



Enfermedad de Hansen en el Perú

Disease of Hansen in Peru

Gerardo Jiménez-Luna*

RESUMEN

Estudiar la Enfermedad de HANSEN (lepra), es referirnos a una enfermedad milenaria y que aun con el tiempo transcurrido sigue, siendo un álgido problema de salud para muchas regiones del mundo y obviamente una condición dolorosa para la persona que lo sufre.

En el Perú, si bien las estadísticas nos sitúan como un país "libre de lepra", esto es muy relativo, pues tenemos zonas de la selva peruana donde muchas personas aún viven la penosa carga de sufrirla; y más penoso aun, por el grado de estigmatización que se genera aún en nuestros días en torno a esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Hansen, lepra,

Dermatol Peru 2018; 28 (4): 208-219

ABSTRACT

Study the Hansen's disease (leprosy) is referring to an ancient disease and that even with the elapsed time, remains a crucial problem of health for many regions of the world and obviously one painful condition for the person undergoing it. In Peru, although the statistics put us as a country "free of leprosy", this is very relative, as we have areas of the Peruvian jungle, where many people still live the painful burden of diabetes; and more painful still, by the degree of stigmatization generated even in our days around this disease.

KEY WORDS: Hansen's disease, leprosy.

INTRODUCCIÓN

Estudiar la Enfermedad de HANSEN (lepra), es referirnos a una enfermedad milenaria y que aun con el tiempo transcurrido sigue, siendo un álgido problema de salud para muchas regiones del mundo y obviamente una condición dolorosa para la persona que lo sufre.

En el Perú, si bien las estadísticas nos sitúan como un país "libre de lepra", esto es muy relativo, pues tenemos zonas de la selva peruana donde muchas personas aún viven la penosa carga de sufrirla; y más penoso aun, por el grado de estigmatización que se genera aún en nuestros días en torno a esta enfermedad.

DEFINICIÓN:

La enfermedad de HANSEN es un proceso infecto contagioso causado por el *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen); de curso crónico y que puede presentar distintas variantes clínicas en razón de la capacidad de la respuesta inmune del huésped. Esta enfermedad, que si bien afecta predominantemente a piel y nervios; no es menos cierto que repercute en muchos órganos como huesos, ojos, mucosas,

* Especialista en Dermatología e infectología. Médico Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital. Regional Docente "Las Mercedes" de Chiclayo.

etc. Además, dado las deformidades y secuelas que puede acarrear, va a ser determinante en la autoestima y en las relaciones interpersonales del paciente.

EPIDEMIOLOGÍA

La Lepra es una patología muy antigua, tan es así, que aun siglos antes de Cristo ya se tienen referencias de pacientes con cuadros clínicos compatibles con la patología que hoy conocemos como la “Enfermedad de Hansen”.

Así la evidencia más antigua se remonta a 500 aC. En la China se describe una enfermedad cuyo cuadro clínico, muestra características similares al que presentan los pacientes con Lepra, a la que denominaban como “FENG”. Otra evidencia se presenta en civilización de la India en el 300aC; A este cuadro clínico se denominaba como “KUSHTA”. También la civilización egipcia nos ha dejado evidencias de esta enfermedad en papiros que describen enfermedades compatibles con Lepra y algunas momias egipcias muestran hallazgos de secuelas de esta enfermedad.

También es conocido por todos que en los textos religiosos como el antiguo testamento consideran a la Lepra como un castigo divino y a los pacientes que padecen esta enfermedad los consideran impuros. En estos escritos religiosos se le denomina “ZARAHAT”.

También es verdad que en el pasado, muchas otras dermatosis pudieran ser agrupadas con esta denominación, como podría ser el caso de la sífilis, leishmaniasis, tuberculosis, etc.

En épocas pasadas, las enfermedades y entre ellas la Lepra se expandieron hacia otros horizontes como consecuencia de peregrinaciones religiosas, guerras y afanes expansionistas de las civilizaciones más desarrolladas.

La primera denominación de esta enfermedad como LEpra, lo encontramos en la antigua Grecia; denominación que ha persistido por siglos y que actualmente se pretende reemplazar por “Enfermedad de Hansen”; con el propósito de atenuar el carácter estigmatizante que conlleva la palabra lepra.

Lo que queda en claro, es que en América y particularmente en el Perú, no hay evidencia de Lepra antes de la llegada de los conquistadores; la Lepra fue introducida al Perú luego de la conquista por los españoles, en los primeros años y posteriormente por la inmigración de esclavos.

Según referencia del Maestro de la Medicina Dr. PESCE; hay evidencias e indicios suficientes de la existencia de muchas enfermedades en la etapa precolombina en el Perú, entre ellas por ejemplo: tífus exantemático , verruga

peruana, leishmaniasis, sífilis, tuberculosis etc, Evidencias que se encuentran en las crónicas y relatos de la época colonial o muestras iconográficas en cerámicos y huacos retratos antropomórficos de los periodos pre-inca e inca; pero no hay un hallazgo sólido que sugiera la presencia del lepra antes de la llegada de los conquistadores; más aún los más destacados cronistas de la época, como Guamán Poma de Ayala y Garcilaso Inca de la Vega, no han proporcionado ningún dato relacionado a esta enfermedad tan típica y llamativa.

