, descentralizar los servicios e incrementar la cobertura de la población en riesgo. Este planteamiento requiere compromiso e implementar estratégicamente la investigación mediante los programas nacionales para la úlcera de Buruli y organizaciones internacionales técnicas y de donantes, combinados con adaptaciones en el diseño de programas y empoderamiento de afectados. Un próximo paso muy crítico es diseñar mediante consenso una agenda para la investigación con la OMS y grupos relevantes con experiencia en Buruli o enfermedades relacionadas y que esta agenda se convierta en realidad.

Sambourg E, Dufour J, Edouard S, Morris A, Mosnier E, Reynaud Y, Sainte-Marie D, Nacher M, Guégan JF, Couppié P. Reacciones y respuestas paradójicas durante el tratamiento con

antibióticos para la infección por *Mycobacterium ulcerans* (úlceras de Buruli). Cuatro casos en la Guyana Francesa. [*Paradoxical reactions and responses during antibiotic treatment for Mycobacterium ulcerans infections (Buruli ulcer). Four cases from French Guiana*]. Ann Dermatol Venereol [en línea] 2014; 141(6-7): 413-8. [Citado el 27 de junio de 2014]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24951139>>. DOI: 10.1016/j.annder.2014.01.010

Resumen:

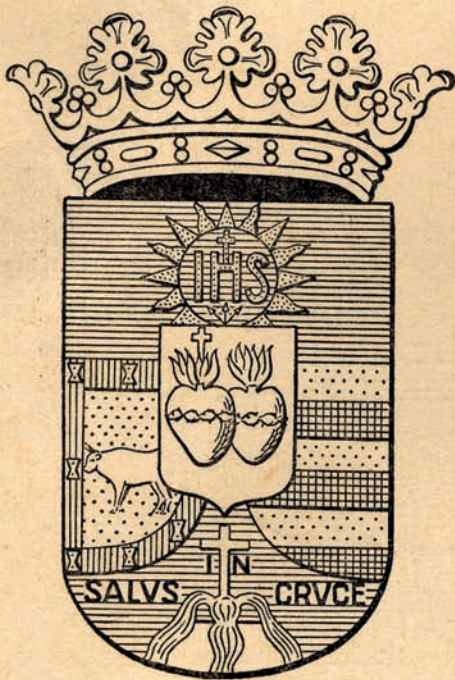
Antecedentes: En años recientes, la terapia principal para tratar la infección por *Mycobacterium ulcerans* en la Guyana Francesa consistió en administrar antibióticos activos frente al organismo. Hay dos pautas que utilizan rifampicina asociada a claritromicina o amikacina.

Pacientes y métodos: Se describe a cuatro pacientes que presentan un empeoramiento de sus lesiones durante el tratamiento: ulceración de una lesión nodular en una mujer de 32 años y empeoramiento de una lesión ulcerada en tres pacientes con edades de 16, 27 y 79 años.

Discusión: En estos cuatro pacientes se afirma que los síntomas fueron causados por una respuesta o reacción paradójica, un fenómeno ya descrito en tuberculosis y lepra. Dicho agravamiento es temporal y no debe ser malinterpretado como un fallo terapéutico. La hipótesis patofisiológica más plausible compromete la re-emergencia de la inmunidad celular potencialmente necrotizante secundaria a la pérdida de micolactona, una toxina necrotizante e inmunosupresora producida por *M. ulcerans*, resultante de la acción de los antibióticos.

ALGUNOS HECHOS RELEVANTES EN EL MUNDO DE LA LEPRA RECOGIDOS EN *FONTILLES, REVISTA DE LEPROLOGÍA* A LO LARGO DE SUS 70 AÑOS DE TRAYECTORIA

1. Primera portada de la revista: 1 de julio de 1944. El editorial fue redactado por el Director Médico y Fundador de la Revista, Dr. Félix Contreras Dueñas.
2. En 1947, el Dr. Cochrane incorpora la dapsona (DDS) en el tratamiento de la lepra. En 1949 el Dr. Félix Contreras recopila toda la información, tanto a nivel internacional como en la experiencia propia del Sanatorio de Fontilles, sobre el uso de la diamino-difenil-sulfona (DDS) y sus derivados en el artículo: "Las sulfonas en el tratamiento de la lepra".
3. En 1953 tiene lugar el "VI Congreso Internacional de Leprología" en Madrid. En el trabajo "Comentarios al VI Congreso Internacional de Leprología" se describen las distintas ponencias y trabajos presentados en este evento, en el que participó todo el equipo médico de Fontilles (12 facultativos). El Dr. Félix Contreras Dueñas fue el Secretario General del acontecimiento.
4. En 1965, Sheskin, en Israel, administra talidomida para el tratamiento de las leproreacciones. En 1966, se publicó en nuestra revista el artículo "Primeros resultados del tratamiento de las leproreacciones con talidomida", por los Dres. Terencio de las Aguas y Félix Contreras Dueñas. Describen su empleo en 6 pacientes lepromatosos y la dificultad de su obtención.
5. En 1966, los histopatólogos ingleses Ridley y Jopling establecen el espectro clínico, inmunológico, histopatológico y bacteriológico de la lepra vigente actualmente. En 1968, el Dr. Félix Contreras Rubio publica el trabajo "Correlación anatomoclínica en 50 enfermos lepromatosos" donde corrobora la clasificación propuesta por Ridley-Jopling.
6. En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el empleo de la multiterapia (MDT) con 3 medicamentos (rifampicina, clofazimina y dapsona) para tratar la lepra. En 1983, el Dr. Terencio de las Aguas publica el trabajo "Poliqumioterapia en la lepra" donde describe su uso en el Sanatorio de Fontilles.
7. 2002. Portada del número conjunto entre *Fontilles, Revista de Leprología* y *Leprosy Review* con motivo del 16º Congreso Internacional de Leprología, celebrado en Salvador de Bahía, Brasil, y distribuido entre todos los participantes en el Congreso de Brasil.
8. 2013. 18º Congreso Internacional de Leprología celebrado en Bruselas, Bélgica. El equipo médico de Fontilles presenta varios trabajos, entre ellos "Coinfección Leishmania-Lepra en Choluteca (Honduras) y Chinandega (Nicaragua)", que obtuvo el reconocimiento a la mejor comunicación oral de investigadores jóvenes, otorgado a la Dra. Lucrecia Acosta, responsable de Biología Molecular de Fontilles.



JULIO DE 1944

Núm. 1

APÉNDICE SANITARIO

FONTILLES

TRABAJOS Y ESTUDIOS
 REALIZADOS EN LA COLONIA-SANATORIO DE
 SAN FRANCISCO DE BORJA
 PARA LEPROSOS
 FONTILLES (ALICANTE)

SUMARIO

	<i>PAGINAS</i>
GUIÓN.....	3
Dres. CONTRERAS DUEÑAS Y GUILLEN PRATS — Clasificación de los enfermos de lepra.....	5
Dres. MARCO MERENCIANO Y GUILLEN PRATS — Esquizofrenia y lepra...	13
Dr. APARISI JIJON — Resumen clínico sobre la iritis nodular leprosa.....	19
Dr. CHOVER MADRAMANY — Contribución al estudio de la propagación clínica del bacilo de Hansen en vías aéreas superiores y en la cavidad bucofaringea.....	25
Dr. RODRIGO ABAD — Morfología de la sangre en los leprosos.....	31
Dres. CONTRERAS Y GUILLEN — Importancia del diagnóstico precoz de la lepra.....	39
Dres. CONTRERAS Y RODRIGO — Vías de emisión del bacilo de Hansen....	49
Dres. CONTRERAS Y RODRIGO — Nota previa sobre tratamiento con infiltraciones, de Novocaína de neuritis y otras manifestaciones dolorosas de la lepra.....	63
INDICE DE REVISTAS.....	69

GUIÓN



Iniciamos estos "apéndices" con el deseo de que aparezcan en ellos los trabajos científicos de esta COLONIA SANATORIO DE SAN FRANCISCO DE BORJA que deseamos dar a conocer a todos nuestros compañeros, a las organizaciones similares a la nuestra y a cuantos coinciden con nosotros en la aspiración de terminar con la enfermedad de San Lázaro. Al mismo tiempo, para contribuir a una labor, que actualmente consideramos muy necesaria en nuestra Patria, procuraremos resumir en un índice de revistas cuantos trabajos sobre esta materia podamos reunir, no obstante las dificultades propias de los tiempos que nos ha correspondido vivir.

Confiamos en que nuestra buena intención y nuestro esfuerzo ha de encontrar ayudas que bien pudieran llegarnos en forma de colaboraciones, que, además de desear, suplicamos de cuantos sienten nuestra misma inquietud. Estas páginas, que nos proponemos aparezcan semestralmente, están abiertas para todos: para las firmas más destacadas, de nuestra especialidad, de otras especialidades no menos relacionadas con la enfermedad y también para los médicos generales y rurales que lo deseen, entre estos muy especialmente para los compañeros de esta hermosa región levantina, donde son bastantes los que, sin haber hecho estudios especiales determinados, han sabido formarse competentes leprólogos y sanitarios prácticos.

La COLONIA SANATORIO DE SAN FRANCISCO DE BORJA, que en todos los tiempos ha figurado entre las mejores leproserías del mundo, y según REENSTIERN "es, sin duda, la mejor de Europa"; al volver a depender de su antiguo Patronato está siendo dotada de todos los adelantos de orden sanitario y científico y desea relacionarse y colaborar con los demás centros leproológicos. Esta magnífica Institución, que dirigida por el eminente D. MAURO GUILLEN, sin duda el mejor leprólogo español de su época, fué repetida y merecidamente elogiada por SOUZA ARAUJO, CARRERA, KING, REENSTIERN, BALIÑA y otros de no menor

prestigio, hubiese vuelto, seguramente, a alcanzar una de sus épocas más brillantes, al tener la Junta de Gobierno el acierto de nombrar Director al nunca suficientemente ponderado profesor FERNANDEZ DE LA PORTILLA; pero, al morir él, no ha de faltarnos en ningún momento ni su recuerdo ni su ejemplo, así como otros estímulos, por él muy sentidos, que queremos glosar con sus propias palabras: "estimando en toda su valía el heroísmo abnegado de estas beneméritas órdenes religiosas que en el mundo entero, allí donde hay leprosos, cumplen con desprendimiento su misión..."

Contamos, pues, con el ejemplo de esos magníficos antecesores, con algunos excelentes colaboradores, cuyo número deseamos ver ampliado y con nuestra mejor voluntad. Estimando conveniente y necesaria la relación e intercambio con otras publicaciones, a todos nos ofrecemos y de todos solicitamos su concurso, al mismo tiempo que suplicamos la protección divina para cuantos aportan sus esfuerzos para luchar con tan cruel enfermedad.

Fontilles 1.º de julio de 1944.

LA DIRECCION.

LAS SULFONAS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEPRA

Por el Dr. Félix Contreras

Entre los progresos alcanzados en estos últimos años por la Quimioterapia es justo destacar las nuevas medicaciones antileprosas, principalmente los derivados de la diamino-difenil-sulfona, de manifiesta actividad en el tratamiento de la lepra leproinatosa, que es precisamente la variedad más grave y contagiosa.

Entre los muchos prejuicios extendidos y divulgados en relación con este bíblico mal, uno de los más perjudiciales es el de su pretendida incurabilidad absoluta y total. En ésta, como casi todas las infecciones, al ponerse en relación el parásito con el organismo, el conflicto resultante puede ser diferente y variado: Según Wade pueden ocurrir las siguientes eventualidades:

1.º *Resistencia completa.*—El germen fracasa en su agresión al organismo y es eliminado. (Es el caso más frecuente).

2.º *Infección latente.*—El germen penetra en el organismo, pero es dominado tan efectivamente que no provoca síntomas. Que esta infección provoque ulteriormente síntomas, o persista latente, o sea oportunamente eliminada, ello depende del estado de resistencia del organismo.

3.º *Infección clínica abortiva.*—La infección, precedida o no por una etapa de latencia, avanza lo suficiente como para exteriorizarse clínicamente, a veces apenas por una discreta hiperestesia o una hipocromia, pero la resistencia del organismo interrumpe el proceso y el síntoma puede persistir sin señales de actividad y aun desaparecer espontáneamente.

4.º *Infección clínica benigna.*—Lepra nerviosa (hoy tuberculoide).

5.º *Infección clínica maligna.*—Lepra cutánea (lepromatosa).

Entre cada uno de estos grupos suelen encontrarse gran cantidad de matices, en los que podemos ver: unas veces, que la enfermedad no logra arraigar en organismos con muchas defensas; otras, que la infección evoluciona espontáneamente a la curación; otras, en que la curación se logra con la intervención de un régimen higiénico dietético o una terapéutica apropiada. Por el contrario, en otras ocasiones es la infección la dominante sobre el terreno, arraigando en los organismos que pueden continuar defendiéndose intensamente en algunos casos, en los que tiene lugar la variedad tuberculoide; cuando el terreno se defiende imperfecta e insuficientemente tiene lugar la forma maligna de la enfermedad, que es lo que actualmente conocemos con el nombre de lepra lepromatosa.

Hace algunos años casi todos los casos conocidos en España eran de la variedad lepromatosa y muy raramente, entre nosotros, se veían las formas tuberculoides, pasando totalmente inadvertidas las formas abortivas y latentes. Como actualmente se conoce mucho mejor esta enfermedad es cada vez mayor el número de diagnósticos precoces que dan a conocer las formas iniciales, tuberculoides en algunos casos, e inaracterísticos o indeterminados en otros. Si orientamos bien la profilaxis podremos ver aumentar esta tendencia y que cada vez sea menor el número de enfermos lepromatosos (graves y contagiantes), que son las exclusivas fuentes de contagio.

Antes de entrar en el enunciado del tema, conviene insistir en que la lepra es

una de las infecciones más fácilmente evitables, como lo demuestra el hecho de que en Noruega y otros países del Norte de Europa lograsen en plazos cortos extinguir sus endemias, incluso en épocas en las que era peor conocida la patología general y cuando no se disponía de medicaciones de tanta eficacia como las modernas. Actualmente, el progreso extraordinario, tanto en el conocimiento de la enfermedad como el descubrimiento de las nuevas drogas, permite ser optimista, y si disponemos de medicación en cantidad suficiente y nos atenemos a un plan armónico, análogo al adoptado en cuantas naciones se preocupan de la profilaxis de esta enfermedad, podremos muchos de los médicos de la generación actual ver extinguida la más antigua de nuestras endemias.

En el tratamiento de la lepra, que posiblemente es la más antigua de todas las infecciones, se han empleado toda clase de medicaciones antiinfecciosas. No es necesario insistir en que, de todos los medicamentos empleados, sólo el aceite de chaulmogra y sus derivados demostraban tener alguna actividad y habían llegado a considerarse como medicación específica, porque en los casos en que se toleraba bien grandes cantidades de producto se lograban efectos indiscutibles que justifican el que aun en la actualidad sean bastantes los leprólogos que se consideran partidarios de esta medicación y que publican observaciones bien meticulosas demostrativas de la actividad del medicamento, capaz de lograr la curación, incluso contrastada por el estudio histopatológico de las lesiones. Son bien recientes las publicaciones de Cochrane y de Schujman, con el estudio comparativo de los resultados conseguidos en enfermos análogos, tratados unos con preparados de chaulmogra y otros con sulfonas: mas para no hacer muy extenso este trabajo, vamos a limitarnos al tratamiento con las sulfonas, y, considerándolo como su iniciación, citaremos nada más que al comprobar el valor de las sulfamidas como agentes antiinfecciosos han sido usadas por diferentes autores en el tratamiento de la lepra o en alguna de sus manifestaciones: Germond, Moraes, Estellita Filho, Estellita Filho, Faget, Johansen y Ross, Kolmer y Tuft, Krakower, Morales Otero y Axtmayer, Bechelli, Rotberg y Maurano, Moraes, Germond, Lima y Cerqueira, Moraes, Kolmer y Tuft, Faget, Atucha, y aun cuando alguno de estos autores consideraron eficaces estos tratamientos, con el tiempo no se confirmó la buena impresión que después había de imponerse al emplear las sulfonas.

La síntesis de la Diamino difenil-sulfona fué lograda en 1908 por From y Whittmann, realizando ensayos químicos para tinterería. Pasaron después veintinueve años sin utilizar este compuesto químico en terapéutica, hasta que en 1937 Buttle Stephenson, Smith, Dewing y Foster iniciaron los estudios terapéuticos con las sulfonas que emplearon en el tratamiento de infecciones estreptocócicas en el ratón y terminando sus estudios con la impresión de que esta sulfona era un 100 por 100 más efectiva que la sulfanilamida. Muy poco después, en el mismo año 1937, Fournau, Nitti, Trefouel, Bovet y Trefouel (señora), confirmaron la actividad antiestreptocócica de la sulfona. En Agosto de este mismo año, Tuller fabrica la diaminodifenilsulfona en los laboratorios Parke Davis, en los que continúa los mismos trabajos experimentales Tillitson, que logra fabricar el compuesto soluble, al que denomina «Promin», con el que se facilitaba el empleo, principalmente por vía endovenosa, y se inicia el tratamiento en diferentes infecciones. Buttle y París hacen un trabajo experimental, tratando cobayas con sulfanilamida, siendo Bauer y Rosenthal en 1938 importantes continuadores de estos estudios. En 1939 Greey y McLaren comprueban la efectividad de estos preparados en algunas infecciones neumocócicas.

Pero la iniciación del tratamiento que nos interesa creemos que se debe a Feldman, Hinshaw y Moses, que fueron los primeros en comprobar, en el año 1940, el efecto terapéutico del promin, en infecciones experimentales de tuberculosis. No conocemos nosotros los trabajos de Rich y Follis, a los que en alguna revista española se les atribuye la prioridad de esta nueva Era de *quimioterapia específica de los mycobacterium*, que ha tenido después multitud de colaboradores entre los que es preciso destacar el trabajo también del año 1940, de Rist Blok y Hamon, sobre la acción inhibitoria de la sulfonamida y de una sulfona *invitro* e *invivo*, sobre un bacilo tuberculoso aviario. También en el año 1940 fué empleada esta medicación por Christie en la actinomicosis; por Kemper, Wise y Schlayer en la fiebre de Malta; por Mitchell, Greig y Ureñ en la gonorrea; por Wile y Holman, en el lupus eritematoso agudo diseminado; Johnson, también en este mismo año, publicó un trabajo demostrativo de la ausencia de toxicidad del promin administrado por vía parenteral, y Toomey, Gasparis, Huenekens McKhann, Schick y Sawh presentan también en el año 1940 un importante trabajo a la Academia de Pediatría americana sobre el valor terapéutico del promin en las enfermedades infecciosas.

Aumentan en el año 1941 los trabajos dedicados al estudio de las sulfonas, con preferencia los ensayos experimentales y orientándolos a la quimioterapia de la tuberculosis: el «British Medical Journal» dedica a este asunto los dos primeros editoriales del año, el primero al estudio de las nuevas sulfonamidas, el segundo a la quimioterapia de la tuberculosis. En este mismo año, y dedicados a la experimentación con las sulfonamidas, aparecen trabajos de Schmidt Curreri, Hidde y Adashek, Toomey y Dice, Toomey y Roach y Toomey y Takaos. Se dedican al estudio particular de la acción de las sulfonas sobre la tuberculosis Feldman, Hinshaw y Moses, e Hinshaw y Feldman. Investigan la acción de las sulfonas sobre gonococos resistentes a otros quimioterápicos Kendell, Rose y Simpson. Continúan investigando la acción sobre el paludismo Coggeshall, Maier y Best, Cowdry y Ruangsiri estudian la influencia del promin sobre la lepra de las ratas. En este año 1941 se inicia en Carville el tratamiento de la lepra humana con promin, que dará más tarde lugar a numerosas publicaciones.

En el año 1942 es aún mayor el número de publicaciones dedicadas a estudiar las sulfonas la mayoría de ellas como agentes quimioterápicos antituberculosos. En este año se dan a conocer los siguientes trabajos experimentales: Editorial del Minnesota Med., Emmart y Smith, Feldman, Feldman, Hinshaw y Mann, Felöman Hinshaw y Moses, Higgins, Smith, Emmart y Westfall y Steinbach y Duca. Se dedican al tratamiento de la tuberculosis en clínica humana Hall, Pfuetze, Hinshaw y Feldman, Hall, Hinshaw y Pfuetze, Helmoltz, Hinshaw, Pfuetze y Feldman, Mellon, Science New Letter, Zucker, Pinner y Hyman. Dentro de los ensayos clínicos se inicia en este año el experimental del promin, administrándole en inhalaciones o nebulización por Barach, Molomut y Soroka, y también en aplicaciones tópicas o locales en tuberculosis cutáneas por Tytler y Lapp. Independientemente de la tuberculosis se ensaya también la acción local en algunos casos de gangrena gaseosa por Reed y Orr. Forster continúa los ensayos de la acción antigonocócica en un caso de bacteriemia con manifestaciones cutáneas. Schlotthauer emplea la sulfonamida en un caso de encéfalo mielitis. La revista de «Star» nos da a conocer las primeras impresiones recogidas en el leproso de Carville, al tratar la enfermedad de Hansen con el promin. Bambas presenta en la Asociación Americana de Química su nuevo preparado el «Promizole».

Continúa en incremento el estudio de las sulfonas en el año 1943, en el que se dan a conocer bastantes trabajos experimentales: «J. A. M. A.» publica un editorial. Calmon ensaya diferentes derivados de la diaminodifenilsulfona en los cobayas; Feldman y Hinshaw continúan dando a conocer sus ininterrumpidos trabajos; igualmente Higgins. Lurie y Stokes estudian el efecto del promin en la tuberculosis experimental del conejo; contribuyen también al estudio de la tuberculosis experimental Smith, Emmart y Stohilman, Steenken y Heise, estos mismos en colaboración con Wolinsky. Continuando también los ensayos en clínica humana, aparecen en este año trabajos de Crawford, que después de aspirar el exudado en el empiema tuberculoso, inyecta en la pleura una solución glucosada de promin al 20 por 100. Freijo, Heaf, Hurdford, Eirer y Franklin; Hinsaw, Pfuetze y Feldman; Kirk y Steinbach y Duca, continúan tratando enfermos de tuberculosis pulmonar. Raiziss da a conocer la nueva sulfona que denomina «Diasone». Por último, en este año 1943 los médicos de Carville Faget, Pogge, Johansen, Dinan, Prejean y Eccles publican su primer informe, dando cuenta de sus resultados con el promin.