Si bien no hay evidencia de la presencia del Lepra en la etapa precolombina ; si es verdad que desde tempranas épocas post conquista ya se tienen datos fidedignos de la presencia de esta enfermedad en el Perú, es así que en 1550, el español Antonio Sánchez , hijo de un enfermo de lepra llegado de España, funda el Hospital y Capilla San Lázaro, en el barrio de pescadores en el Rímac – Lima y Villalobos en 1563 funda otro lazareto en la Ciudad de Cuzco y para mayor evidencia de la influencia Española, estos lazaretos se construyeron a semejanza del ya existente Lazareto de San Lázaro de Sevilla.

Según las investigaciones de los Doctores Pecse y Hugo de León, todo parece indicar que los primeros afectados del Lepra llegaron al Perú procedentes de Ecuador y que por otro lado en la Selva Peruana, la introducción se dió en el siglo XX por la vía fluvial amazónica y procedente del Brasil, como consecuencia de inmigración hacia la selva baja tanto de peruanos como de brasileros en un número estimado en miles, con motivo del auge del caucho. Es así que desde esa época y hasta la actualidad los departamentos más afectados por la Lepra son los de Loreto, Ucayali y San Martín y para mayor evidencia del problema de la Lepra a inicios del Siglo XX ,en la Selva Peruana, queda constancia que entre 1906 y 1907 se construyó un asilo de emergencia para leproso en la Isla Padre frente a la ciudad de Iquitos y en 1925 se dispone la creación del Leprosorio de San Pablo, en los márgenes del río Amazonas cerca de la frontera con Brasil.

Actualmente en el Perú la Lepra es considerada una enfermedad de baja prevalencia y con áreas de baja endemicidad en los departamentos de Loreto, Ucayali, Amazonas, San Martín y Huánuco.(Tabla: 1, 2 y 3)

En el contexto Americano, Brazil es el país de más alta prevalencia, seguido de Guyana , Paraguay y Surinam, (Figura 1), (tabla 4)

Según las estadísticas oficiales, el Perú mantiene tasas de prevalencia menores de uno por 10 mil habitantes en los últimos años y esto es, en parte, gracias a la aplicación



Figura N° 1. Países considerados con alta endemicidad para lepra, 2000-2010.

de la poliquimioterapia. Pero por otro lado hay que hacer hincapié que también es verdad que se mantienen tasas de captación por debajo del 50% llegando incluso al 10% en determinadas zonas, lo que hace presuponer que los resultados estadísticos, no necesariamente refleja la realidad existente pues estaría subestimada.

Y la búsqueda de casos en los últimos años no ha sido adecuada, entre otras razones, porque la geografía del Perú es muy diversa y muchas veces agreste y en algunas áreas es de muy difícil acceso, lo que dificulta la llegada de las acciones sanitarias y por otro lado, dificulta que la población tenga acceso a los establecimientos de salud.

Debemos reconocer también, que es evidente, que cada vez se da menos énfasis en la enseñanza de esta patología, por considerarla casi en extinción, visión que se acentúa en áreas de la costa, donde por obvias razones muy pocos casos de enfermedad de Hansen se pueden observar; esto

Tabla 2. Perú. Situación de la lepra a nivel nacional 2011 - 2012.

	2011	2012
▲ Prevalencia Nacional x 10,000	0,01	0,01
▲ Prevalencia de las Regiones Endémicas x 10,000	0,11	0,11
▲ Número de casos nuevos	31	32
▲ Casos nuevos Multibacilares	93%	96,8%
▲ Casos nuevos con discapacidad grado 2	12%	9,3%
▲ Casos nuevos en menores de 15 años	03%	0%
▲ Tasa de detección (x 100.000 habitantes) Nacional	0,10	0,10
▲ Tasa de detección (x 100.000 habitantes) Regiones Endémicas	0,88	1,18
▲ Recaídas	4	1

hace que los estudiantes y profesionales de salud en muchos casos no tengan la experticia adecuada para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas se presentan preferentemente a nivel de piel y nervios periféricos, pero las complicaciones que determina, suelen ocasionar afectación de múltiples órganos y muchas veces causan deformidades, que en ocasiones pueden ser incapacitante; sobre todo las secundarias a neuropatía.

Esta enfermedad, en etapas temprana de la vida afecta a por igual a ambos sexos y se tiene referencia de casos en niños, aún menores de 5 años; luego de la adolescencia, y más aún en la edad adulta, las estadísticas muestran un predominio de afectación en el sexo masculino.