Continúan estos trabajos con el mismo ritmo que los anteriores, y en el año 1944, dedicándose al estudio experimental, aparecen trabajos de Armstrong, Rae y Lucas, Callomon y Groskin, Feldman, Hinshaw y Mann, Higgins y Feldman, Higgins y Larson. Higgins, Lloyd y Maddebrook y Giroux, que trata la tuberculosis experimental del cobaya con diasone, estudiando la primoinfección y la reinfección. En relación con la clínica humana y tratamiento de la tuberculosis pulmonar, aparece un editorial de «J. A. M. A.» y los siguientes trabajos: Dancey, Schmidt y Wilkie, Hinshaw, Pfuetze y Feldman, Myers, Tytler, Wasserug, que usan el promin. Desmenles, Rousseau, Giroux y Richard, Barnwell, Petter, Petter y Prenzlau, que publican sus observaciones en el tratamiento con diasone de la tuberculosis pulmonar. Eddelson se ocupa de los resultados conseguidos con aplicaciones locales de promanida en la tuberculosis pulmonar. Edlin, Borrowitz y Safford, del resultado conseguido con inhalaciones en la tuberculosis pulmonar. Morrison, de la efectividad en el empiema tuberculoso. Keith y Morrow, Epstein y Toomey, del tratamiento de la meningitis tuberculosa. Werner estudia la concentración alcanzada en sangre y la excreción y concentración urinaria. Anderson y Song ensayan el promin en la leishmaniosis experimental. Ocupándose del tratamiento de la lepra, en este año 1944 aparecen los siguientes trabajos: Hopkins y Faget, Muir, Raiziss, Clemence y Freifelder.

En 1945 aparecen dos nuevos trabajos de Feldman e Hishaw. Es menor ya el número de publicaciones en relación con el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, Higgins, Murphy, Wassersug, Wilson, empleando el promin, y Benson y Goodman, Corper y Conh, Olson, Thomson y Znitheo, Petter y Pfuetze, empleando la diasone. En la tuberculosis renal emplean el promin Wang y González-Imán, y en la tuberculosis laríngea emplea este mismo medicamento Robin. Algunos asocian la estreptomocina a las sulfonas y dan cuenta de sus trabajos Current Commen y Smith y McClosky. Aumenta en este año el número de trabajos dedicados al empleo de las sulfonas en el tratamiento de la lepra: Drug Trade News, Faget y Pogge, Souza Lima y Castro Cerqueira tratan con solutiazamida o fenilsulfamidotiazol-x-y-disulfonato de sodio, publicando resultados muy alentadores; Chorine emplea el septoplax, que también es una sulfanilamida, pero que emplea asociada a la acetamida; el editorial del número de Agosto de 1945, de «Leprosy Review», titulado «New Drugs for trial in Leprosy» (Nuevas drogas para el tratamiento de la lepra) se ocupa ya con bastante amplitud del promin y diasone y recoge la magnífica impresión producida por estos medicamentos desde la iniciación de su empleo.

Se mantiene en 1946 el interés por la experimentación en animales, de la que dan idea los siguientes trabajos: Callomon y Raiziss, Dahlbon y Ekstrand, Higgins e Ingle, Lehr y Bloch, Youmans y Doub y Youmans y Feldman. Aumentando la tendencia ya acusada en el año anterior, conforme aumentan considerablemente los trabajos de estudio de las sulfonas en la lepra, disminuyen en la tuberculosis, preferentemente en la pulmonar, de la que sólo pudimos recoger los siguientes trabajos: Greenville-Maters y Pickering, Sher y Kloeck, Wassersung, Steenken, Wolinsky y Heise publican un trabajo sobre el tratamiento de la tuberculosis ocular con promin. Del tratamiento con las sulfonas, asociado a la estreptomocina, publican trabajos, además de un editorial del «J. A. M. A.», Smith, McClosky y Emmart, y Callomon. Petter da cuenta de un caso de lupus vulgar tratado con éxito con diasone. Aumentan en este año 1946 las publicaciones relacionadas con el tratamiento de la lepra, procedentes además de muy diferentes partes del mundo: Pardo Castelo, Tiant, Mestre y Trespalcios, después de ensayar el promin, publican un extenso trabajo en el que señalan ya la preferencia por la vía intravenosa, la mayor toxicidad por vía bucal y los excelentes resultados conseguidos, apreciables con más rapidez en las manifestaciones de las mucosas. Faget, Pogge y Johansen dan a conocer los primeros resultados del promizole. Fite y Gemar comprueban la regresión histológica de las lesiones leprosas bajo la acción terapéutica del promin. Mon da cuenta de sus primeras observaciones. Costa Carvalho y Diniz, Braga Pacheco, Schujman y Warton presentan sus observaciones del tratamiento con las sulfonas a la II Conferencia Panamericana de la Lepra, celebrada en Río de Janeiro en el mes de Octubre. Entre las conclusiones aprobadas en esta Conferencia figuran la de reconocer la eficacia de las sulfonas, a las que se debe reconocer como realmente activas, por lo que deben continuar empleándose, y la de pedir amparo a los Gobiernos representados en la Conferencia para que faciliten la adquisición de estos medicamentos. Faget, Pogge, Johansen, Fite, Prejean y Gemar dan cuenta del estado de sus trabajos del leproso de Carville. Fernández y Carboni publican un documentado trabajo informando sobre los resultados obtenidos con la diasone. Muir da cuenta de sus primeras observaciones con la diasone. Wharton publica un trabajo en el que después de comprobar histológicamente la regresión de las lesiones, en los enfermos tratados con promin, considera a este medicamento como el definitivo en el tratamiento de la lepra. Faget, Pogge y Johansen publican otro trabajo dando cuenta de los resultados observados en Carville, en los enfermos tratados con diasone. Miró y Guillén publican en la revista «Fontilles» las primeras impresiones recogidas en España, de los enfermos tratados con promin en aquella Colonia-Sanatorio.

En el año 1947, entre la bibliografía dedicada a las sulfonas, empieza a aumentar la proporción de los que se dedican al tratamiento de la lepra. No encontramos ya ninguno que sea exclusivamente experimental. Dedicados al tratamiento de la infección tuberculosa encontramos los siguientes: Uno, dedicado al tratamiento de la tuberculosis pulmonar, de Kettelkamp y Friedman. Milgram, Lilian, Levitt y Unna publican otros sobre el tratamiento de la infección miliar tuberculosa con promizole, Cocchi y Pasquinucci se refieren al tratamiento de la meningitis tuberculosa con sulfonas, asociando a esta medicación la vitamina «A» y la estreptomocina. Wagely y Steenken comparan la efectividad de diferentes sulfonas con la de la estreptomocina. Stewar se ocupa del tratamiento de la coccidiosis bovina con las sulfonas. El resto de las publicaciones que hemos recogido del año 1947 se refieren todas al tratamiento de la lepra: Cochrane publica un trabajo con sus observaciones con promin y diasone, y a

estas dos mismas drogas se refiere en su práctico tratado de leprología. Faget, poco antes de su fallecimiento, se ocupa repetidas veces de la quimioterapia de la lepra, y en su penúltimo trabajo, relativo al tratamiento de la lepra con estreptomomicina, considera que este antibiótico está aún lejos de conseguir la eficacia demostrada ya por las sulfonas. Fredlander y French, Gray, Prejean, Sloan, Wharton, Muir, Johansen, Hart, Ross y Souza Araujo publican diferentes trabajos sobre el tratamiento de la lepra humana con las sulfonas. Mon emplea el Benadryl en la leproreacción lepromatosa y en los casos de intolerancia de las sulfonas por sensibilización. En este año se indica la aplicación a la clínica de una nueva sulfona, el sulphetrone, conocida ya desde el año 1938 por su probado poder antiestreptocócico, al que nosotros nos hemos ya referido, y que no se había persistido en su empleo por considerársele indebidamente de gran toxicidad para el hombre, cuando no era en absoluto tóxica para la raza bovina, hasta que en los laboratorios de investigación química «Wellcome» volvieron a trabajar con este producto, derivado soluble de la diaminodifenilsulfona, con actividad semejante y con menor toxicidad en los experimentos que meticulosamente se realizaron en aquellos laboratorios, por lo que se decidió emplearle en clínica humana, primero en el tratamiento de la tuberculosis, por Madiganlsuift y Brownle y poco después por Wharton en el tratamiento de la lepra. También en España, en Enero de 1947, en la revista «Fontilles» se publica el primer trabajo sobre el tratamiento de la lepra con promin por Contreras y Guillén.

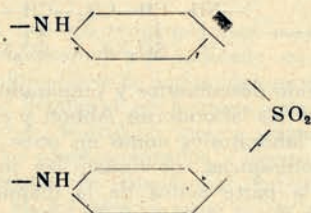
En el año actual (1948) se acusa más la tendencia de reservar el empleo de las sulfonas al tratamiento de la lepra. Trabajos experimentales sólo encontramos los de Brownlee y Kennedy sobre la acción del sulphetrone sobre la tuberculosis experimental y sobre la acción quimioterápica comparada del promin, sulphetrone y estreptomomicina. Brownle, Green y Woodbine estudian la acción quimioterápica del sulphetrone contra la tuberculosis. Lincoln, Edith, Stone y Hoffman tratan la infección miliar tuberculosa con promizole. Lincoln, Edith, Kirmse, De Vito y Estelle la meningitis tuberculosa infantil. El resto de los trabajos que conocemos de este año se dedican todos al tratamiento de la lepra: Dharmendra y Chatterjee nos refieren sus experiencias de la India. Faget, en colaboración con Erickson, publica su trabajo póstumo, dedicado también a las sulfonas. Erickson, Wolcott y Johansen continúan tratando sobre este mismo tema. Cochrane publica un nuevo trabajo. Muir insiste en los avances conseguidos en el tratamiento de la lepra, y en su «Manual of Leprosy» se ocupa de las diferentes sulfonas, incluyendo ya el sulphetrone. En este mismo año aparecen otros trabajos de Davey, Fonte y Rosell, Manson-Bahr, Muir, Adams, Cooke y Brown, Rogers, Báez, Diniz y Pellegrino.

Pero además de todos estos trabajos, en el V Congreso Internacional de la Lepra, celebrado en el mes de Abril en la ciudad de La Habana, se presentan otros muchos que sólo vamos a mencionar: Borrel Navarro, Chausinand, Carpenter, Dharmendra, Diniz, Henriques y Stancioli, Erickson, Johansen, Fernández, Carboni, Tomassino y Giménez Garzón, Gay y Contreras, Robert, Laviron y Schneider, Morn y Basombrio.

Con la revisión de todos estos trabajos no pretendemos haber agotado la bibliografía relacionada con las sulfonas; pero sí nos interesa destacar que de su lectura se desprende claramente el gran progreso alcanzado en la quimioterapia de los mycobacterium, y más concretamente en la terapéutica de la lepra, progreso que fué subrayado ya en la Conferencia de Río de Janeiro de 1946, y más tarde en el V Congreso Internacional de la Lepra,

celebrado en La Habana en 1948, en el que fué aprobado el Informe de la Comisión de Terapéutica, en el que se reconoce el extraordinario valor de las sulfonas en el tratamiento de la lepra lepromatosa, particularmente en los casos moderados y avanzados con lesiones en mucosas, nasales, bucofaríngeas y laríngeas; también en las lesiones oculares que mejoran con extraordinaria rapidez, en gran parte de los casos. También se reconoció, en las conclusiones del Congreso, que la acción evidente de las sulfonas se manifiesta primero en las manifestaciones clínicas y tarda más en las investigaciones bacteriológicas, en la que suele iniciarse por algunas modificaciones en la morfología que suelen anticiparse bastante a la desaparición de los bacilos. Reiteradamente fué manifestada en este Congreso Internacional la opinión de que las sulfonas constituyen en la actualidad el medicamento de elección en el tratamiento de la lepra. Una vez reconocida universalmente esta eficacia, que viene a facilitar la radical extinción de una infección temible, pero que era ya fácilmente evitable, se comprende fácilmente la importancia de su estudio.

Hemos dicho ya que la síntesis del preparado primitivo, la diamino-difenil-sulfona, fué lograda en 1908 por From y Whitman y su fórmula es:

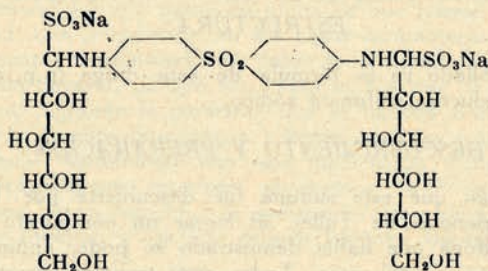


Partiendo de esta fórmula, se consiguieron ya cuatro medicamentos de reconocida eficacia:

PROMIN O PROMANIDA

Tilliston

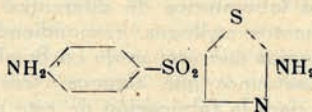
1937



PROMIZOLE

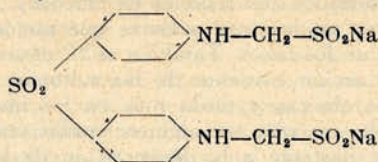
Bambas

1942



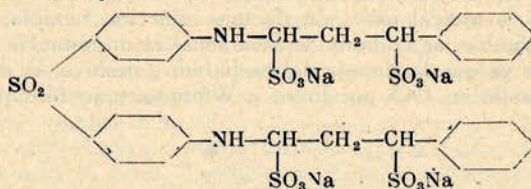
DIASONE O DIAMIDIN

Raiciš 1943
Bauer y Rosenthal



SULPHETRONE

Henry 1947



Los dos primeros han sido descubiertos y preparados en los laboratorios de Parke Davis, el Diasone en los laboratorios Abbott y el Sulphetrone en los de Wellcome, tanto en estos laboratorios como en otros muchos interesados en las investigaciones quimioterápicas, continúan las investigaciones, tratando de aquilatar y descubrir la parte activa de la diaminodifenilsulfona, con la esperanza, bien fundamentada, de lograr medicaciones específicas de la tuberculosis y de la lepra. Actualmente, además de fabricar los cuatro preparados a los que nos referimos, se ensayan otros varios derivados que podrían algún día superar a los ya conocidos, por lo tanto al estudiar las sulfonas nos parece preciso hacer una primera clasificación: Sulfonas actualmente en uso y Sulfonas en período de experimentación.

A) SULFONAS ACTUALMENTE EN USO — I. PROMIN O PROMANIDA ESTRUCTURA

Hemos desarrollado ya la fórmula de esta droga (p.p. diamino-difenil-sulfona) N, N' diglucosa sulfonato sódico.

DESCUBRIMIENTO Y PREPARACION

Dijimos también que esta sulfona fué descubierta por Tillston, continuando las experiencias de Tuller, al lograr un compuesto soluble de la diamino-difenil-sulfona que había demostrado su poder antiinfeccioso en la infección estreptocócica del ratón. Todos estos trabajos fueron realizados en los laboratorios de Parke-Davis, que es la casa comercial que continúa fabricando el medicamento registrado con el nombre de «Promin» para casi toda América y con el de «Promanida» para Europa y parte de América del Sur.

Posteriormente algunos laboratorios de diferentes partes del mundo han preparado otros medicamentos análogos, respondiendo a la misma fórmula de los que nosotros conocemos uno preparado en Brasil y otro en España, por los laboratorios Faes, y sabemos que algunos otros laboratorios españoles tienen estudios realizados para la fabricación de este mismo producto.

PRESENTACION

El «Promin», presentado en Europa con el nombre de «Promanida», lo es casi siempre en ampollas de una solución acuosa estéril, en dos clases de ampollas: unas de 5 c. c., con 2 gr. de promanida; las otras, de 12,5 c. c., con 5 gr. de producto. Es sabido que el promin fué usado también por vía oral, siendo mal tolerado por esta vía, que pronto fué abandonada y creemos que suprimida su fabricación. Nosotros no conocemos los comprimidos ni grageas del promin. El promin se ha usado también tópicamente en formas muy diferentes y variadas, probablemente más que en la lepra en diferentes localizaciones de la infección tuberculosa. Por esta razón, otra de las formas de administración que conocemos es en grandes tubos de pomada. Pero nuestra experiencia es escasa en este aspecto y por ahora nos referiremos exclusivamente al tratamiento interno que por lo que a la lepra se refiere le consideramos fundamental.

SELECCION DE LOS CASOS

En principio, y hasta que no tengamos una mayor experiencia sobre el empleo de las sulfonas, el promin está indicado en casi la totalidad de los casos de lepra, en los incipientes y en todos los que no tienen formas graves, precisamente para que no lleguen a ser formas de más gravedad, procurando hacer tratamientos abortivos, o cuando menos tratando de conseguir la detención del proceso. En los casos avanzados y graves, para que no progresen las manifestaciones existentes, es cuando el enfermo reclama con mayor urgencia el tratamiento, algunas veces para evitar una traqueotomía, otras para no perder la visión. Únicamente creemos que está contraindicado en casos muy avanzados, con graves lesiones viscerales o con anemias intensas, en estos casos el tratamiento sirve sólo para agravar la enfermedad y precipitar el final de la misma. Pero además, la escasez actual de estas drogas, de elevado precio, que han de ser costeadas con divisas, nos obliga a restringir su uso, limitando la medicación de que dispongamos para aquellos casos en los que sea de esperar el mayor éxito de su empleo. Debemos inclinarnos a usar esa medicación por una parte, en todos los que tengan formas iniciales de la enfermedad, con preferencia en los casos incharacterísticos o lepromatosos con muy escasas manifestaciones, sobre todo cuando van acompañados de un buen estado general, porque son casos en los que se puede presumir un éxito definitivo, logrando la curación, que es nuestro principal propósito. Por otra parte, en aquellos que tengan lesiones oculares o mucosas que sabemos se modifican rápidamente con esta medicación. Entre los enfermos que reúnan las condiciones anteriores elegiremos los enfermos con mejor estado general, con buena velocidad de sedimentación y eliminando a los que tengan anemia y también a los que tengan lesiones viscerales de consideración.

PREPARACION DE LOS ENFERMOS

Antes de disponer una de estas medicaciones deberemos hacer una revisión lo más completa posible, tanto clínica como analítica, y disponer la terapéutica complementaria que pueda desprenderse de los datos conseguidos, en todos los casos convendrá que dispongamos un régimen higiénico dietético apropiado, que es el mejor coadyuvante para el éxito de la terapéutica.

VIAS DE ADMINISTRACION

Al principio una de las vías de administración del «Promin» fué la vía bucal (cápsulas de 0,20 y 0,40 gr.), que nosotros no hemos empleado, porque de los trabajos de Faget y colaboradores, así como del trabajo de Pardo Castello y colaboradores sacamos la deducción de que por esta vía el promin es bastante más tóxico y a la par menos activo.

El promin podría ponerse en inyección parenteral, como se ha demostrado en diferentes experiencias, pero actualmente la vía de elección es exclusivamente la endovenosa, que es con la que se consiguen éxitos reconocidos por todos.

DOSIFICACION

Cuando se empezó a usar el promin se aconsejaba iniciar el tratamiento con los inyectables de 5 c. c., en inyección diaria, poniendo seis a la semana, descansar después ocho días, para volver a poner repetidas veces en período de seis, con descansos de ocho días. Como con casi todas las medicaciones quimioterápicas, paulatinamente se va intensificando la dosis y así llegamos al Congreso de La Habana, en el que se recomienda en una de sus conclusiones que se inicie el tratamiento por las dosis de 2 gr. (5 c. c.), que se pondrá ininterrumpidamente durante una o dos semanas, continuando después con la inyección diaria, pero elevando la dosis, a razón de un centímetro cúbico cada día, hasta alcanzar la dosis, de 5 gr. (12,5 c. c.), que será repetida durante períodos bastante más largos (tres y cuatro meses), haciendo a continuación descanso de una o dos semanas. Tanto estas dosis como los períodos de descanso podrán ser variados en relación con las circunstancias y factores individuales de cada enfermo tratado.

Terminamos esta relación sin ocuparnos de la toxicidad ni de la actividad del «Promin», porque de estas materias preferimos ocuparnos en conjunto de las cuatro sulfonas usuales.

II. PROMIZOLE

ESTRUCTURA

Es el (2,4' diamino - 5-fenil-tiazolil-sulfona) es un isómero de la 4,4' diamino-difenilsulfona, con un radical 2-aminotiazolil sustituyendo un grupo aminofenil de la sulfona de que deriva.

DESCUBRIMIENTO Y PREPARACION

Pasado ya el primer período de ensayo de las sulfonas en la infección estreptocócica, cuando se había conocido la posibilidad de combatir a las enfermedades producidas por los mycobacterium y el inconveniente del promin consistía en su toxicidad cuando se empleaba continuamente por vía bucal, decidieron los laboratorios Parke-Davis continuar sus experiencias fruto de las cuales es la síntesis de esta nueva droga que en el año 1942 fué lograda por Bambas con la que pronto se alcanzaron buenos resultados en el tratamiento de tuberculosis cutáneas.

PRESENTACION

La Casa Parke-Davis suministra este medicamento en frascos de cien y mil tabletas de 0,50 gramos.

SELECCION Y PREPARACION DE LOS ENFERMOS

En general debemos proceder en forma análoga a cuanto hemos dicho al referirnos al promin, teniendo en cuenta que en todos aquellos casos en los que esperamos de la medicación una respuesta urgente será preferible la vía endovenosa y, por lo tanto, el promin, y en cambio podremos usar las medicaciones usadas por vía oral en los casos en que se prefiera una acción continuada y que no existan alteraciones de aparato digestivo que pudiesen contraindicar esta vía.

VIAS DE ADMINISTRACION

Como ya queda mencionado, la vía exclusiva de esta droga es la vía oral.

DOSIFICACION

Se debe iniciar el tratamiento con tres dosis diarias de 0,50 gramos, casi siempre bien toleradas, se aumentará la dosis hasta alcanzar seis a ocho gramos diarios, que creemos deben repartirse en varias dosis.

Dificultades en la fabricación de este producto le hacen de un elevado coste. Es producto poco conocido.

III. DIASONE O DIAMIDIN

ESTRUCTURA

La diasone es el derivado sulfoxilato formal-dehído disódico de 4, 4'-diamino-difenilsulfona.

DESCUBRIMIENTO Y PREPARACION

Este preparado fué descubierto simultáneamente por los investigadores Raiziss, Clemens y Freifelder, de los laboratorios Abbott, e independientemente por Bauer y Rosenthal, del Departamento de Salubridad Pública de Estados Unidos. Continúan fabricándolo la Casa Abbott, con el nombre de Diasone, y la Casa Parke Davis, con el nombre de Diamidin.

Siendo éste uno de los preparados que tuvieron mayor aceptación y que se ha impuesto en el tratamiento de la lepra, algunos otros laboratorios de diferentes partes del mundo han intentado elaborar medicaciones similares, a las que, hasta la fecha, no sabemos se les diese forma comercial.

PRESENTACION

La Diasone «Abbott» es suministrada en frascos de 100, 1.000 y 5.000 grageas de 0,15 y 0,30 gramos.

El Diamidin «Parke Davis» es presentado en forma de tabletas recubiertas de una capa entérica, en frascos de 100 y de 1.000 grageas, cada una de 0,33 gramos.

SELECCION DE LOS CASOS

Hasta la fecha la diasone es, con el promin, el medicamento más usado y extendido, y como él está indicado en casi la totalidad de los casos de lepra. En los países que tienen más experiencia sobre esta materia, como son Brasil, Argentina y Cuba, la inmensa mayoría de los leprólogos conceden la preferencia a esta droga, posiblemente por la mayor facilidad de su empleo, que por administrarse por vía bucal no requiere personal para la administración del medicamento. Únicamente se exceptúa en la indicación de la diasone, aquellos enfermos extraordinariamente avanzados, con lesiones viscerales, o con alteraciones hematológicas de consideración, pero además deberemos dar la preferencia al promin en aquellos casos en los que los enfermos padezcan trastornos digestivos o intestinales. Mientras persistan las circunstancias de escasez de estas medicaciones, deberemos seleccionar los casos, para esta clase de tratamientos, en forma análoga a la que expusimos cuando nos referíamos al promin.

VIAS DE ADMINISTRACION

La diasone y el diamidin se administran exclusivamente por vía oral.

DOSIFICACION

La diasone y el diamidin son drogas sumamente activas y como tales bastante tóxicas, razones por la que recomiendan todos los leprólogos que se inicie la terapéutica con dosis mínimas, una sola tableta diaria durante la primera semana cuando usemos los de diasone (0'30 gr.). Con el diamidin se aconseja mantener la dosis de una sola tableta al día durante dos semanas (0'30 gr.). A continuación se aumenta a dos tabletas diarias durante una o dos semanas y después a tres, pasando excepcionalmente del gramo. Las pautas de dosificación de este preparado son variadas y por lo tanto nos parece interesante repetir aquí las pautas recomendadas en el Congreso de La Habana:

La primera semana un comprimido durante los seis primeros días, y a continuación uno de descanso.

La segunda semana dos comprimidos, durante seis días, y a continuación uno de descanso.

La tercera semana tres comprimidos al día durante seis días, y uno de descanso.

De la cuarta semana en adelante podrá aumentarse la dosis hasta un máximo de seis comprimidos diarios, 1,80 gr., cuando es bien tolerado, debiendo permitirse un descanso de una a dos semanas después de cada dos meses de tratamiento.

IV. SULPHETRONE

ESTRUCTURA

El sulphetrone es el Tetrasodium 4 : 4'-bis-(*y*-fenilpopilamino)-difenilsulfona-a : *y* : a' : *y*'-tetrasulfonato, cuya fórmula desarrollamos anteriormente.

DESCUBRIMIENTO Y PREPARACION

En el año 1938, Butle y Parish, entre los muchos derivados de la diamidodifenilsulfona que tenían actividad antiestreptocócica, hicieron por primera vez referencia a un compuesto soluble con las características del sulphetrone y no continuaron su estudio por considerarle sumamente tóxico. Más tarde, en los laboratorios de experimentación de Wellcome, se revisaron todas las experiencias realizadas con las sulfonas, bajo la dirección de Brownlee y con particular atención tratando de perfeccionar la quimioterapia de las infecciones producidas por gérmenes ácido alcohol resistentes, encontrando entre los compuestos más activos, dos que habían sido desechados en las primeras investigaciones, uno de ellos el que hoy conocemos con el nombre de sulphetrone, que además demostró ser de los menos tóxicos de todos los preparados ensayados, en contraposición con la idea primitiva. Fué el doctor Henry (continuador de Brownlee, en la dirección de los laboratorios Wellcome), el que tuvo la idea de reanudar las experiencias con esta sulfona, que continúa fabricando los laboratorios «Borroughs Wellcome», de Londres.

PRESENTACION

El sulphetrone es un polvo blanco amorfo, muy soluble en agua fría, insoluble en alcohol y en los disolventes orgánicos, siendo estables las soluciones orgánicas, neutras o ligeramente alcalinas, pudiendo ser esterilizadas al autoclave. Aprovechando estas cualidades, el sulphetrone inició su presentación en dos formas: inyectable, cuyos usos se recomendaba exclusivamente en los casos graves, en los que fuese preciso intensificar la acción terapéutica y otra forma, en tabletas, para vía oral, que parece ser la única que se mantiene, son tabletas de 0,50 gramos en frascos de 100 y 500.

SELECCION DE LOS CASOS

Este medicamento está indicado en casi la totalidad de los enfermos, incluso en algunos ya graves, que toleran mal otras medicaciones y suele ser mejor tolerado el sulphetrone por su menor toxicidad, a pesar de lo cual y mientras no tengamos medicación en abundancia, deberemos reservar la medicación para los enfermos que puedan obtener mayor beneficio, adoptando las mismas normas ya mencionadas al hablar de los otros medicamentos.

PREPARACION DE LOS ENFERMOS

Aun contando con la mayor toxicidad de este producto, deberá hacerse siempre la preparación análoga a la que ya mencionamos al hablar del promin.

VIAS DE ADMINISTRACION

Como ya queda dicho, este medicamento puede emplearse por vía oral y en inyección intravenosa, siendo de elección exclusivamente la primera.

DOSIFICACION

En los adultos debe iniciarse el tratamiento con tres dosis diarias de medio gramo durante la primera semana, pasando a administrar dos gramos diarios la segunda semana, aumentando a continuación medio gramo cada tres días, hasta alcanzar dosis de 6 a 10 gramos diarios. En los niños estas dosis deben ser rebajadas de acuerdo con la edad, no pasando de un gramo diario en los de menos de tres años y pudiendo llegar a las dosis preconizadas para los adultos en los que se aproximan a los quince años.

TOXICIDAD DE LAS SULFONAS

Todas las sulfonas corrientemente empleadas son potencialmente hematotóxicas y con alguna frecuencia producen anemia que puede aparecer al comienzo del tratamiento, siendo también frecuente que después de un descenso inicial, de la cifra de hematíes y de hemoglobina, se produzca una regeneración espontánea y parcial seguida de la normalización de las cifras iniciales. Esta anemia es bastante variable de unos enfermos a otros, es más de temer en enfermos con deficiente estado general o con infecciones ya muy avanzadas y puede dar lugar a la forzosa interrupción del tratamiento. En ningún caso deben iniciarse estos tratamientos sin un previo examen hematológico completo que nos permitirá preparar los organismos con 4.000.000 de eritrocitos o aun inferiores, administrándoles hierro inorgánico, hígado, complejo vitamínico B y cloruro de tiamina. Estas medicaciones se podrán administrar para preparar al enfermo, antes del tratamiento con las sulfonas, o durante el tratamiento en los casos de cifras no del todo bajas. También deberá continuarse la vigilancia del hemograma durante la totalidad del tratamiento que se suspenderá cuando la cifra de hematíes descienda a los tres millones. Bastante más frecuente que la anemia es que, cuando se inicia la regresión de las lesiones infiltradas, tanto en la piel como en las mucosas, se aprecie una coloración azulada bastante pronunciada, que parece más evidente en los tratados con las medicaciones administradas por vía oral y que no se debe a cianosis aunque lo aparenta.

Se ha descrito también entre los fenómenos tóxicos de las sulfonas, la leucopenia y la posibilidad de presentación de agranulocitosis, que no parece imposible en preparados sulfónicos, aconsejando se suspendan estas medicaciones cuando la cifra de leucocitos descienda a los 5.000.

Acompañando a las manifestaciones anteriores, sobre todo la falsa cianosis (coloración azul), que es la más frecuente de las manifestaciones, suelen presentarse cefaleas, cansancio, náuseas y vómitos, más frecuentes con el diasone, sigue el sulphetrone y por último el promin. Todas estas manifestaciones suelen ceder una vez pasado el primer período del tratamiento y son las que justifican que se empiece con dosis bajas, que se podrán aumentar al cesar estos fenómenos de intolerancia.

Con menor frecuencia se presentan reacciones cutáneas, que suelen acompañarse de prurito, iniciándose frecuentemente en las extremidades y en forma de brotes eritematopapuloso, alguna vez pasan a ser eritematovesiculosos o pasan a asemejar a los brotes de eritema nudoso y también con menor frecuencia al eritema polimorfo. Se describen también los rashes debidos a la sensibilización a las sulfonas, que obedecen muy bien al administrar benhadryl.

Se consideran excepcionales las complicaciones renales y otras de carácter visceral.

La mayor parte de las complicaciones cesan simplemente con suspender la medicación y pueden prevenirse: haciendo una rigurosa selección de los enfermos; tratando a los que se encuentren en mejores condiciones para defenderse y de aprovechar la acción de esta terapéutica, y preparando previamente a los que no reúnan las mejores condiciones.

Nuestra experiencia de tres años de empleo de las sulfonas es excelente tanto en cuanto a su actividad como por ser menos tóxicas de lo que en principio creíamos. Nosotros sólo hemos podido observar accidentes leves y en reducido número de casos, lo que atribuimos principalmente a la selección cuidadosa de los enfermos más apropiados y a la dosis, bastante baja, con arreglo a las primeras instrucciones, que no pudimos aumentar por ser notablemente insuficiente para nuestra Colonia la cantidad de medicación recibida. En algunos casos de clientela particular que se proporcionaban directamente la medicación, en cantidades superiores al doble de lo que ponemos en Fontilles, hicimos dos clases de observaciones; que los casos avanzados, con mal estado general, no adelantan y es cuando hay que suspender algunas veces la medicación, bien por anemia, en un caso por albuminaria intensa; en tres enfermos hemos podido conseguir excelentes resultados con cantidades superiores a las recomendadas corrientemente.

ACTIVIDAD DE LAS SULFONAS

La actividad de los cuatro preparados que hemos descrito es absolutamente reconocida por cuantos las ensayaron. Sin notables diferencias entre unos y otros, con cualquiera de ellos se aprecian resultados definitivos y concluyentes que son bien apreciados por los enfermos de todos los sanatorios que ambicionan la medicación. Estas medicaciones no han alcanzado aún la efectividad que permita compararlas a los salvarsanes, pero es muy posible que estemos próximos a conseguir ligeras modificaciones de la fórmula primitiva con las que se alcance la medicación específica.

Los resultados más demostrativos se observan en las manifestaciones de la lepra, lepromatosa, preferentemente en las cutáneas, mucosas y en las oculares, pero alcanza también a lesiones viscerales neurales, sobre todo cuando su textura es lepromatosa.

En Fontilles tenemos ya una experiencia de más de tres años: En el año 1946 se inició el tratamiento con cuatro enfermos a los que administrábamos promin. Se aumentó a 18, en 1947, que se inició el tratamiento con diasone a 20 enfermos. En el año 1948 estamos tratando más de 70 con promin; 75 con diasone y ocho enfermos con sulphetrone. A todos estos enfermos —para que alcance a mayor número la medicación— les ponemos dosis de acuerdo con las primitivamente marcadas, que no alcanzan las que actualmente se pueden emplear y esto nos permite garantizar la eficacia y actividad de las medicaciones, porque los resultados observados son excelentes y análogos a los coincidentes por todos citados.

La bacteriología tarda más en acusar la eficacia de la medicación, ya que es corriente que después de apreciarse bien evidentemente la mejoría y habiendo desaparecido manifestaciones lepromatosas de importancia, suelen encontrarse bacilos, algunas veces con características análogas a las que tenían con anterioridad al tratamiento. Pero en los casos que se inicia el tratamiento precozmente y en algunos casos avanzados en los que hicimos

el tratamiento con 6 gs. diarios, sin interrupciones ni descansos. hemos podido comprobar el paso a negativo de la baciloscopia positiva a los cinco meses de tratamiento.

En el reciente Congreso Internacional de la Lepra celebrado en La Habana, en Abril del año actual, prevaleció la opinión de que estas drogas son la medicación de elección para el tratamiento de la lepra y de una indudable actividad que es sobre todo manifiesta en las formas iniciales y en los casos moderadamente avanzados, en los que rápidamente se ven regresar las lesiones bucofaríngeas, nasales, laríngeas, oculares y cutáneas.

B) SULFONAS EN PERIODO DE EXPERIMENTACION

Partiendo de la diaminodifenilsulfona, no sólo se consiguieron las cuatro drogas descritas, sino que se hicieron otros muchos ensayos y continúan estudiándose diferentes modificaciones que corrientemente son: por acetilización, desatilización, oxidación o condensación de la sulfona. También pueden ser por adición o sustitución de nuevas moléculas, entre las cuales se ha tratado de incorporar el ácido dianemogrico y el grupo amino. Otras veces se pretendió variar la colocación de los radicales que pueden hacer la fórmula simétrica o asimétrica. Modificaciones que hacen interminable la relación de preparados que pueden derivarse de la primitiva sulfona y que justifican la aparición de tratados dedicados a este estudio.

Actualmente se continúan ensayando diferentes fórmulas, son varios los laboratorios españoles que trabajan también para conseguir nuevos preparados y se publicaron ya algunas experiencias sobre los ensayos realizados con nuevos preparados, entre los que podemos citar los siguientes:

PROMACETIN

Es el sodio-4,4'diaminodifenil sulfona-2-acetilsulfonamida. Es un cuerpo blanco cristalino, que se disuelve al 3 por 100 a la temperatura ambiente. Este compuesto ha sido ensayado ya en Carville, por Faget y Johansen, que consideran a este preparado como muy poco tóxico.

MONOPROPIL DIAMINODIFENIL SULFONA

Este preparado es el 4-propilamino-4'aminodifenil sulfona, es también blanco, cristalino, solamente soluble en los disolventes orgánicos y contiene un 85,6 por 100 de la 4-4'diaminodifenil sulfona.

MONOALLYL DIAMINODIFENIL SULFONA

Este compuesto es el 4-allidamino-4' amino difenil sulfona, es blanco amarillento, cristalizado que se torna amarillo por la acción prolongada de la luz. Es soluble en los disolventes orgánicos, contiene un 86 por 100 de la 4-4'diaminodifenil sulfona.

AFETIL PROMIZOL

Este compuesto es derivado del promizol, en el cual el grupo acetilado está agregado a un grupo amino sobre el núcleo tiazólico. Es casi insoluble en agua y en los disolventes minerales ácidos y se disuelve en las soluciones alcalinas.



FONTILLES

TRABAJOS Y ESTUDIOS
 REALIZADOS EN LA COLONIA-SANATORIO
 DE SAN FRANCISCO DE BORJA
 PARA LEPROSOS
 FONTILLES (ALICANTE)

SUMARIO

	<i>Páginas</i>
Dres. F. CONTRERAS, J. GUILLEN, J. TERCENIO y J. TARABINI: "Hemoterapia de la lepra"	355
Dres. A. LLOMBART y F. ALCACER: "La siderosis hepática del enfermo de lepra"	363
Memoria del año 1953, por los Dres. F. CONTRERAS y J. GUILLEN	375
Dr. JAVIER GUILLEN: "Comentarios al VI Congreso Internacional de Leprología - Octubre 1953"	390
Indice de Revistas	396

COMENTARIOS AL VI CONGRESO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA - OCTUBRE 1953

Con singular y sincera complacencia recogen estas páginas la debida referencia del VI Congreso de Leprología recientemente celebrado en Madrid. No podía ser de otro modo por la especialidad científica de esta publicación, órgano del Sanatorio de Fontilles, que se gloria de ser avanzada española en la lucha contra el mal de Hansen. Obligada referencia, además, por la estrecha participación de Fontilles en las tareas de la Asamblea, consecuente actitud de la satisfacción con que nuestro Sanatorio vió desde su principio la reunión de los especialistas en nuestra patria, acordada en el V Congreso celebrado en La Habana en 1948. Ya en la preparación mediata, Fontilles sirvió como base para viajes y estudios de organización como los realizados por el ilustre doctor Ernesto Muir, Secretario General de "The International Leprosy Association", quien informó diciendo que la leprosería de Fontilles es la mejor emplazada de cuantas él visitó a ambos lados del Atlántico y "en otros aspectos de ninguna manera podría ser pospuesta a la mejor".

La presidencia del Comité de honor fue ostentada por S. E. el Jefe del Estado, formando parte del mismo los ministros de Gobernación, Asuntos Exteriores, Educación Nacional, Trabajo e Información y Turismo, los directores generales de Sanidad, Relaciones Culturales, Previsión, Marruecos y Colonias; el rector de la Universidad y el decano de la Facultad de Medicina de Madrid, el presidente del Consejo de Colegios de Médicos, el del Colegio de Madrid, el presidente del Patronato Social Antileproso y todas las autoridades de la capital de la nación.

La Comisión General local organizadora estaba presidida por el excelentísimo señor director de Sanidad, doctor don Alberto Palanca, y completada por los doctores don Enrique Alvarez Sainz de Aja, don Gerardo Clavero del Campo, don Antonio Cordero Soroa, don José Gay Prieto, don José Gómez Orbanaja, don Víctor Martínez Domínguez, don Manuel Such Sanchis y don Javier Vilanova. Actuando de Contador el Subdirector General de Previsión, don Manuel Ambles. Secretario General eficientísimo —como después se refrendó oficialmente en el voto de gracias que se le concedió por la Junta de Lepra— fue nuestro director-médico doctor don Félix Contreras Dueñas, auxiliado en sus funciones por los Secretarios adjuntos, doctores don Luis Alvarez Lowell, don Julio Bravo San Feliu, don Antonio García Pérez, don Javier Guillén Prats —subdirector de Fontilles—, don Gerardo Jaqueti y don Julio Rodríguez Puchol.

Lo mismo que los Congresos precedentes (El Cairo y La Habana), a partir de la constitución de la Asociación Internacional de la Lepra, en la Conferencia de Manila, este Congreso se organiza conjuntamente por la Asociación Internacional (I. L. A.) y por el Gobierno del país en que se celebra, en este caso el de España. Por primera vez, se contó con la apor-

tación del Consejo de las Organizaciones internacionales de Ciencias Médicas, entidad subvencionada por la Organización Mundial de la Salud y por la Unesco. Correspondiente actuar como Consejeros actuales de la I. L. A., a los siguientes: Presidente, H. W. Wade; vicepresidentes, H. C. Souza-Araujo y Dharmendra; Secretario General, E. Muir, y Consejeros: R. G. Cochrane, E. Agricola, A. E. Davison, A. Dubois, F. A. Johansen, F. Latapi, A. Oteiza, J. N. Rodríguez, C. J. Austin, N. D. Fraser y R. Chausinand; completando este Consejo en las Secciones Occidental y Oriental los doctores F. Contreras, John Lowe y Martín Vegas por la primera y los doctores S. N. Chatterjee y Casimiro B. Lara, por la Oriental. A todos ellos y muy especialmente al Presidente y Secretario, doctores Wade y Muir, de tan reconocida experiencia, se debe la buena marcha en las tareas científicas del Congreso.

La inscripción de congresistas superó las asambleas anteriores, y así el número de aquéllos alcanzó a 404, si bien la asistencia fue de 338 especialistas acompañados de unos doscientos familiares. Pertenecían los leprólogos asistentes a 54 países. Brasil concurrió con 34; Estados Unidos, con 27; Argentina, 24; Francia, 21; Alemania, 19; Italia, 18; Inglaterra, 10; México y Portugal, con 7 cada una. Además de estas delegaciones numerosas, entre las compuestas por tres o menos delegados comparecieron países tan distantes como Angola, Bolivia, Camerón, Casablanca, Congo Belga, Costa de Oro Británica, Filipinas, Grecia, Guadalupe, Guatemala, Guayana Francesa, Holanda, India, Israel, Jamaica, Japón, Madagascar, Malaya, Martinica, Nigeria, Noruega, Perú, Pretoria, República Dominicana, Singapur, Siria, Suiza, Sudán, Suriman, Thailandia, Trinidad, Turquía, Uganda y Venezuela. Entre los representantes de tan diferente nacionalidad se encontraban los leprólogos más afamados del mundo, algunos Ministros y Directores Generales de Sanidad de variada procedencia y, naturalmente, no podía faltar la excelente representación de la Organización Mundial de la Salud. Si exceptuamos a Rusia y sus satélites, no faltaba ningún país que pueda considerarse interesado en materia de Sanidad. La participación española la integraban 120 congresistas. Fontilles se inscribió como entidad y todo el cuerpo médico del Sanatorio, integrado por los doctores Contreras, Guillén, Llombart, De Miguel, Aliaga, Terencio, Ponziani, Aparisi, Chover, Torrella y Mut, asistió a la asamblea. Asimismo acudió el P. Romaña, director de la Colonia.

El número y calidad de los trabajos presentados al Congreso de Madrid es elocuente testimonio de los progresos notables que viene experimentando la leprología y del interés científico suscitado por esta VI reunión internacional. Mientras al Congreso del Cairo se presentaron 160 trabajos, y al de La Habana 196, al que reseñamos, el número de estudios presentados alcanzó a 230, teniendo que lamentar que la falta de tiempo forzara a dejar sin leer buen número de ellos, obligado el Comité Ejecutivo a determinar que solamente fuera leída una comunicación por autor, más aquellas que se estimasen de mérito excepcional.

La Colonia-Sanatorio de Fontilles estuvo dignamente representada con los trabajos de su cuerpo médico sobre "La siderosis hepática del enfermo de lepra", Terapéutica, Proteínas plasmáticas, La banda de coagulación de Weltmann en la lepra, Elastoidosis en la enfermedad de Hansen y Hemoterapia, este último con la novedad de resumir la primera gran expe-

riencia hecha en el mundo de tratamiento de las fases febriles del enfermo de lepra con sangre humana, experiencia de resultados magníficos que se puede realizar y mantener gracias a la caridad de doscientos cincuenta valencianos que integran el benemérito Cuerpo de Donantes Voluntarios de Sangre en favor de Fontilles. Sobre este estudio llamó singularmente la atención el hecho de que la mortalidad en Fontilles ha disminuido notablemente desde que se implantó el tratamiento con sangre. El índice de mortalidad de Fontilles ascendía hace diez años al trece y medio por ciento, y hoy está en el cuatro por ciento.

El P. Director presentó asimismo una comunicación sobre la raíz cristiana y social de la obra fontillense, resumiendo el nacimiento providencial de la misma y el espíritu de alegría y resignación cristianas que la presiden.

Al iniciarse el Congreso se repartió a los congresistas un libro con los resúmenes recibidos en la Secretaría General hasta el 20 de julio, que comprendía 155 trabajos. Además, y también impreso, se repartió otro folleto con los trabajos presentados hasta el 15 de septiembre, 50 resúmenes más. Después de iniciado el Congreso se entregaron otros 25 resúmenes más, que hacen un total de 230 trabajos, de los cuales corresponden 54 a trabajos de leprología sin relación con los temas oficiales señalados, y 176 a las materias previamente señaladas en el programa, que vamos a clasificar:

Sobre clasificación, 19 trabajos; sobre tratamiento en general, 16; sobre sulfonas 21, sobre thiosemicarbazonas 9, sobre isoniazidas 14, tratamiento con antígeno 1, tratamiento en complicaciones 9, inmunología en general 22, influencia del B.C.G. 23; epidemiología y control 36 y asistencia social, 6.

Hemos de señalar que con ocasión del Congreso fue publicado bajo la dirección de los doctores Contreras y Guillén el tomo "Lecciones de Leprología", que es un tratado puesto al día de cuanto modernamente se realiza en el estudio y combate de la lepra. Contiene trabajos de todos los profesores de los Cursos nacionales para leprólogos, que han venido celebrándose los últimos años en Fontilles.

También se editó un folleto, con profusión de grabados, dedicado a recoger la historia del Sanatorio de Fontilles y el resumen gráfico y literario de su crecimiento a través del medio siglo de vida, con descripción de su actual importancia.

El profesor Gómez Orbaneja y el doctor García Pérez, Médico-Subdirector de la Colonia Sanatorio de Trillo, presentaron en el stand de la Dirección General de Sanidad su magnífico libro "La lepra", verdadero libro de texto de cuantos se interesen por el estudio de la leprología y por el que todos los leprólogos españoles debemos estar orgullosos de su aparición.

En el salón de actos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas se inauguró el Congreso el día 3 de octubre. Ocupaba la presidencia, en representación de Su Excelencia el Jefe del Estado, el director general de Sanidad y presidente efectivo del Congreso, doctor don José Alberto Palanca y Martínez Fortún, acompañado de los doctores H. W. Wade, norteamericano; M. Giaquinto, de la Organización Mundial de la Salud; A. Dubois, del Congo Belga; don Darío Maldonado Romero, de Colombia; don Augusto Salazar Leyte, de Portugal; don E. Muir, de Ingla-

terra y los españoles profesor don José Gay Prieto, catedrático de la Universidad Central; profesor don Enrique Alvarez Sáinz de Aja, decano de la Beneficiencia Provincial de Madrid, y el doctor don Félix Contreras Dueñas, director facultativo de Fontilles. Este, como secretario del Congreso, leyó la Memoria reglamentaria y hablaron los doctores Wade, como presidente de la Asociación Internacional de Leprología; Guiaquinto, en representación de la O. M. S. y los doctores Dubois, Maldonado. Lowe y Salazar Leyte.

Las tareas científicas comenzaron el lunes día 5, quedando así constituidas la Junta Directiva, el Consêjo General y Comité Ejecutivo:

JUNTA DIRECTIVA:

Presidente: Dr. Palanca.
Vicepresidente: Dr. Wade.
Secretario: Dr. Muir
Vicesecretario: Dr. Contreras.

CONSEJO GENERAL:

Presidente: Dr. Palanca.
Vicepresidente. Dr. Wade.
Secretario: Dr. Muir.
Vicesecretario: Dr. Contreras.

VOCALES:

Dr. Alvarez S. de Aja.	Dr. Agrícola.
Dr. Alvarez Lowel.	Dr. Basombrio.
Dr. Sr. Ambles.	Dr. Chaussinand.
Dr. Cordero.	Dr. Cochrane.
Dr. Clavero.	Dr. Davison.
Dr. Gay Prieto.	Dr. Dubois.
Dr. Gómez Orbaneja.	Dr. Latapi.
Dr. Jaqueti.	Dr. Lowe.
Dr. Martínez Domínguez.	Dr. N. Rodríguez.
Dr. Rodríguez Puchol.	Dr. Souza Araujo.
Dr. Such Sanchiz.	Dr. Martín Vegas.
Dr. Vilanova Montiu.	

COMITE EJECUTIVO:

Presidente: Dr. Wade.
Vicepresidente: Dr. Gay Prieto.
Secretarios: Dr. Muir y Dr. Contreras.
Vocales: los doctores Agrícola, Chaussinand y Lowe.

La duración del Congreso fue de ocho días durante los cuales se estudiaron los cuatro temas generales: revisión de la clasificación, tratamiento, inmunología y control. Alternadas con las jornadas de estudio, se celebraron visitas a la ciudad de Toledo, al Instituto de Medicina del Trabajo, al Preventorio "Niño Jesús del Remedío" —donde fueron recibidos los congresistas por doña Carmen Polo de Franco, presidenta de honor del Patronato de dicho Preventorio—, a la Leprosería Nacional de Trillo,

a la Residencia Sanitaria de Guadalajara y a la fábrica de la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos de Aranjuez.

El Congreso funcionó por medio de Comisiones técnicas, compuestas por un número impar de delegados, no superior a nueve, encargados de redactar los informes que habían de elevarse al Consejo General y Sesión plenaria final. Independientemente del trabajo de estas comisiones, fueron leídas las comunicaciones presentadas.

En los salones de la Escuela de Estomatología fue montada una exposición científica en la que se mostraba, por medio de fotografías y gráficos, los avances de la lucha contra la lepra en los distintos países. La labor desarrollada por España, en el territorio de la península y en Marruecos y colonias, suscitó especial interés en los visitantes. La Colonia-Sanatorio de Fontilles exhibió en su "stand" una colección de gráficos en los que se mostraba la procedencia de los enfermos, aumento progresivo de las altas, índice de mortalidad, mapa de la leprosería con sus distintos edificios, y otros. Figuraban también las publicaciones científicas y de propaganda de Fontilles, con abundante información fotográfica del Sanatorio y de los avances clínicos conseguidos. El busto del fundador P. Ferrís, tallado por el escultor Ignacio Pinazo, presidía el espacio de Fontilles.

La sesión de clausura, el sábado 10, fue presidida por el Excmo. señor Ministro de la Gobernación, don Blas Pérez González. Hicieron uso de la palabra el doctor Muir, secretario del Congreso y de la I. L. A., y el profesor Gay Prieto, vicepresidente del Comité Ejecutivo y presidente del Colegio Iberoamericano de Dermatología. El director general de Sanidad, doctor Palanca, entregó a los señores Wade, Gaté y Ravello los diplomas de miembros correspondientes de la Real Academia de Medicina Española.

El Ministro de la Gobernación pronunció un discurso en el que historió la lucha contra la lepra en España, subrayando el sentido humanitario que siempre tuvo. Dedicó cumplidos elogios a la obra de Fontilles a través de su medio siglo de caritativa asistencia a los lazarinos, e hizo un breve examen de la actual situación de amplias y alentadoras perspectivas para la desaparición del mal hanseniano, merced al mejor nivel social alcanzado por el pueblo español, en medio de grandes sacrificios y sin ayudas extrañas. Tras un cordial saludo a los congresistas, declaró clausurado el VI Congreso, en nombre de Su Excelencia el Jefe del Estado.

Terminadas las tareas del Congreso, y aun antes de ellas, numerosos leprólogos extranjeros visitaron la Colonia-Sanatorio de Fontilles para contrastar estudios y experiencias clínicas. Casi todos ellos expresaron en las columnas de la prensa o en el Libro de Oro la impresión que les había causado nuestro Leprocomio, por cuyas elogiosas manifestaciones hemos de mostrar nuestra pública gratitud a tan ilustres visitantes que honraron el valle fontillense. Una de las primeras visitas fue la del presidente del Leonard Wood Memorial, doctor Perry Burgess, quien declaró a los periodistas que le interrogaron: "Yo he visitado todas las instituciones del mundo para combatir la lepra; pues bien, esta de ustedes en Fontilles puede ponerse al lado de las mejores".

Asimismo declaró su admiración por los trabajos médicos de Fontilles el director de la Leprosería de Culión y presidente de la Asociación Inter-

nacional de la Lepra, doctor H. W. Wade, presidente del Congreso, y los doctores especialistas José N. Rodríguez y Pedro Lavalle, mejicanos; Lit-tan, de Heidelberg; De Smet, del Congo Belga; E. Carboni, de Argentina, y las doctoras Wanda Bleuska, de la Leprosería de Uganda (Africa inglesa) y Elisabeth Williams, norteamericana, que ejerce su tarea científica en Ambala City Punjab (India). Estos y otros congresistas proporcionaron a Fontilles, con su presencia, una serie de profundas satisfacciones, que quedarán perennemente recogidas, no sólo en el libro de visitas, sino en el corazón de quienes dirigen el leprocomio o lo sirven de algún modo.

Por último —con la sobriedad a que nos obliga la familiaridad que con él tenemos—, felicitamos al doctor Contreras Dueñas, secretario general del Congreso, por la excelente organización del mismo, que tan acertada-mente supo cuidar. Fontilles se felicita de tenerle como director-médico.

JAVIER GUILLEN



Sanatorio de Fontilles (Alicante-España). Médico-Director: Félix Contreras

Primeros resultados del tratamiento de las leproreacciones con talidomida

Drs. José Terencio de las Aguas y Félix Contreras Dueñas

Las leproreacciones constituyen el obstáculo mayor para la curación de la lepra, retardándola en la mayoría de los casos. No obstante, contar actualmente con una terapéutica específica eficaz, como son las sulfonas, los pacientes aún tardan un mínimo de cuatro a cinco años en los casos lepromatosos medianamente avanzados para alcanzar la curación, constituyendo estas fases reaccionales el motivo de las complicaciones viscerales.

Los corticosteroides constituyen la medicación más efectiva y rápida de las leproreacciones, pero con los conocidos inconvenientes de las recidivas, «estado reaccional continuo, disminución de dosis eficaz, intolerancia, disminución de las defensas del enfermo y extensión de la enfermedad, etc. Por todos estos inconvenientes ya señalados por nosotros, hace años evitamos en lo posible su empleo y somos partidarios de otras medicaciones, como las cloroquinas, monosemicarbazona del adenocromo, etc., y estamos siempre deseosos de que surgiera medicación más eficaz y sin intolerancia de estas fases reaccionales.

La primera mención en la literatura del empleo de la talidomida en las leproreacciones es la de SHESKIN en Israel y publicada en «Leprosy Review». Vol. 36, núm. 4, 1965, pág. 183. Refiere su empleo en 13 enfermos: 12 lepromatosos y un dimorfo, de 23 a 54 años de edad, 10 varones y tres hembras. La mayoría de estos enfermos habían sido tratados de fases reaccionales anteriores con corticosteroides y antimonioales.

El número total de reacciones de estos enfermos fue de 22, y en todos los casos la mejoría clínica se obtuvo a las 48 horas.

Las dosis empleadas fueron de 400 mgr. diarios, descendiendo en algunos casos a 300 mgr. y divididos en cuatro dosis.

Refiere que en ocho enfermos se simultaneó la talidomida y el tratamiento específico y las intolerancias encontradas fueron estreñimiento, somnolencia, eritema de la cara y del pecho, edema extremidades, sequedad mucosa oral y nasal y exantemas vesiculosos y eczematosos. La mayoría de estos efectos tóxicos no hizo necesaria la interrupción del tratamiento, no habiendo observado durante un período de tratamiento de seis meses cambios patológicos en hígado, sangre y riñón.

Nuestra experiencia actual con talidomida es reducida por no haber tenido la cantidad de droga necesaria para su empleo en un número mayor de enfermos. Ha sido utilizada en seis enfermos lepromatosos con frecuentes períodos reaccionales, tratados ampliamente con corticosteroides desde varios años, cuatro hembras y dos varones.

Las dosis empleadas fueron no superiores a 100 mgr. diarios, en lo que influyó el contar con poca cantidad de medicamento. El producto utilizado fue la ímida del ácido N-ftalil-glutámico, Softenon, de los laboratorios Grünenthal, en comprimidos, vía oral, de 25 y 50 mgr.

CASUÍSTICA

M. G. N. — Veinticinco años, hembra, con «status reaccional» continuo y corticosteroides durante cuatro años, aspecto cushingoide, proteinuria y brotes reaccionales cada vez más intensos que escapan a los corticoides. Se suspenden éstos y se inicia el tratamiento con talidomida; el primer día, 75 mgr., el segundo día, 100 mgr., y después, dos días, 75, y siete días, 50 mgr.

Resultado: Desaparición de la fiebre a los 11 días, mejoría cutánea mucosa, paralela a la remisión del cuadro.

D. F. A. — Hembra, 24 años, forma lepromatosa. Durante tres años ha tenido ocho episodios reaccionales, intensos, de tipo eritema polimorfo.

Softenon, 100 mgr., tres días; 75 mgr., tres días más, y 50 mgr., 10 días.

Resultado: Desaparición de la fiebre y lesiones cutáneas en 72 horas.

Tolerancia buena.

A. A. D. — Hembra, 28 años, forma lepromatosa, con cinco años de períodos reaccionales aislados, en los que se había tratado con corticosteroides.

Nuevo brote reaccional de eritema nudoso y se inicia tratamiento con Softenon, a dosis de 100 mgr., cinco días; 50 mgr., cinco días, y 25 mgr., cinco días más.

Resultado: Desaparición de la fiebre a las 48 horas.

Tolerancia buena.

E. C. C. — Hembra, de 47 años, forma lepromatosa, «status reaccional» continuo durante cuatro años en tratamiento con corticosteroides, teniendo cada mes exacerbaciones no obstante el tratamiento. Obesidad cushingoide. Se suspende

el tratamiento de los corticosteroides y se inicia el Softenon, a dosis de 100 mgr. Continúa la fiebre y las lesiones cutáneas mejoran, pero aparece un brote de lesiones urticariformes, generalizadas con prurito, cianosis en extremidades y cara, y somnolencia. Por ello se suspende el tratamiento y se le inicia A. C. T. H.

B. M. B. — Enfermo varón, lepromatoso avanzado, con cuatro años de períodos reaccionales casi continuos y tratamiento con corticosteroides.

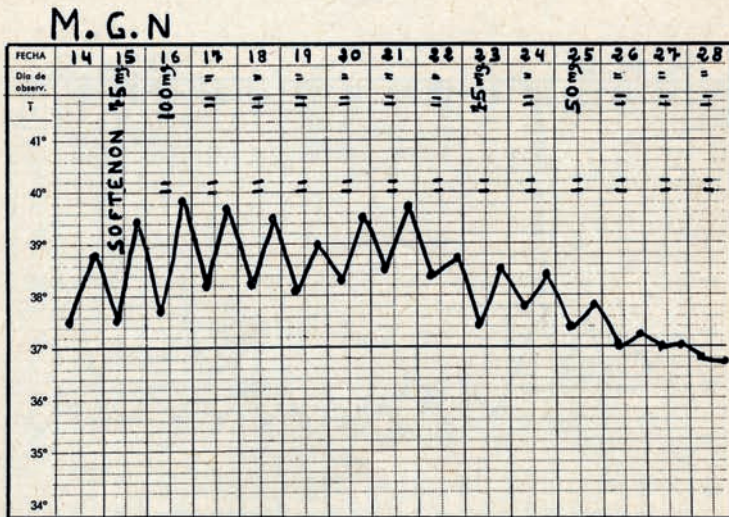
Nuevo brote reaccional con fiebre y eritema nudoso. Inicia el tratamiento con Softenon, a dosis de 75 mgr. el primer día; cuatro días, 100 mgr.; nueve días, 50 mgr., y siete días, 25 mgr.

Resultado: La reacción mejora en las 48 horas, desaparece la fiebre a los cuatro días, aunque hay después dos pequeñas elevaciones febriles no continuas. Tolerancia, intensa somnolencia.

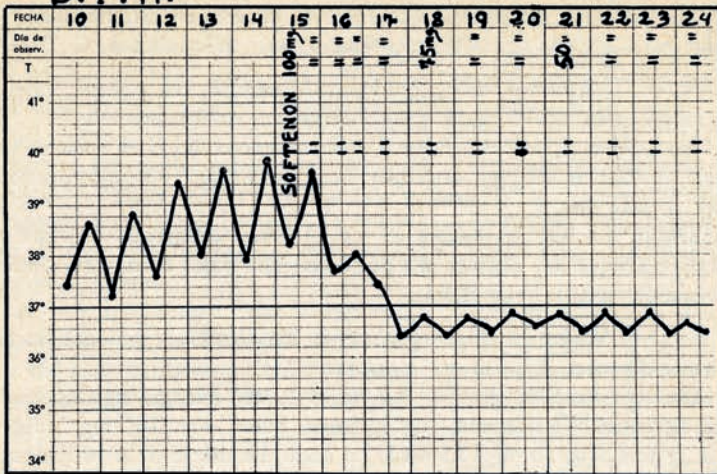
I. C. C. — Varón, 22 años, lepromatoso, con frecuentes períodos reaccionales durante dos años. Tratado con corticoides.

Intensa leproreacción general, con fiebre 39-40; intensas algias cubitales y piernas. Se inicia el tratamiento con Softenon; nueve días, 100 mgr.; dos días, 75 mgr., y seis días, 50 mgr. La fiebre, al sexto día desciende a 38'5, desapareciendo al séptimo día.

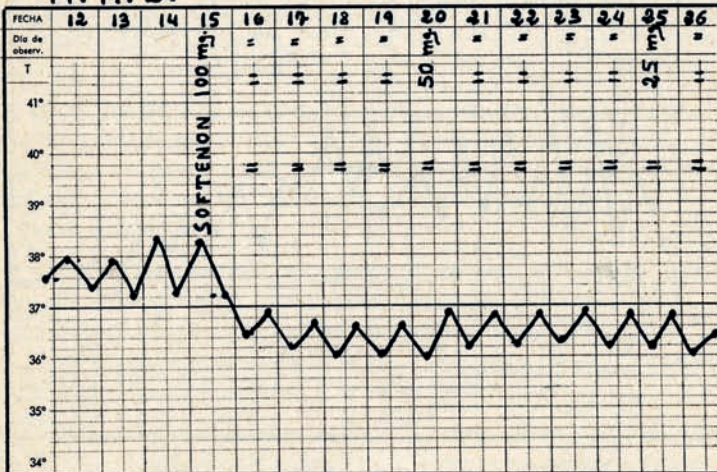
Tolerancia buena.



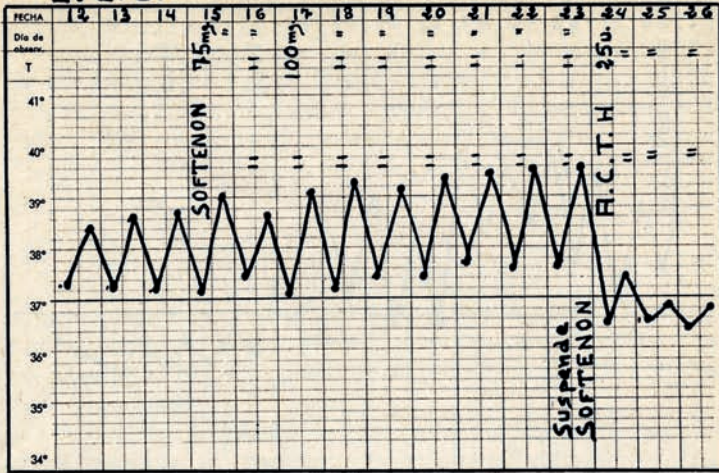
D. F. R.



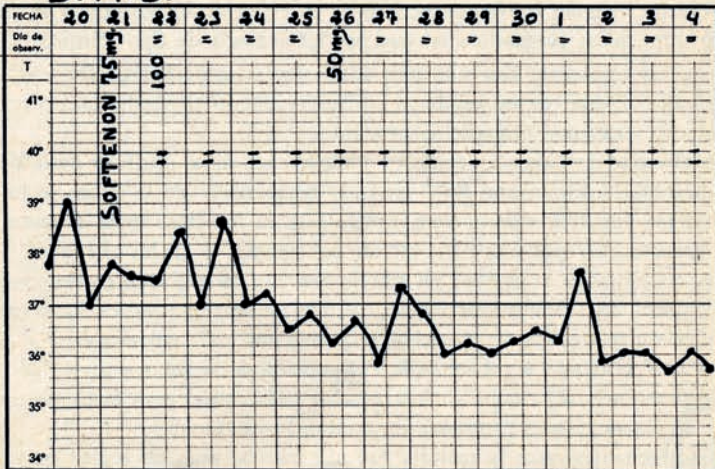
A. R. D.

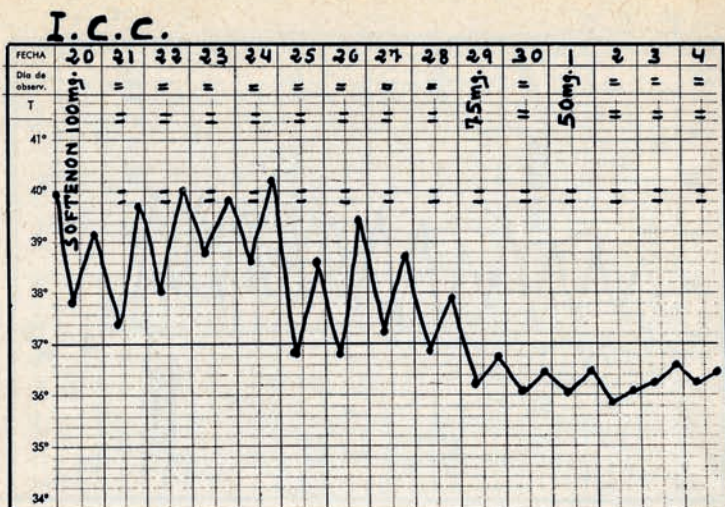


E.C.C.



B.M.B.





RESULTADO

La Talidomida ha demostrado una eficacia e incluso una rapidez en actuar en la desaparición de las fases reaccionales en cinco de los enfermos en que se empleó, habiéndose suspendido en uno por intolerancia de tipo alérgico.

Las dosis empleadas han sido muy inferiores a las de SHESKIN, en lo que han influido el tener escaso producto y nuestro criterio en medicamento no bien conocido de hacer una dosificación prudente.

No obstante no haber superado en ningún caso en el inicio la dosis de 100 mgr. (SHESKIN administra 400 mgr.), la desaparición de la fiebre se ha producido a los dos, tres, cuatro, siete y once días en los cinco casos tratados.

El aspecto más optimista para valorar esta terapia es la del caso núm. 1 (M. G. N.), que durante un período de más de cuatro años estaba en corticosteroidismo hormonal con «status reaccional», se habían reiterado varios intentos para suspender el corticoide, pero el «rebote» intenso nos hacía volver a él.

Con la Talidomida se consiguió la desaparición de la fiebre a los 11 días, con la mejoría paralela del cuadro cutáneo y sobre todo con el gran éxito que supone al mes de observación el continuar sin tratamiento esteroideo.

En los restantes casos la mejoría fue más rápida, pues no tenían un «status reaccional», aunque habían sufrido numerosas leproreacciones, todas ellas tratadas con glucocorticoides.

El caso en que hubo que suspender la Talidomida estaba en las mismas condiciones clínicas que el núm. 1, y esperamos volver a intentar esta terapia para tratar de romper su cronicidad reaccional.

La tolerancia general, menos el caso citado, ha sido excelente, habiendo ocasionado en dos casos somnolencia bastante intensa.

Creemos, después de esta modesta y preliminar experiencia con la Talidomida, que es muy interesante hacer con ella una investigación más amplia.

RESUMEN

Se han tratado seis enfermos lepromatosos, dos hombres y cuatro mujeres, con leprorreacciones frecuentes durante varios años, con Talidomida, en dosis iniciales máximas de 100 mgr., descendiendo paulatinamente a 50 y 25 mgr., con la mejoría del cuadro.

La leprorreacción desapareció en cinco enfermos, teniéndose que suspender después de varios días este tratamiento en un enfermo por accidente alérgico de mediana intensidad.

El tiempo de desaparición de la fiebre oscila entre dos y 11 días.

En uno de los casos la enferma llevaba cuatro años en estado reaccional continuo y corticosteroides.



Sanatorio de Fontilles (Alicante-España). Médico-Director: Félix Contreras

Correlación anatomoclínica en 50 enfermos lepromatosos

Dr. F. Contreras Rubio

Desde la implantación en el terreno leproológico del concepto de los tipos polares, se estableció entre la lepra lepromatosa y la tuberculoide, una separación absoluta que poco a poco ha venido desvaneciéndose para dar paso a formas intermedias absolutamente imprescindibles para encuadrar a buen número de enfermos en los que no todos los caracteres clínicos, inmunológicos, bacteriológicos, anatomopatológicos o evolutivos, podrían aunarse dentro de los rígidos límites de los tipos polares.

Cochrane (2) y su escuela, han sido tal vez los pioneros al considerar que lejos de establecerse «compartimentos estanco» dentro de la lepra, debe pensarse en un amplio espectro inmunológico, dentro del cual, sin soluciones de continuidad, deben encadenarse las diversas variedades clínicas, inmunológicas bacteriológicas, anatomopatológica y evolutivas. La lepra tuberculoide reaccional, la lepra «borderline» de Wade y Rodríguez (13), la lepra lepromatosa atípica o tuberculoide atípica de Ridley y Jopling (10), la lepra tuberculoide reaccional atípica de Contreras (3), la lepra tuberculoide de baja resistencia de Leiker (6) o la lepra dimorfa del Congreso de Madrid (9), representan el intento a lo largo de los últimos 20 años, de aislar formas posibles de lepra, tratando de correlacionarlas con los tipos polares.

Diríamos en suma que situando en uno y otro extremo del espectro a la lepra lepromatosa típica y a la tuberculoide típica, existen entre ambos, una serie de formas inestables (4), por cuanto frecuentemente se modifican o intermediarias (12), por cuanto sus caracteres desbordan los límites rígidos de los tipos polares.

Ridley y Jopling (10) en 1966, han propuesto una clasificación con base anatomopatológica, a nuestro modo de ver excelente. En ella definen dos posibilidades de lepra tuberculoide (TT. y BT.), en la que sitúan tanto a las formas más benignas y quiescentes como a aquéllas de menor resistencia. Otras posibilidades para la lepra lepromatosa (LL y BL), separando los casos netamente lepromatosos, prácticamente anérgicos, de aquellos de mayor resistencia que clínica, evolutiva y anatomopatológicamente, son menos típicos. Por otra parte, en su tipo B. B. incluyendo los casos más discutidos, propiamente dimorfos o borderline, en cuya anatomía patológica se evidencia un infiltrado difuso de células epitelioides, sin células de Langhans con abundantes bacilos y con escasa afección neural.

Ridley y Jopling (10) han hecho una importante aportación clínico-patológica al concepto de espectro continuo en la lepra. Han puesto fin a un axioma mantenido por muchos (célula epitelioides = lepra tuberculoide; célula vacuolada = lepra lepromatosa) y por tanto han definido el substrato lesional de las formas «borderline» o dimorfas. Efectivamente, numerosos patólogos con experiencia en leprología no habíamos encontrado nunca o admitíamos como excepcional, la coexistencia de típica estructura tuberculoide y típica estructura lepromatosa en una misma lesión (4). El esquema de Ridley y Jopling nos hace ver por fin aunadas las justas ideas de los defensores de la lepra dimorfa y las no menos justas apreciaciones de los patólogos que no admitimos como frecuente la mezcla de ambas estructuras. En el mismo sentido ha sido beneficiosa la aportación de Browne (1) al estudiar las formas maculares, cuando describe la estructura de las lesiones tuberculoides de baja resistencia, como típicamente tuberculoides y las lesiones maculares dimorfas, como lepromatosas. Confirmación del trabajo de Ridley y Jopling (10) es la aportación preferentemente clínica de Leiker (6), individualizando además, dentro del tipo tuberculoide, la forma de baja resistencia.

De estos trabajos y del de Goodwin (5), en lo que se refiere a la diferenciación de formas típicas y atípicas dentro de la lepra lepromatosa, hemos tomado la idea de revisar parte de nuestro material de biopsias de piel de enfermos lepromatosos, tratando de buscar en ellas algunos datos que nos permitan establecer diferencias, con vistas a encuadrarlas dentro de ese espectro continuo inmunopatológico, que marca la clínica y la evolución de la lepra. En otras palabras, hemos pretendido investigar si en una biopsia de un enfermo lepromatoso existen criterios que puedan tener valor para orientar sobre las posibles eventualidades del enfermo en el futuro.

Si bien dentro del tipo tuberculoide, han sido objeto de muy numerosos estudios, las diversas formas de resistencia, no ha ocurrido lo mismo dentro del tipo lepromatoso. Wade (14), ha individualizado dentro de él y con criterios anatomopatológicos, la variedad histioide, por cierto muy infrecuente en nuestro material. Por otra parte, los trabajos experimentales de Shepard (11) y la aportación clínica de Leiker (7), parecen demostrar que si bien en la lepra lepromatosa existe un déficit inmunitario evidente, éste no es absoluto. Los en-

fermos lepromatosos no son anérgicos frente al bacilo de Hansen, sino hipóergicos en menor o mayor grado.

I MATERIAL Y METODOS

Al azar, hemos seleccionado del archivo anatomopatológico del Sanatorio de Fontilles, 50 biopsias de enfermos lepromatosos, practicadas en el momento del ingreso y al mismo tiempo, las correspondientes 50 historias clínicas.

Se han examinado, sin tener en cuenta los datos clínicos, las preparaciones histológicas de los 50 enfermos y se han incluido siempre en uno de los tres grupos siguientes:

Grupo I, biopsias en las que el número de células redondas (linfocitos y células plasmáticas) eran abundantes, formando parte de los infiltrados inflamatorios específicos.

Grupo II, biopsias en las que los linfocitos y células plasmáticas eran notoriamente escasos.

Grupo III, biopsias en las que las células redondas eran mínimas o no se encontraban más que aisladamente.

Dentro de cada uno de estos grupos, se consideró así mismo, si las células histiocitarias específicas eran escasas y no vacuolizadas o mínimamente vacuolizadas («células jóvenes»), si eran escasas, pero vacuolizadas («células viejas»), si eran abundantes y jóvenes o abundantes y viejas. Para comodidad en el desarrollo del examen, se denominaron estas variantes como A, B, C y D.

Se tuvo en cuenta, así mismo, si los infiltrados inflamatorios aparecían individualizados entre sí y bien delimitados, si tenían tendencia a confluir, por su mala delimitación o si se fundían dando lugar a placas infiltrativas y para facilitar la revisión se denominaron estas variantes como X, Y y Z.

Por fin se tuvo en cuenta, así mismo si en los infiltrados los bacilos aparecían libres, es decir, aislados (1) de forma preferente o si por el contrario aparecían con máxima frecuencia constituyendo abundantes y complejos globi (g).

Tras haber situado a cada caso en un grupo y variedad correspondiente, se llevó a cabo la correspondiente revisión de la historia clínica, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

La intensidad y extensión de las lesiones cutáneas al momento del ingreso. La historia de leprorreacciones previas (ausentes, escasas y/o muy leves, frecuentes y/o intensas o continuas). A partir del ingreso en el Sanatorio, la tolerancia al tratamiento específico, la evolución de la historia de leprorreacciones (continúan igual, disminuyen en intensidad y/o frecuencia, desaparecen, empeoran en intensidad y/o frecuencia, aparecen y son leves y/o infrecuentes o aparecen y son graves y/o continuas), la evolución de las lesiones cutáneas (continúan igual, empeoran, mejoran lentamente o mejoran rápidamente) y por fin la baciloscopia en el momento del ingreso (negativa o positiva en piel, sin o con globi y negativa o positiva en moco nasal, sin o con globi).

Por último se han intentado correlacionar los datos morfológicos hallados en las biopsias.

II RESULTADOS

Entre las biopsias examinadas, 20 (40 %), contenían en los infiltrados inflamatorios, abundantes linfocitos y células plasmáticas. La Tabla I, recoge la frecuencia con la que se asociaban los diferentes parámetros morfológicos considerados. Dentro de este grupo, la asociación más frecuente (55 % de los casos) fue: abundantes células redondas, escasas células específicas jóvenes, infiltrados bien delimitados y presencia de bacilos abundantes o escasos, pero aislados (I A X L) y con menos frecuencia (10 %) infiltrados peor delimitados o abundantes células específicas jóvenes y peor delimitación de infiltrados (I A Y L y I C Y L).

Entre los casos estudiados, 16 (32 %), fueron clasificados en el grupo II (escasas células redondas) y en la misma Tabla I, puede apreciarse la frecuencia con la que este carácter se combinaba al resto de los parámetros histológicos. En este grupo, la asociación más frecuente (37'5 %) fue: abundantes células viejas, infiltrados mal delimitados y bacilos agrupados en globi. (D Y G) y le seguían en frecuencia (12'5 %) la asociación: abundantes células viejas, infiltrados mal delimitados y bacilos aislados (D Y L) y la asociación: abundantes células jóvenes, infiltración difusa y bacilos aislados (C Z L).

Solamente 14 casos (28 %) fueron considerados como pertenecientes al grupo III (mínimas células redondas) y en la Tabla I, puede apreciarse la frecuencia con que este carácter se asociaba al resto de los criterios morfológicos. La asociación más frecuente (28'57 %) fue de abundantes células jóvenes, infiltración difusa y bacilos en globi, (C Z G), seguida de abundantes células viejas, infiltrados mal delimitados y bacilos en globi (D Y G, 21'42 %) y de abundantes células viejas, infiltración difusa y bacilos en globi (D Z G, 14'28 %).

El advertir que el número de células redondas presentes en la lesión, la juventud o vejez de las células específicas (en principio, reflejo de mayor o menor resistencia), la mejor o peor delimitación de los infiltrados y la individualidad o conglomeración de los bacilos, son caracteres morfológicos que se asocian con un cierto paralelismo, o si se quiere con cierta lógica, nos inducen a correlacionar estos criterios morfológicos con los datos clínicos y evolutivos.

La Tabla II, recoge estos caracteres clínicos, bacteriológicos y evolutivos, de los enfermos que anatomopatológicamente fueron encuadrados en el grupo I (abundantes células redondas). La Tabla III, los caracteres clínicos y evolutivos de los enfermos encuadrados anatomopatológicamente en el grupo II (escasas células redondas) y la Tabla IV, los correspondientes a los enfermos encuadrados en el grupo III (mínimas células redondas).

Con idénticos criterios se estudiaron así mismo los caracteres clínicos y evolutivos de cada uno de los subgrupos establecidos morfológicamente, que por

darse con mayor frecuencia se consideraron especialmente representativos de cada grupo. La Tabla V es un resumen de este estudio, en el que el reducido número de observaciones dentro de cada subgrupo, impide obtener conclusiones definitivas.

III DISCUSION

Parece evidente y es de todos conocido el hecho de que cualquier lesión lepromatosa, en su fase inicial, se compone de un infiltrado inflamatorio de células redondas e histiocitos, apareciendo los bacilos aislados y en moderada cantidad (fotos 1 y 2). Con el tiempo los histiocitos aumentan en número y tamaño, aparecen en ellos microvacuolas y por fin se convierten en células espumosas típicas. Simultáneamente las células redondas decrecen en número y prácticamente llegan a desaparecer. En esta fase, los bacilos son muy abundantes y preferentemente agrupados en globi (fotos 3 y 4). Esta evolución material del infiltrado lepromatoso, hay que tenerla siempre presente si pretendemos, a la vista de la estructura de la lesión, establecer correlaciones clínicas.

Efectivamente, para conocer cual es el grado de resistencia del enfermo lepromatoso, sería ideal el estudiar, mediante biopsias, escalonadas en el tiempo, de la misma lesión, la velocidad con que el infiltrado inflamatorio evoluciona. Puesto que este comportamiento es prácticamente irrealizable, conviene elegir como lesión indicativa del grado de resistencia, aquélla cuya aparición no sea excesivamente próxima. Es por esto que en el material revisado no hemos incluido aquellos casos que en el momento de la biopsia se encontraban en plena reacción. Hecha la elección de la lesión a biopsiar, pensamos que en los enfermos con gran resistencia, el patrón de lesión joven debe mantenerse mucho tiempo y por lo tanto lo sorprenderemos en la biopsia. Por el contrario, en los enfermos de escasa resistencia, tal patrón desaparecerá rápidamente después de surgida la lesión, por lo que en la biopsia sorprenderemos un patrón viejo. De esta forma, un tanto indirectamente, consideramos que un patrón lesional joven (abundantes linfocitos, células jóvenes, infiltrados bien delimitados y bacilos preferentemente aislados) equivale a resistencia apreciable, mientras un patrón lesional viejo (escasas células redondas, células vacuolizadas, infiltración difusa y bacilos conglomerados en globi) equivale a resistencia mínima o nula.

Comentemos la correlación existente en cada grupo de los diversos criterios histológicos utilizados.

Cuando las células redondas son abundantes (grupo I), la cantidad de células histiocitarias específicas, es escasa en el 75 % de los casos y estas células son jóvenes (microvacuolizadas o no vacuolizadas) en el 80 % de los casos. Con una frecuencia del 70 %, los infiltrados aparecen bien delimitados, sin tendencia a fusionarse entre sí y los bacilos aparecen predominantemente libres, sin tendencia a constituir globi, en el 90 % de los casos. La asociación de estos caracteres (células escasas y jóvenes, buena delimitación de infiltrados y bacilos

aislados), dentro del grupo caracterizado por muy abundantes células redondas, se da con una frecuencia del 55 % (fotos 5, 6 y 7).

Cuando las células redondas son escasas, las células histiocitarias específicas son abundantes en el 93'75 % de los casos y se trata de células jóvenes en el 43'75 % de los casos, mientras se muestran como viejas o vacuolizadas en el 56'25 % de las ocasiones. Con una frecuencia del 81'25 % los infiltrados aparecen mal delimitados, bien porque sus límites sean imprecisos (56'25 %) o porque se fusionen entre sí dando lugar a una infiltración difusa (25 %). Los bacilos aparecen predominantemente aislados en el 43'75 % de los casos y preferentemente en globi en el 56'25 % de las ocasiones. Dentro de este grupo, caracterizado por la escasez de células redondas, los caracteres que se asocian con máxima frecuencia (37'5 %) son: la abundancia de células vacuolizadas, la mala delimitación de los infiltrados y la presencia de bacilos predominantemente en globi (fotos 8, 9 10, 11 y 12).

Cuando las células redondas no existen en los infiltrados o son mínimas y aisladas, las células histiocitarias específicas son abundantes en el 92'85 % de los casos y con idéntica frecuencia (50 %) se trata de células viejas vacuolizadas o jóvenes. Con una frecuencia del 78'56 %, los infiltrados aparecen mal delimitados, bien porque sus límites sean borrosos (35'71 %) bien porque se fusionen entre sí dando lugar a una infiltración difusa (42'85 %). Los bacilos aparecen preferentemente conglomerados en globi en el 64'28 % de los casos. Dentro de este grupo, caracterizado por la inexistencia o mínima cantidad de células redondas, los caracteres que se asocian con máxima frecuencia (28'57 %) son: la abundancia de células específicas, la difusión de la infiltración y la conglomeración de los bacilos en globi (fotos 13, 14, 15 y 16).

Podría por tanto establecerse como hipótesis de trabajo que como formas de aceptable resistencia deben considerarse aquellas lesiones con abundantes células redondas, escasas y jóvenes células histiocitarias específicas, infiltrados bien delimitados y bacilos predominantemente aislados. Como formas de escasa resistencia, aquellas lesiones con escasas células redondas, abundantes células histiocitarias específicas más o menos jóvenes, infiltrados mal delimitados, aunque con escasa tendencia a su disposición difusa y con bacilos que muestran tendencia a disponerse en globi. Por fin, como formas de mínima o mala resistencia, aquellas lesiones prácticamente desprovistas de células redondas, con células histiocitarias muy abundantes y fundamentalmente viejas, con infiltración difusa y con bacilos predominantemente agrupados en globi.

Los referidos hallazgos estructurales nos llevan ahora a verificar nuestra hipótesis de trabajo mediante una correlación anatomoclínica de conjunto. Los datos clínicos y evolutivos que manejamos son tal vez excesivamente simplistas y es nuestra idea en el futuro utilizar criterios clínicos y analíticos más firmes para verificar nuestra hipótesis.

Los enfermos clasificados anatomopatológicamente en el grupo I (abundantes células redondas) mostraban con una frecuencia del 65 % escasa afectación

cutánea y en ningún caso afectación difusa, mientras los enfermos clasificados en el grupo III (mínimas o ausentes células redondas) tenían afectación difusa con una frecuencia del 28'57 % o al menos lesiones intensas y numerosas con una frecuencia del 50 %. Esta correlación entre la difusión e intensidad de las lesiones con el aspecto estructural de las mismas, parece congruente con nuestra hipótesis.

La correlación con la historia de leproreacciones parece más compleja. Los enfermos del grupo I, refieren leproreacciones en el 90 % de las ocasiones, mientras los enfermos del grupo III, sólo los refieren en el 71'41 % de los casos. Sin embargo, las leproreacciones de los enfermos del grupo I, solo fueron intensas, frecuentes o continuas en el 40 %, mientras en los enfermos del grupo III lo fueron en el 50 %. El subgrupo teóricamente más favorable (abundantes células redondas, escasas y jóvenes células específicas, infiltrados delimitados y bacilos en globi) tuvo leproreacciones graves por su intensidad o frecuencia en el 27'27 % de los casos, mientras el grupo teóricamente más desfavorable (sin células redondas, abundantes y viejas células específicas, infiltración difusa y bacilos en globi) tuvo leproreacciones graves por su intensidad o frecuencia, en el 100 % de los casos. Parece por tanto que al existir cierto grado de resistencia, las leproreacciones hacen su aparición con más frecuencia que en los casos donde tal resistencia es mínima. Sin embargo, tales leproreacciones son más leves en los casos con cierta resistencia que en aquéllos en que ésta es mínima o nula.

La tolerancia al tratamiento en los casos del grupo I sólo es mala en el 5 % de los enfermos, mientras entre los casos del grupo III, la frecuencia de mala tolerancia se eleva al 21'42 %.

Una vez ingresados y en tratamiento, en los enfermos del grupo I las leproreacciones desaparecen con una frecuencia del 10 %, mejoran en el 5 %, empeoran en el 5 % y aparecen leves y/o infrecuentes en el 5 %. En los enfermos del grupo III, las leproreacciones desaparecen en el 7'14 %, no mejoran en ningún caso, empeoran en el 7'14 % y aparecen graves y/o frecuentes en el 14'28 %. Parece por tanto que en estos enfermos, el tratamiento médico aumenta su capacidad reactiva, por lo que resulta aconsejable el tratamiento bajo inmediato control médico (a ser posible, sanatorial) con vistas a evitar las complicaciones de las reacciones.

En los enfermos ingresados y en tratamiento, los encuadrables en el grupo I no empeoran en ningún caso en cuanto a sus lesiones cutáneas se refiere, mientras el empeoramiento de tales lesiones es observable con una frecuencia del 7'14 % en los enfermos encuadrables en el grupo III. La mejoría de las lesiones cutáneas, en uno y otro grupo se hace lentamente, con una frecuencia del 40 % y del 57 % respectivamente.

La exploración bacteriológica en piel en los enfermos del grupo I, resulta positiva con una frecuencia del 75 % mientras en los enfermos del grupo III se eleva al 85'71 %. La exploración en moco nasal sólo es positiva en el grupo I

en el 15 % de los casos, mientras en el grupo III lo es con una frecuencia del 35'71 %.

Toda esta correlación parece indicarnos que efectivamente tiene interés el precisar, dentro de los enfermos lepromatosos, en orden a su orientación evolutiva, si en los infiltrados son abundantes, escasas o mínimas las células redondas y dentro de cada grupo, constatar el resto de los caracteres estructurales que con máxima frecuencia guardan paralelismo con la cantidad de células redondas.

IV RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se han estudiado 50 biopsias de piel de enfermos lepromatosos, tomadas al momento de su ingreso en el Sanatorio de Fontilles, y han sido clasificadas en tres grupos según la cantidad de células redondas (linfocitos y células plasmáticas) presentes en los infiltrados.

Dentro de cada grupo fundamental se han considerado otros criterios morfológicos (escasez o abundancia de células específicas jóvenes o viejas, delimitación de los infiltrados y presencia de bacilos aislados o en globi).

Todos estos criterios morfológicos han sido correlacionados entre sí y con caracteres clínicos y evolutivos (difusión de las lesiones, historia de leprorreacciones, evolución de las lesiones cutáneas, evolución de las leprorreacciones y tolerancia al tratamiento específico).

Entre los caracteres morfoestructurales citados, existe suficiente correlación como para establecer diferentes grupos y subgrupos y a su vez éstos guardan suficiente correlación con la clínica como para ser valorados en orden a establecer formas de mayor o menor resistencia dentro de la lepra lepromatosa.

Los enfermos considerados anatomopatológicamente a priori como de mayor resistencia (abundantes linfocitos y células plasmáticas, escasas y jóvenes células específicas infiltradas bien delimitadas, y bacilos dispuestos aisladamente) resultaron a su ingreso con escasa afectación cutánea, en su historia era frecuente recoger leprorreacciones, aunque de escasa intensidad y frecuencia, sólo excepcionalmente mostraron mala tolerancia al tratamiento específico y las leprorreacciones sólo empeoraron de forma excepcional.

Los enfermos considerados por biopsia como de mínima o mala resistencia (mínimas o ausentes células redondas, abundantes células específicas predominantemente en globi), tenían a su ingreso intensa afectación cutánea, frecuentemente difusa, historia de leprorreacciones graves, frecuentes o continuas, con alguna frecuencia toleraron mal el tratamiento y a pesar de él no fue infrecuente el empeoramiento de sus lesiones y de las leprorreacciones que incluso aparecieron en aquéllas que no las referían con anterioridad.

El presente trabajo apoya la idea de que la capacidad de reacción en la lepra constituye en su conjunto un amplio espectro en el que sólo con criterios didácticos y nosotáxicos es posible establecer tipos o grupos aislados y constituye además una nueva prueba en favor de la clasificación anatomoclínica propuesta por Ridley y Jopling.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—BROWNE, S. G.: Observation on the macular series in african leprosy. *Int. J. Lepr.*; 34, 2, 175-178, 1966.
- 2.—COCHRANE, R. G., y DAVEY, T. F.: *Leprosy in theory and practice*. 2nd. ed.; John Wright and son ltd, Baltimore, 1964.
- 3.—CONTRERAS DUEÑAS, F.: Com. VIII Congreso Internacional Leprología. Río de Janeiro, 1962.
- 4.—CONTRERAS RUBIO, F.: Formas inestables de la lepra. *Rev. Lepr. Fontilles*; 5, 6, 597-617, 1962.
- 5.—GOODWIN, C. S.: Histological, bacteriological and immunological differences between the bacilliferous forms of leprosy in chinese. *Lepr. Rev.*; 38, 3, 171-190, 1967.
- 6.—LEIKER, D. L.: Intradermal tests with mycobacterial substances and normal tissue suspensions. *Int. J. Lepr.*; 36, 1, 52-59, 1968.
- 8.—Memoria del V Congreso Internacional Leprología. La Habana, 1949.
- 9.—Memoria del VI Congreso Internacional Leprología. Madrid, 1953.
- 10.—RIDLEY, D. S., y JOPLING, W. H.: Classification of leprosy according to immunity (a five group system). *Int. J. Lepr.*; 34, 3, 255-273, 1966.
- 11.—SHEPARD, Ch.: Immunologic Suppression in leprosy and its relation to lepromatous disease. *Int. J. Lepr.*; 36, 1, 87-90, 1968.
- 12.—Simposium sobre lepra «borderline». *Arq. Min. Lepr.*; 20, 3, 354-444, 1960. Intervenciones de Souza Campos, N.; Rath de Souza, P., y Gay Prieto, J.
- 13.—WADE, H. W.: Borderline Tuberculoid Leprosy. *Int. J. Lepr.*; 8, 3, 307-312, 1940.
- 14.—WADE, H. W.: The histioid variety of lepromatous leprosy. *Int. J. Lepr.*; 31, 2, 129-142, 1963.

T A B L A I

	Células específicas escasas				Células específicas abundantes				Delimitación de infiltrados				Agrupación de bacilos		
	Jóvenes A	Viejas B	Jóvenes C	Viejas D	Buena X	Deficiente Y	Nula A	Aislados L	Global G						
Tipo I Abundantes células redondas	13 (65 %)	2 (10 %)	3 (15 %)	2 (10 %)	14 (70 %)	6 (30 %)	0 (0 %)	18 (90 %)	2 (10 %)						
Tipo II Escasas células redondas	1 (6'25 %)	0 (0 %)	6 (37'5 %)	9 (56'25 %)	3 (18'75 %)	9 (56'25 %)	4 (25 %)	7 (43'75 %)	9 (56'25 %)						
Tipo III Mínimas células redondas	0 (0 %)	1 (7'14 %)	7 (50 %)	6 (42'85 %)	2 (14'28 %)	5 (53'71 %)	6 (42'85 %)	5 (35'71 %)	9 (64'28 %)						

T A B L A I I

Caracteres clínicos y evolutivos de los enfermos del grupo I

LESIONES CUTANEAS AL INGRESO		
Escasas	65 %	Continúan igual.....
Numerosas y/o llamativas	35 %	Empeoran
Difusas	0 %	Mejoría rápida
		Mejoría lenta
HISTORIA DE LEPRORREACCIONES		
Escasas y/o leves	50 %	Continúan igual
Frecuentes y/o intensas	30 %	Aparecen escasas y/o leves
Continuas	10 %	Aparecen frecuentes y/o intensas
Ausentes	10 %	Empeoran en intensidad y/o frecuencia
		Mejoran en intensidad y/o frecuencia
		Desaparecen.....
TOLERANCIA AL TRATAMIENTO		
Buena	95 %	
BACILOSCOPIA		
Positiva en piel		75 %
Positiva en moco nasal.....		15 %

T A B L A I I I
Caracteres clínicos y evolutivos de los enfermos del grupo II

EVOLUCION DE LESIONES CUTANEAS	
LESIONES CUTANEAS AL INGRESO Escasas Numerosas y/o llamativas... .. Difusas	62'50 % 31'25 % 6'75 %
EVOLUCION DE LESIONES CUTANEAS	
Continúan igual... .. Empeoran Mejoría rápida Mejoría lenta	56'25 % 0'00 % 0'00 % 43'75 %
EVOLUCION DE LEPRORREACCIONES	
HISTORIA DE LEPRORREACCIONES Escasas y/o leves Frecuentes y/o intensas Continuas Ausentes... ..	50'00 % 31'25 % 6'25 % 12'50 %
EVOLUCION DE LEPRORREACCIONES	
Continúan igual... .. Aparecen escasas y/o leves Aparecen frecuentes y/o intensas... .. Empeoran en intensidad y/o frecuencia... .. Mejoran en intensidad y/o frecuencia Desaparecen... ..	87'50 % 6'25 % 0'00 % 6'25 % 0'00 % 0'00 %
TOLERANCIA AL TRATAMIENTO	
Buena	100'00 %
BACILOSCOPIA	
Positiva en piel... .. Positiva en moco	100'00 % 31'25 %

T A B L A I V
Caracteres clínicos y evolutivos de los enfermos del grupo III

LESIONES CUTANEAS AL INGRESO			
Escasas	21'42 %	Continúan igual.....	28'57 %
Numerosas y/o llamativas	50'00 %	Empeoran	7'14 %
Difusas	28'57 %	Mejoría rápida	7'14 %
		Mejoría lenta	57'14 %
HISTORIA DE LEPRORREACCIONES		EVOLUCION DE LEPRORREACCIONES	
Escasas y/o leves	21'42 %	Continúan igual.....	71'42 %
Frecuentes y/o intensas	42'85 %	Aparecen escasas y/o leves	0'00 %
Continuas	7'14 %	Empeoran en intensidad y/o frecuencia.....	7'14 %
Ausentes.....	28'57 %	Aparecen frecuentes y/o intensas.....	14'28 %
		Mejoran en intensidad y/o frecuencia	0'00 %
		Desaparecen.....	7'14 %
TOLERANCIA AL TRATAMIENTO		BACILOSCOPIA	
Buena	90'00 %	Positiva en piel.....	85'71 %
		Positiva en moco	35'71 %



T A B L A V

Caracteres clínicos y evolutivos de los subgrupos más representativos

LESIONES CUTANEAS AL INGRESO		EVOLUCION LESIONES CUTANEAS	
	IAXL	IIDYG	IICZG
Escasas	72'72 %	66'66 %	25 %
Numerosas y/o llamativas..	27'27 %	16'66 %	50 %
Difusas	00'00 %	16'66 %	25 %
HISTORIA DE LEPRORREACCIONES			
Escasas y/o leves	54'54 %	33'33 %	25 %
Frecuentes y/o intensas	18'18 %	50'00 %	00 %
Continuas	9'09 %	00'00 %	00 %
Ausentes.....	18'18 %	16'66 %	75 %
TOLERANCIA AL TRATAMIENTO			
Buena..	90'90 %	100'00 %	75 %
BACILOSCOPIA			
Positiva en piel	63'63 %	100'00 %	100 %
Positiva en moco..	0'00 %	33'33 %	25 %
LESIONES CUTANEAS AL INGRESO		EVOLUCION LESIONES CUTANEAS	
	IAXL	IIDYG	IICZG
Continúan igual..	81'81 %	50'00 %	25 %
Empeoran..	00'00 %	00'00 %	00 %
Mejoría rápida	9'09 %	00'00 %	25 %
Mejoría lenta..	9'09 %	50'00 %	50 %
EVOLUCION DE LEPRORREACCIONES			
Continúan igual..	72'72 %	83'33 %	75 %
Aparecen escasas y/o leves	9'09 %	16'66 %	00 %
Aparecen frecuentes y/o intensas	0'00 %	0'00 %	25 %
Empeoran en intensidad y/o frecuencia	9'09 %	0'00 %	00 %
Mejoran en intensidad y/o frecuencia..	0'00 %	0'00 %	00 %
Desaparecen..	9'09 %	0'00 %	00 %

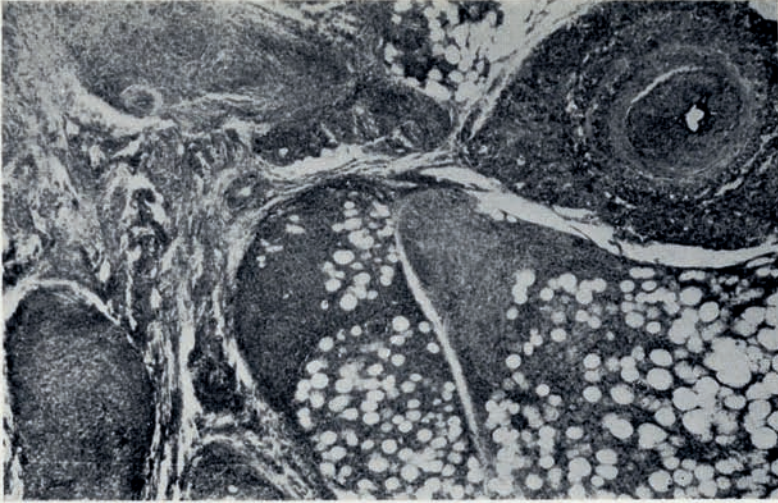


Foto 1

Eritema Nudoso Leproso. En una fase relativamente reciente, el número de células redondas es muy notable. (H. E.; 10 x)

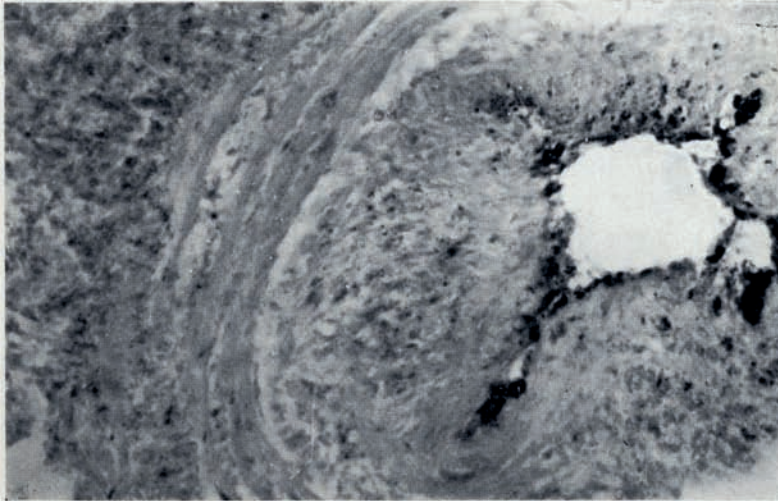


Foto 2

Eritema Nudoso Leproso. En fases recientes, los bacilos no son excesivamente abundantes y predominantemente aparecen libres (Ziehl; 160 x)

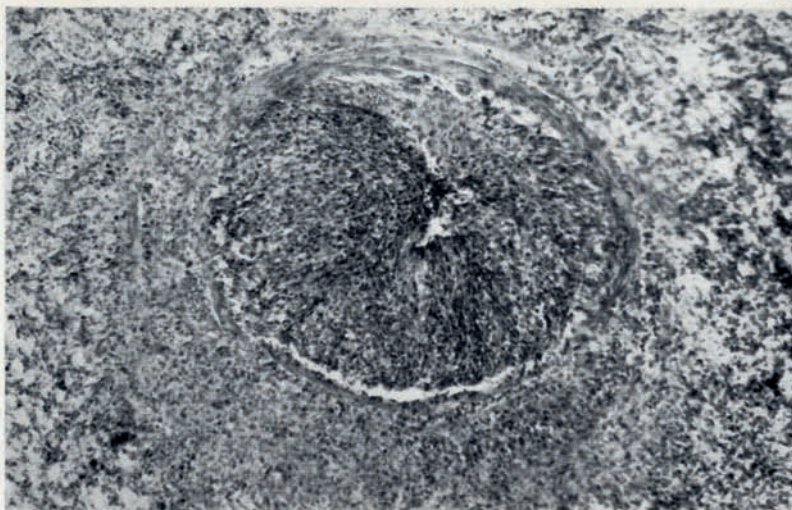


Foto 3
Eritema Nudoso Leproso. En una fase más avanzada, el número de células redondas decrece ostensiblemente (H. E.; 25 x)

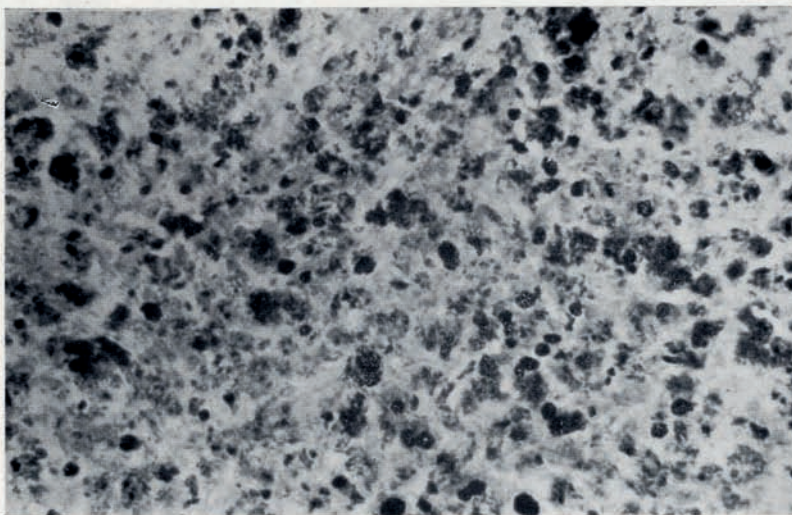


Foto 4
Eritema Nudoso Leproso. En fases avanzadas, los bacilos se disponen predominantemente en globi (Ziehl; 160 x)

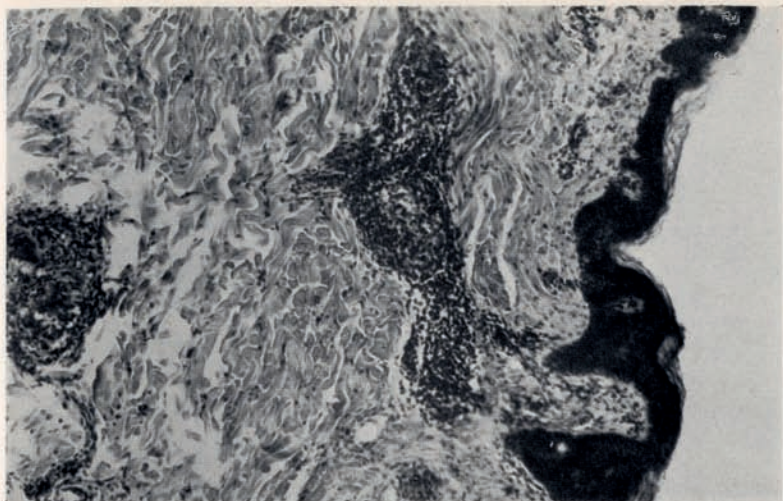


Foto 5

Grupo I. Los infiltrados aparecen bien delimitados. Las células redondas son muy abundantes y las células histiocitarias específicas, escasas y jóvenes (H-E; 10 x)

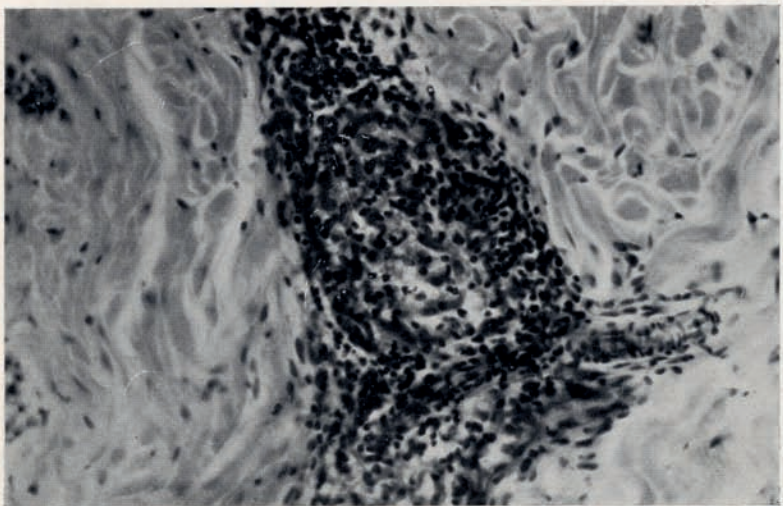


Foto 6

Grupo I. Sólo con dificultad, en este caso, se reconocen células específicas en el interior de los infiltrados (H-E; 63 x)



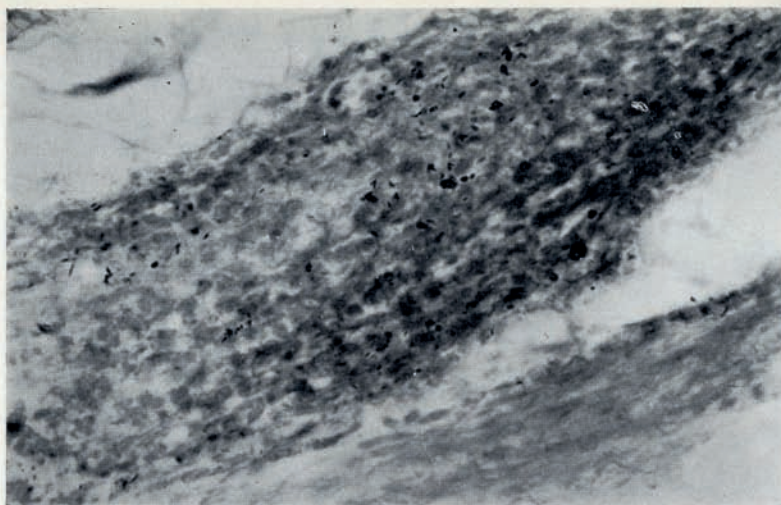


Foto 7

Grupo I. Los bacilos aparecen predominantemente aislados, con escasa tendencia a constituir pequeños globi (Ziehl; 160 x)



Foto 8

Grupo II. Infiltrados mal delimitados, con escasas células redondas, y abundantes células histiocitarias específicas jóvenes (H-E; 10 x)

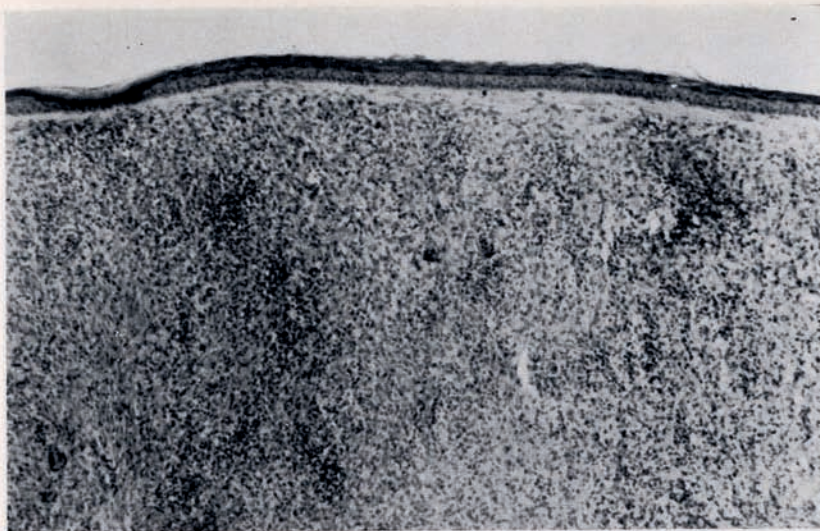


Foto 9

Grupo II. Infiltración difusa constituida por células histiocitarias específicas jóvenes y abundantes y por escasas células redondas (H-E; 25 x)

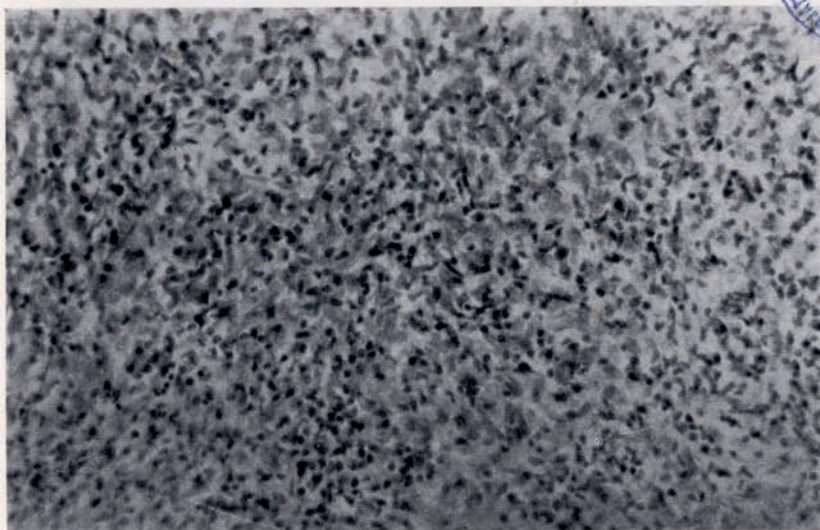


Foto 10

Grupo II. Escasas células redondas y predominio de células histiocitarias específicas jóvenes (H-E; 63 x)

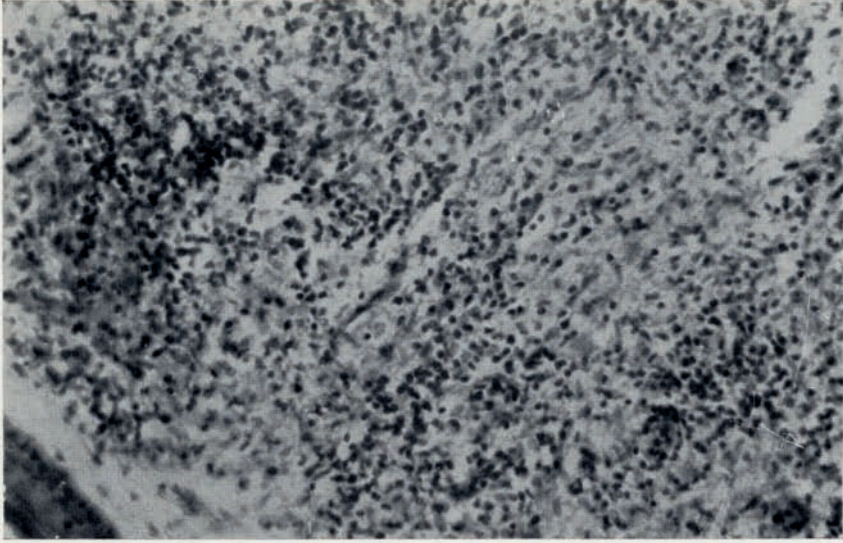


Foto 11

Grupo II. Escasas células redondas y abundantes células histiocitarias específicas vacuolizadas (H-E; 63 x)

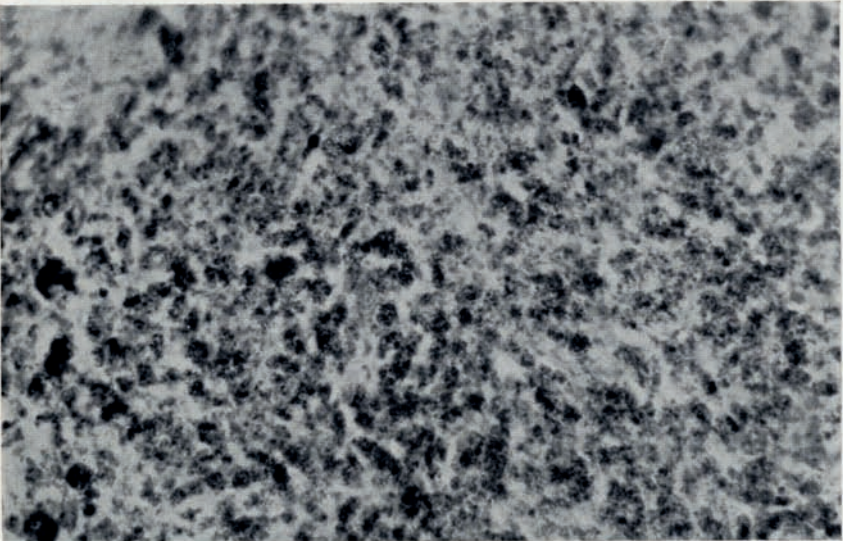


Foto 12

Grupo II. Abundantes bacilos predominantemente agrupados en globi medianos (Ziehl; 160 x)

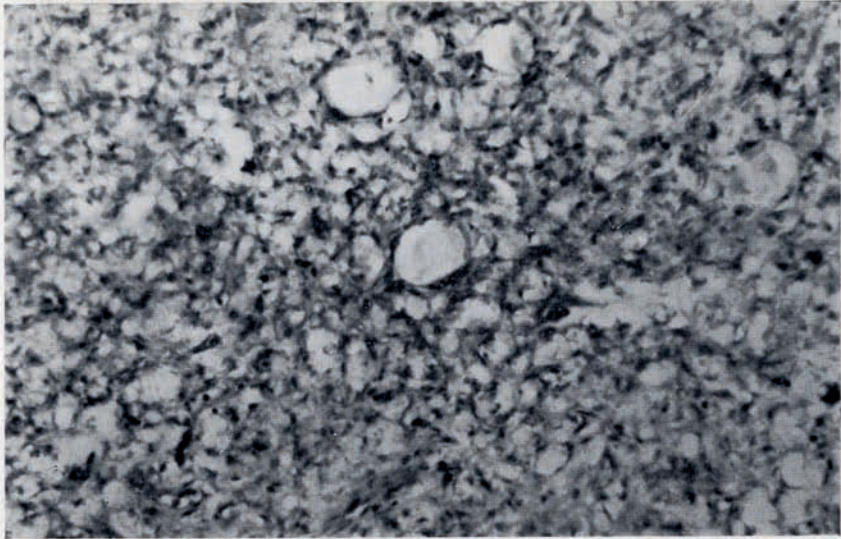


Foto 13

Grupo III. Ausencia de células redondas y abundantes células jóvenes y vacuolizadas (H-E; 160 x)

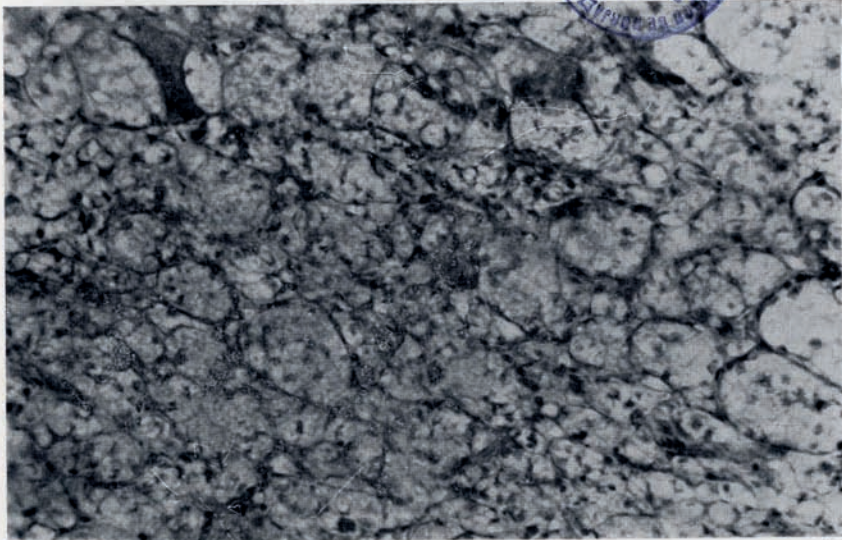


Foto 14

Grupo III. Ausencia de células redondas y abundantes células vacuolizadas (H-E; 160 x)

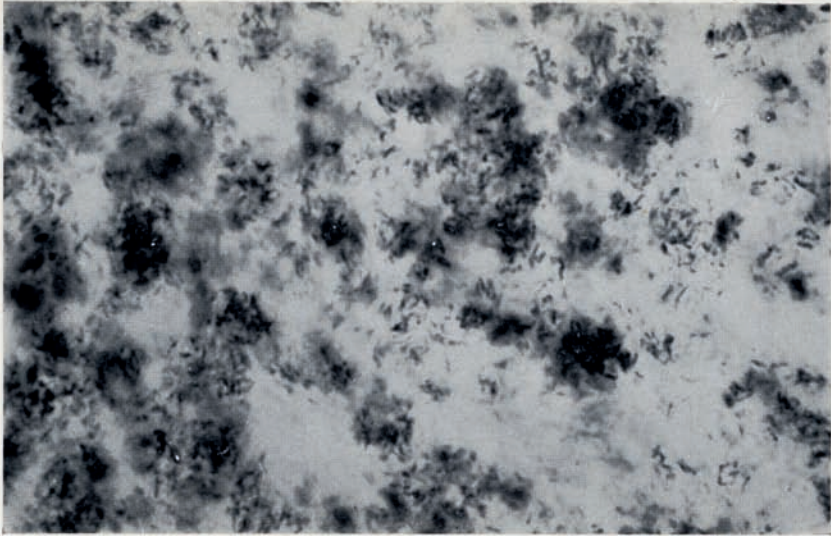


Foto 15
Grupo III. Bacilos predominantemente agrupados en grandes globi
(Ziehl; 160 x)

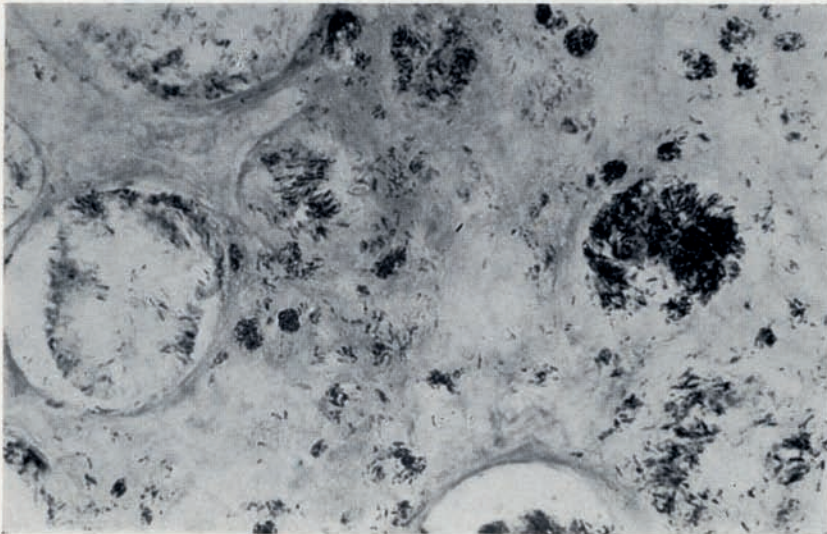


Foto 16
Grupo III. Bacilos agrupados en grandes globi y dando lugar a cavidades
de glea (Ziehl; 160 x)

POLIQUIMIOTERAPIA EN LA LEPRA

Dr. J. Terencio de las Aguas

La lepra era una enfermedad incurable hasta la aplicación clínica de las Sulfonas (Promín) en 1941 por FAGET y POGGE en Carville y del D.D.S. (Sulfona Madre) por COCHRANE en 1948, cuyo empleo se generalizó mundialmente.

Después de un período excesivamente optimista, la experiencia de los años posteriores, nos llevó a la observación en la lepra multibacilar (LL y LD) de que antes de los 5 años sólo se consigue la inactividad bacteriológica en un 50% de los pacientes y que el resto tardan más de 5 años e incluso más de 10 años para negativizarse, pues la lepra lepromatosa es enfermedad sistémica con afectación de múltiples órganos y con intenso deterioro de la inmunidad celular y gran número de micobacterias (10^{10} – 10^{11}) en los tejidos y la persistencia de los bacilos muertos en el enfermo se prolonga mucho tiempo por incapacidad de eliminación.

La investigación terapéutica en lepra, que siempre ha seguido la línea de probar medicaciones eficaces en otras Micobacteriosis (Tuberculosis, Lepra murina, etc.) nos ha conducido al empleo de dos nuevas medicaciones, la *la Clofazimina* utilizada desde 1962 por BROWNE y HOGERZEIL y la *Rifampicina* iniciada experimental y clínicamente por REES y LEIKER en 1970.

En las últimas décadas ha hecho su aparición un fenómeno, la Resistencia medicamentosa, ya señalada por WOLGOT en 1950 y comprobada sobre todo a partir de 1964 por el método de inoculación de los bacilos resistentes en la almohadilla plantar del ratón y que aumenta en los últimos años dando la O.M.S. cifras de un 2 a 8 % constituyendo un serio problema para la curación y erradicación de la enfermedad, al aumentar este porcentaje en posteriores estadísticas.

Hay varios tipos de resistencia, la más frecuente es la *secundaria* que se observa en pacientes con muchos años de tratamiento sulfóni-

co, 10 a 20 años y que hacen, después de inactivos, recidivas clínicas y bacteriológicas. La mayoría de ellos se trataban con irregularidad, con dosis bajas o abandonaron el tratamiento y probablemente se debe al resultado de una mutación bacilar. También se han señalado resistencias a la Clofazimina (VAN DIEPEN) Rifampicina (HASTINGS) y Tiambutosina y Etionamida.

Otras veces la resistencia en pacientes vírgenes de tratamiento, se llama *primaria*, menos frecuente y se debe a haber sido infectado por individuos con bacilos ya resistentes a las sulfonas; también puede darse un tercer grupo de resistencia natural, por no ser la bacteria sensible a la droga.

En el ratón una dosis de 0'1 mgr. D.D.S. por 100 mgr. en la comida (0'0001 g.%) inhibe la multiplicación bacilar.

Podríamos decir que SULFONAS, CLOFAZIMINA y RIFAMPICINA constituyen las medicaciones de primera línea y también que podemos contar con otras quimioterapias de segunda categoría a larga distancia en eficacia de las citadas, como son la Protionamida, Etionamida, Thiacetan, Sulfonas retard y Thiambutosina.

Centrando en la actualidad el problema terapéutico de la lepra, los inconvenientes referidos nos llevan a rechazar en las formas multibacilares, es decir LL y BL, la monoterapia y basar la estrategia actual en la *Poliqumioterapia* o *Terapia combinada*.

Esta asociación de varias drogas es la única forma de conseguir los objetivos de una terapia eficaz.

- 1.º La curación completa en el menor tiempo posible y sin secuelas.
- 2.º Reducir la potencialidad infecciosa del enfermo, rompiendo la cadena epidemiológica bacilo-huésped.
- 3.º Prevenir las resistencias medicamentosas.

Nuestro criterio y estrategia está desde luego basado desde hace muchos años en la *Terapéutica combinada* en la lepra multibacilar (LL, BL y BB) tanto en los casos nuevos como en los que hacen monoterapia (Sulfonas, Clofazimina o Rifampicina) y persiste su actividad bacteriológica y aún más en los casos de recidivas y resistencia secundaria.

Es fundamental que el tratamiento sea con *dos o tres drogas y regular* con dosis máximas desde el inicio, con un control *bacteriológico competente*, que es uno de los mayores defectos en las Campañas por no hacerse bien en muchos casos y hay que mentalizar al enfermo que por lo menos con una de las medicaciones se debe tratar indefinidamente, pues los enfermos inactivos muchos años, siguen presentando bacilos en vísceras, ganglios y nervios.

No debemos caer otra vez en el desmesurado optimismo de las anteriores décadas y hay que dar las cantidades máximas toleradas, no fiarnos de las dosis efectivas mínimas en los modelos experimentales, pues las dosis altas lógicamente matarán las bacterias más rápidamente y los niveles útiles sanguíneos se prolongaran más tiempo.

También es muy importante en el período de actividad, que la medicación sea diaria y oral, dejando la administración paraneal u oral intermitente para después de varios años de poliquimioterapia y asociada a la administración bucal.

No olvidar que con monoterapia sólo un 50 a 60 % de pacientes se negativizan antes de los cinco años.

No interrumpir la terapéutica más que en casos excepcionales y olvidarnos de los descansos dominicales, vacaciones o disminución o supresión en los períodos reaccionales.

Expondremos a continuación los esquemas terapéuticos que utilizamos en nuestros enfermos.

TERAPIA MULTIBACILAR

SULFONA Y CLOFAZIMINA: 100 mg de D.D.S., alternando con 100 mg. de Clofazimina por lo menos dos años y mejor aún hasta la negativización en piel. Después 100 mg. de D.D.S. indefinidamente.

Creemos que es una pauta de las más eficaces, el D.D.S. es bactericida y barato, sin toxicidad y 100 mg. alternos produce menos leprorreacciones y es 500 veces superior a la concentración mínima inhibitoria en el ratón (MIC).

Por otra parte la Clofazimina 100 mg. alternos, es más cara que el D.D.S. es bactericida al parecer intracelular, antiinflamatorio y anti-reaccional. Tiene apetencia por depositarse en los tejidos ricos en lípidos y en los macrófagos del Sistema Retículo Endotelial. No se ha podido obtener el MIC por su desigual distribución en los tejidos.

Es la droga sin duda que produce menos reacciones y por lo tanto indicada en los lepromatosos reaccionales. Comparada con el D.D.S. en el hombre, al principio su acción es ligeramente más lenta, pero después de pocos meses el efecto es virtualmente el mismo.

Puede administrarse durante el embarazo.

La dosis es de 50 a 100 mg. diarios.

Los efectos colaterales son la hiperpigmentación de piel y conjuntivas, por el depósito de un pigmento al parecer ceroidal, originado de los ácidos grasos insaturados de los bacilos. Con dosis de 300 mg. semanales es muy discreto.

Otro es la ictiosis bastante constante, pero indudablemente escasa con esta dosificación.

CUADRO I
SULFONAS + CLOFAZIMINA

(Dic. 1982)

N.º	Tiempo meses	Dosis Sulf. Clof	Baciloscopia		L.R.	Tolerancia	Efectos secundarios		
			M.	P.			Ictiosis	Hiperpig.	Alt. digest.
1	85	300-300	-21m	-38	no	B	sí	sí	no
2	84	300-300	-61m	F.M.B.	2	B	no	sí	no
3	79	400-300	-31m	-56m	1	B	no	sí	no
4	73	300-300	-55m	F.M.B.	4	B	no	sí	no
5	72	300-300	-	F.M.B.	no	B	sí	sí	no
6	63	300-300	-40m	F.M.B.	6	B	no	sí	no
7	63	200-200	-	-39m	4	B	no	no	no
8	63	200-200	-22m	F.M.B.	3	B	no	sí	no
9	62	300-300	F.M.B.	F.M.B.	4	B	sí	sí	no
10	61	300-300	-51m	M.B.	no	B	sí	sí	no
11	61	300-150	-27m	-60m	no	B	no	no	no
12	61	300-300	-12m	-32m	6	B	no	sí	no
13	60	300-300	F.M.B.	F.M.B.	1	B	sí	sí	no
14	60	300-300	F.M.B.	F.M.B.	4	B	no	sí	no
15	60	200-400	-40m	F.M.B.	6	B	sí	sí	no
16	57	300-300	-45m	F.M.B.	no	B	sí	sí	no
17	54	200-200	-12m	M.B.	4	B	no	sí	no
18	53	300-300	-9m	-52m	4	B	no	sí	no
19	52	300-200	-5m	-51m	12	B	no	no	Diarrea
20	51	300-300	-13m	F.M.B.	no	B	sí	sí	no
21	51	300-300	-	M.B.	4	B	no	sí	no
22	49	200-150	-	igual	no	B	sí	sí	no
23	35	300-300	-8m	M.B.	1	B	sí	sí	no
24	29	300-300	-	M.B.	1	B	no	sí	no
25	29	200-150	-	-19m	no	B	no	sí	no
26	24	300-150	M.B.	M.B.	no	B	no	sí	no
27	20	300-300	F.M.B.	M.B.	4	B	sí	sí	no
28	20	300-300	F.M.B.	F.M.B.	no	B	sí	sí	no
29	19	300-300	M.B.	M.B.	cont.	B	sí	sí	Estreñi.
30	17	300-300	sin cambio bact.		4	B	no	sí	no
31	15	300-300	sin cambio bact.		3	B	no	no	no
32	12	300-300	M.B.	F.M.B.	no	B	no	sí	no
33	12	300-300	-	-12m	4	B	no	sí	no
34	9	300-300	sin cambio bact.		4	B	no	no	no

F.M.B. = Franca mejoría bacteriológica
M.B. = Mejoría bacteriológica

Las alteraciones gastro-intestinales que pueden ser las más peligrosas con enteropatías por depósito de cristales y diarreas, se presentan a dosis superiores y nosotros solo hemos tenido un caso con diarrea crónica.

Con esta pauta hemos tratado 34 casos, la mayoría entre 20 a 85 meses con buenos resultados clínicos y bacteriológicos, así como tolerancia.

Se han negativizado 9 enfermos, un 26% (uno antes de 2 años, 7 entre los 2 y 5 años y 1 después de 5 años).

No hemos observado acortamiento en el periodo de una actividad clínica ni bacteriológica con la asociación de dos drogas, en relación con las monoterapias.

RIFAMPICINA – SULFONAS

Es la droga más bactericida con una sola dosis de 600 mg, el 99% de las micobacterias dejan de ser viables entre 3 y 7 días –mientras que con Sulfonas y Clofazimina tardan de 3 a 4 meses. Y esta dosis es 30 veces superior al MIC.

Actúa a nivel del núcleo de las bacterias y la mejoría en el índice morfológico es mucho más rápido que con las restantes medicaciones a las que supera en precio.

Como monoterapia la dosis utilizada es de 600 mg. diarios o 1.500 mg. al mes, observando que la administración diaria no es más efecti-

CUADRO II

RIFAMPICINA

Dic. 1982

N.º	Forma Clín.	T. en meses	Dosis Mgs./día	Bacteriología		L. R.	Tolerancia
				M.	P.		
1	L	117	600	–	–103m	6	B
2	L	102	600	–35m	–98m	no	B
3	L	99	600	–34m	–63m	20	B
4	L	76	600	–	–72m	no	B
5	L	70	600	M.B.	M.B.	2	B
6	L	69	600	–54m	M.B.	19	B
7	L	53	600	–10m	–53m	12	B
8	L	51	600	–51m	M.B.	2	B
9	L	45	600	M.B.	M.B.	20	B
10	L	32	600	M.B.	M.B.	17	B
11	L	29	600	–	M.B.	3	B
12	L	28	300	–20m	M.B.	15	B

va que la intermitente mensual a dosis de 1.500 mg. Actualmente no se recomienda como terapia única.

Nosotros la empleamos en 12 casos multibacilares a dosis de 600 mg. diarios de 28 a 117 meses. Obtuvimos buenos resultados clínica y bacteriológicamente, negativizándose en el 75% de los casos y en piel en 41'6% de los casos (53, 72, 63, 98 y 103) buena tolerancia y reacciones en un 80%.

La utilizamos en varios esquemas:

Rifampicina (900 mg. a la semana) y *D.D.S.* (100 mg. diarios). La tolerancia ha sido buena en nuestra experiencia aunque se citan con terapia intermitente con *Rifampicina* algunos accidentes importantes como «Flu syndrom», trombocitopenia, anemia hemolítica e insuficiencia renal, mientras que las dosis mensuales no producen efectos colaterales.

Mantener esta combinación un año y después *D.D.S.* indefinidamente.

Rifampicina (600 mg diarios) y *D.D.S.* (100 mg diarios) mantener de 3 a 6 meses esta combinación y después continuar con *D.D.S.* indefinidamente. Debemos insistir que cuando el enfermo haga monoterapia con *D.D.S.* es preferible la vía oral, pues la parenteral de forma intermitente (300 mg. dos veces a la semana) o con *DADS* (225 mg., cada 75 días) debe utilizarse asociada a *D.D.S.* oral, pues así no se produce resistencias y el nivel sulfónico en sangre es mucho más bajo administradas parenteralmente.

CUADRO III

RIFAMPICINA + SULFONA

Dic. 1982

N.º	Forma Clín.	T. en meses	Dosis mgs./sem.	Baciloscopia		L.R.	Tolerancia
				M.	P.		
1	L	30	900/600	-4m	M.B.	2	B
2	L	29	900/600	F.M.B.	F.M.B.	6	Vómitos
3	L	28	900/600	F.M.B.	F.M.B.	1	B
4	L	23	900/600	-21m	M.B.	3	B
5	L	16	900/600	igual	igual	no	B
6	L	15	900/600	-	igual	no	B
7	L	12	900/600	-	M.B.	1	B
8	L	9	900/600	-7m	F.M.B.	7	B
9	L	7	900/600	-	F.M.B.	no	B

F.M.B. = Franca mejoría bacteriológica

M.B. = Mejoría bacteriológica

Rifampicina-Isoprodian. El Isoprodian lleva por tableta 50 mg. de D.D.S., INH 150 mg. y protionamida 175 mg. Administramos 600 mg. de Rifampicina y 2 tabletas de Isoprodian 1 a 2 años y después continuar con Isoprodian o D.D.S. Es inferior la efectividad de la Protionamida e Isoniazida.

RIFAMPICINA-CLOFAZIMINA-D.D.S.

900 mg de Rifampicina una vez a la semana y D.D.S. y Clofazimina a dosis de 100 mg en días alternos. La tolerancia es buena y la utilizamos en enfermos vírgenes de tratamiento y avanzados.

La Rifampicina se administra 2 meses y la Clofazimina se mantiene 2 años para después continuar con D.D.S. Se trata de inactivar antes y evitar resistencias.

CUADRO IV

RIFAMPICINA + CLOFAZIMINA + D.D.S.

Dic. 1982

N.º	Forma Clín.	T. en meses	Dosis mg./s.			Baciloscopia		L.R.	Tol.
			RIF.	CLOF.	DDS.	M.	P.		
1	L	38	900	300	400	-12m	F.M.B.	Cont.	Estr.
2	L	28	900	300	400	-	M.B.	1	B
3	L	24	900	300	400	-	M.B.	6	B
4	L	22	900	300	400	-	M.B.	no	B

F.M.B. = Franca mejoría bacteriológica
M.B. = Mejoría bacteriológica

En los casos sulfono-resistentes utilizamos la asociación Rifampicina-Clofazimina, y si el enfermo rechaza la Clofazimina, empleamos la Protionamida-Etionamida a dosis de 375 mg. diarios.

TERAPIA PAUCIBACILAR. En nuestra experiencia, en la L.I. creemos que con monoterapia, con 100 mg. D.D.S. durante 5 años es suficiente y en las formas TT utilizar Rifampicina con 600 mg. 2 veces al mes 2 meses y D.D.S. 100 mg. diarios que se continuara durante 5 años. En las formas BT y BB es conveniente la misma asociación, pero manteniendo más tiempo el D.D.S., hasta unos 10 años.

RECOMENDACIONES DE LA O.M.S. EN POLIQUIMIOTERAPIA

En agosto de 1982 la Reunión de expertos en quimioterapia celebrada en New Delhi ha dado lugar a estas recomendaciones.

Lepra Multibacilar (I.B. < 2 según la escala de Ridley).

Enfermos bajo vigilancia:

Rifampicina 600 mg, al mes y Clofazimina 300 mg. una vez al mes.

Enfermos sin vigilancia:

D.D.S. 100 mg. diarios y Clofazimina 50 mg. diarios.

Se recomienda mantener esta asociación 2 años y si es posible hasta que los exámenes bacteriológicos sean negativos.

Lepra paucibacilar (I.B. < 2 según escala de Ridley).

Enfermos bajo vigilancia. Rifampicina 600 mg. una vez al mes.

Enfermos sin vigilancia, D.D.S. 100 mg diarios. Tiempo de tratamiento, seis meses.

Estos esquemas son desde luego los mínimos exigidos y deben aplicarse estrictamente.

Esta nueva estrategia poli-quimioterápica creemos que es necesaria, aunque va a producir en los países muy endémicos donde hay problemas de organización sanitaria, bajos niveles económicos y absentismo en el control, unos nuevos planteamientos en la Lucha, pues el manejo de varias drogas supone un coste mucho más elevado, la necesidad de un personal técnico más cualificado y la posible presentación de más acciones colaterales e intolerancia.

La lepra multibacilar por el fallo de su sistema inmunitario celular para el control de la infección, implica la terapia combinada muchos años y aunque mueran millones de bacilos, siempre existe la posibilidad de recidivas y se hace indefinida la terapia, pues el deterioro de la inmunidad celular persiste y la curación completa sólo se podrá conseguir mediante una inmunoterapia eficaz que restituye la eficacia de los mecanismos inmunocompetentes ante el bacilo.

RESUMEN

Se expone la importancia de la poli-quimioterapia en la lepra multibacilar (LL y LD) tanto en los enfermos vírgenes de tratamiento como en los diagnosticados y tratados con monoterapia y aún más en los resistentes.

Se elige como droga de primera línea las Sulfonas, Clofazimina y Rifampicina y como de segunda línea la Protionamida-Etionamida.

Se presentan los esquemas terapéuticos con dos o tres drogas asociadas y la conveniencia de continuar por lo menos con una droga indefinidamente, insistiendo en las ventajas de la asociación Clofazimina-Sulfonas y Rifampicina-Sulfonas.

Se comenta la necesidad de una inmunoterapia para recuperar el déficit de inmunidad celular ante el bacilo, única forma de evitar las recidivas y resistencias medicamentosas.

RÉSUMÉ

On expose l'importance de la polychimiothérapie dans la lèpre multibacillaire (LL et LD) autant chez les malades vierges de traitement que dans ceux diagnostiqués et traités avec monothérapie et plus encore chez ceux offrant résistance.

On choisit comme drogues de première ligne, les Sulfones, Clofazimine et Rifampicine, et en seconde ligne, la Protionamide-Etionamide.

On présente les schémas thérapeutiques avec deux et trois drogues associées et l'importance de continuer, au moins avec une drogue indéfiniment en insistant sur les avantages de l'association Clofazimine-Sulfones et Rifampicine-Sulfones.

Rifampicine-Sulfones.

On commente la nécessité d'une immunothérapie pour récupérer le déficit d'immunité cellulaire devant le bacille, unique forme d'éviter des récurrences et résistance aux médicaments.

SUMMARY

The importance of polichemotherapy in multibacilar leprosy (LL and LD) in patients without any previous therapy as in those diagnosed and under monotherapy most of all in the resistance patients is presented.

Sulphones, Clofazimine and Rifampicine are selected as first rate drugs and Protionamide-Etionamide as second rate drugs.

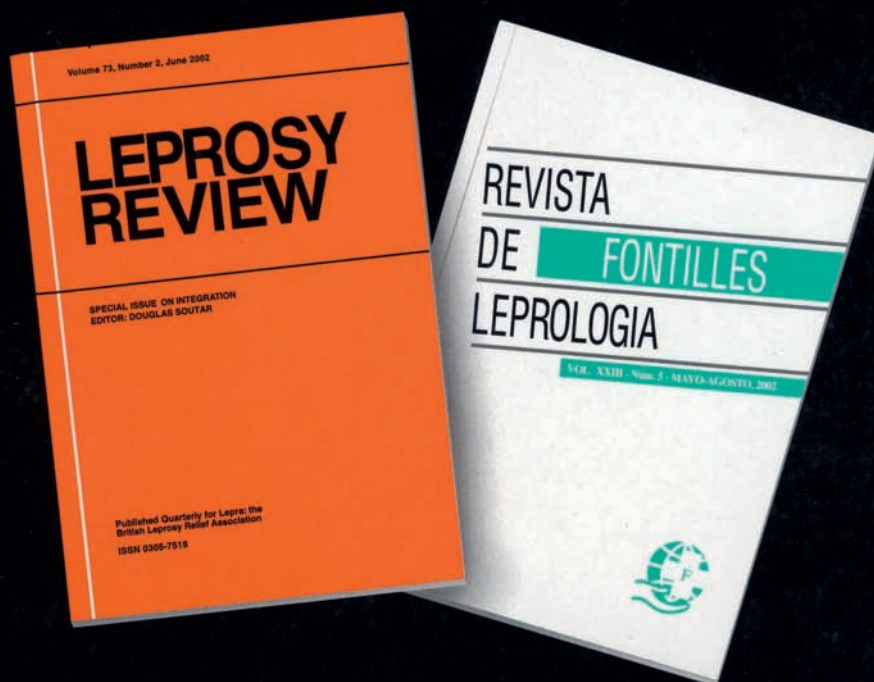
The therapy plans with the association of two and three drugs and the convenience of continuing indefinitely with at least one of the drugs are presented insisting on the advantages of the Clofazimine-Sulfones and Rifampicine-Sulfones associations.

The necessity of immunotherapy for recovery of cellular immunity against the bacillus, as the only form of preventing relapses and drug resistance.

SPECIAL ISSUE
16TH INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS

NUMERO ESPECIAL
16° CONGRESSO DE HANSENIASE

NÚMERO ESPECIAL
16° CONGRESO INTERNACIONAL DE LEPROA



SALVADOR BAHIA BRAZIL AUGUST 2002

18º CONGRESO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA

Durante los días 16,17, 18 y 19 de septiembre de 2013, Bruselas acogió el 18º Congreso Internacional de Leprología. Bajo el lema *Hidden Challenges* (Desafíos ocultos), necesarios para dar un paso más en el control de la lepra, más de 800 profesionales de diferentes disciplinas se reunieron con el fin de poner en común conocimientos, avances, problemas y retos con respecto a esta enfermedad y las condiciones en que viven las personas que la sufren aún hoy, ya iniciado el siglo XXI.

Bien es sabido que la lepra es una de las enfermedades más antiguas. Durante siglos, desde que se describen los primeros enfermos hasta casi finales del siglo XIX, cuando Gerhard Henrik Armauer Hansen descubre el *M. leprae* como bacilo causante de la misma en el año 1873, muy pocos fueron los conocimientos que se tenía de la enfermedad, y gran parte de ellos resultaron después ser erróneos. Tras este primer hito, una vez conocido el agente causal apremiaba encontrar el tratamiento de la enfermedad y las fuentes y/o mecanismos de contagio. Ambas medidas ayudarían a aliviar el sufrimiento de miles de enfermos repartidos por todo el mundo, y a poder realizar un control de la epidemia, de modo que la enfermedad fuese progresivamente disminuyendo hasta llegar incluso a su erradicación.

Tuvo que pasar casi un siglo para que en 1982, la Organización Mundial de la Salud pautara el tratamiento combinado con antibióticos orales para la curación de la lepra, lo cual supuso un antes y un después para la vida de los afectados por lepra. La enfermedad dejó de ser incurable. A día de hoy, cualquier persona que se contagie, sabe que cuenta con herramientas útiles para poder curarse.

Si bien se ha estudiado mucho acerca de los mecanismos de contagio de la enfermedad, uno de los temas que queda pendiente es la razón por la cual la transmisión de la lepra sigue existiendo en la actualidad. Sin lugar a dudas, la fotografía global de la lepra hoy en día difiere significativamente de hace 30 años. La extensa utilización de la multiterapia ha conseguido importantes cambios en las características epidemiológicas de la enfermedad. Sin embargo, en las revisiones realizadas durante estos días, comprobamos que la lepra sigue presente de manera importante en algunos de los países más pobres del mundo, lo cual nos hace pensar que la transmisión de la lepra sigue activa.

Durante los cuatro días que ha durado el congreso, se han compartido experiencias sobre diversos aspectos de la enfermedad de Hansen, tales como: genética, inmunología, microbiología, epidemiología, estudios sobre nuevas terapéuticas, programas de rehabilitación física y social, entre otros.

En una de las sesiones plenarias, titulada "*Leprosy in a changing context*", (La lepra en un contexto de cambio), se enfatizó la importancia de contextualizar la lepra y relacionarla con el resto de enfermedades desatendidas, como ha recomendado la OMS, recientemente.



Durante la segunda sesión plenaria, se abordó uno de los temas más vigentes y quizás más novedoso en los últimos años con respecto a la enfermedad de la lepra. *“Improving quality of life”* (Mejora de la calidad de vida) vino a reseñar la importancia del respeto a los derechos humanos no solamente para las propias personas afectadas por lepra sino también para sus familiares. Durante diversas sesiones posteriores, los testimonios de personas afectadas por la enfermedad fueron expuestos detalladamente, dando a conocer de qué modo el estigma les había provocado más daño que la misma dolencia física, así como también se habló de los nuevos programas de rehabilitación social y comunitaria que se están implementando por parte de diversos agentes en diferentes lugares del mundo.

La tercera sesión plenaria abordó el tema de la reducción de la transmisión. Asunto que, como ya se ha comentado anteriormente, fue en gran parte el eje transversal del congreso. Se explicaron los avances genéticos de la enfermedad, las nuevas herramientas para el diagnóstico precoz y la posibilidad de emplear medicación como profilaxis de la lepra; medida todavía no pautada por la OMS, pero sobre la cual se están realizando proyectos piloto en diferentes partes del mundo, con el fin de comprobar su eficacia.

Tras estas tres sesiones plenarias, las jornadas se dividieron en un total de 48 sesiones, en cada una las cuales se exponían 5 o 6 presentaciones orales, tratando diferentes tópicos relacionados con la enfermedad: clínica, detección y tratamiento, biología molecular, formación en lepra, daño neural y discapacidad, calzado ortopédico, historia de la lepra, control de la lepra, etc.

Fontilles presentó la conferencia *“Coinfección Leishmania-lepra en Choluteca (Honduras) y Chinandega (Nicaragua)”*, en el marco de una de las sesiones dedicada



a “Lepra y otras enfermedades desatendidas”, y con la cual, la Dra. Lucrecia Acosta consiguió el reconocimiento a la mejor comunicación oral de investigadores jóvenes.

Junto a estas presentaciones orales, casi medio millar de e-pósters fueron presentados durante las pausas entre las ponencias. Fontilles participó con cuatro e-pósters: “El papel del Sanatorio de Fontilles desde su inauguración en 1909 hasta el uso de la primera droga útil para la enfermedad (Promín, 1945)”, “El control de la lepra en los pueblos cercanos al Sanatorio de Fontilles antes de la existencia de tratamiento eficaz”, “La formación en lepra en el Sanatorio de Fontilles”, y “Diagnóstico de *M. leprae* en el Sanatorio de Fontilles”.

Como conclusión a estos intensos días de compartir experiencias y conocimientos, podríamos decir que, aún a pesar de las importantes metas conseguidas en el control de la lepra, siguen existiendo diferentes retos que nos obligan a seguir trabajando: la necesidad de terapias alternativas que consigan acortar las dosis de tratamiento, la implantación generalizada de nuevas herramientas de diagnóstico precoz, la pertinencia del uso de quimioprofilaxis, la implementación de programas de rehabilitación socio-económica que permita a las personas afectadas de lepra llevar una vida totalmente normalizada, son algunos de los aspectos en los que se deberá seguir trabajando hasta conseguir los resultados esperados. Para llevar a cabo todos estos proyectos, se presentó durante el congreso una iniciativa de varias asociaciones de lucha contra la lepra que pretenden apoyar económicamente estudios de investigación sobre lepra relacionados con las temáticas anteriormente señaladas. Durante los próximos cinco años, “Leprosy Research Initiative” destinará 6 millones de euros para que todas aquellas instituciones interesadas en la investigación en lepra puedan llevar a cabo sus proyectos.

Esperemos que en un futuro, durante el 19º Congreso Internacional de Leprología,

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

No
necesita
sello



fontilles
salud  desarrollo

Apartado 112 FD- 46080 Valencia



***Biblioteca Médica del Sanatorio San Fco. de Borja
03791 Fontilles (Alicante)
España***

***Tel. 965 58 33 50
Fax. 965 58 33 76
biblioteca@fontilles.org***

Nombre/ Name

Apellidos/ Surname

Dirección/ Address

.....

Población/ City C.P/ P.O.Box

País/ Country

e.mail: Teléfono/ Phone

N.I.F/ Passport number

- Suscripción anual a la Revista Leprología*
- España 30 €/año Extranjero vía ordinaria 42 €/año
- vía aérea 60 €/año
- Solicitud del n.º atrasado*
- España 8 € Extranjero 16 €

Forma de Pago

- Contrareembolso
- Cheque bancario a nombre de Fontilles
- Transferencia bancaria

SABADELLCAM

Cuenta: 0081-1052-29-0001001208

IBAN / BIC: ES42 0081 1052 2900 0100 1208 / BSAB ESBB

fecha y firma