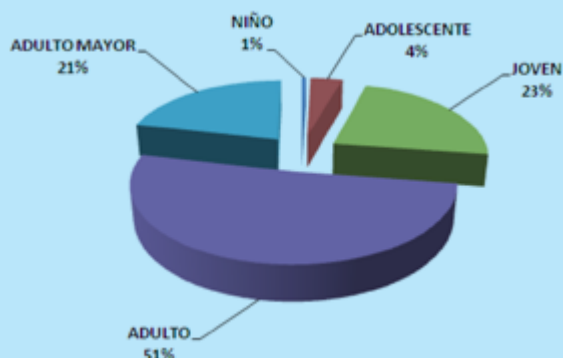
En la piel la manifestación más tempranas de la enfermedad, puede ocasionar lesiones maculosas hipocrómicas, o en estadios tempranos, maculas eritematosas como le-

Tabla 1. Perú: Incidencia anual de lepra 2000 - 2012.

Regiones	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
▲ Loreto	36	11	35	34	6	2	19	12	7	15	22	17	17	233
▲ Ucayali	14	21	26	25	10	8	13	22	28	9	14	7	8	205
▲ Amazonas	0	5	1	1	7	9	10	1	2	2	1	2	2	43
▲ San Martín	0	0	0	0	5	5	0	1	0	0	9	5	5	30
▲ Huanuco	1	1	0	0	1	2	1	0	0	1	1	0	0	8
▲ Jaen	0	0	0	0	2	0	2	0	1	0	0	0	0	5
▲ Ayacucho	0	0	0	0		0	0	0	0	2	0	0	0	2
Total	51	38	62	60	31	26	45	36	38	29	47	31	32	

Tabla 3. Perú. Casos de lepra por etapas de la vida, años 2007 - 2011.

Etapas de vida	Años					Total general	
	2007	2008	2009	2010	2011	N°	%
▲ 01d-11a	8	2	6	1	1	18	2.58%
▲ 12a-17a	7	4	12	6	8	37	5.30%
▲ 18a-29a	24	17	33	24	46	144	20.63%
▲ 30a-59a	56	49	69	63	103	340	48.71%
▲ 60a >	18	28	51	19	43	159	22.78%
Total general	113	100	171	113	201	698	100.00%



sión inicial, que puede evolucionar a pápulas o placas hipocrómicas que finalmente se tornan en áreas atróficas.

El síntoma cardinal de las alteraciones neurológicas, está dado por hipoestesia y anestesia; y en ocasiones puede presentar hiperalgesia, que suele ocurrir en fases iniciales o ante eventos reactivos.

Los nervios superficiales accesibles a la palpación como son: Tibial posterior, cubital, radial, suelen encontrarse engrosados y se puede despertar dolor ante la palpación.

A nivel ocular, la afectación va a causar ectropión, entropión y en fases tardías lagofthalmos, que va a causar dificultad para la oclusión ocular y como consecuencia vamos a observar queratitis, iritis, iridociclitis y en casos extremos, puede causar ceguera.

En razón de la diversidad de formas y grados de afectación de órganos por la enfermedad de Hansen, han surgido, con el tiempo, diversas clasificaciones; de ellas, la más usada en la actualidad, es la propuesta por Ridley y Jopling, en el año 1968. Esta clasificación se basa en las manifestaciones clínicas como consecuencia del estado inmunológico del paciente, la clasifican en 2 formas polares:

- ▲ Lepra lepromatosa (LL)
- ▲ Lepra tuberculoide (LT)

Tabla 4. Prevalencia y Detección de Lepra en América.

	Prevalencia por 10 000 habitantes			Casos detectados por 100 000 habitantes		
	2000	2005	2010	1999	2004	2009
Bolivia	0.1	0.1	-	0.9	1.1	1.4
México	0.2	0.1	0	0.1	0.3	0.1
Paraguay	1.2	1.1	0.5	6.7	8.2	6.3
Ecuador	0.2	0.1	0.1	0.6	1.1	0.6
Cuba	0.5	0.2	0.2	3	1.9	2.3
Brazil	4.3	1.7	1.9	25.9	26.9	19.2
Argentina	0.5	0.2	0.2	1.3	1	0.8
República Dominicana	0.4	0.4	0.3	2.7	2.2	1.7
Venezuela	0.6	0.5	0.6	3.3	2.6	2
Colombia	0.8	0.3	0.2	1.7	1.2	1
Surinam	2.3	0.7	0.5	14.6	10.8	7.2
Costa Rica	0.4	0	0.1	0.4	0.2	0.2
Perú	0.1	-	0	0.3	-	0.1
Antillas Holandesas	-	-	0	-	-	0
Antigua y Barbuda	-	-	0	-	-	0
Bahamas	-	-	0	-	-	0
Barbados	-	-	0	-	-	0
Belize	-	-	0	-	-	0
Islas Vírgenes Británicas	-	-	0	-	-	0
Chile	-	0	0	-	0	0
Dominica	-	-	0.1	-	-	1.4
El Salvador	-	0.1	0	-	0.1	0.1
Granada	-	-	0.2	-	-	0
Guatemala	-	0	0	-	0	0
Guyana	-	1.3	0.8	-	4.9	3.8
Honduras	-	0	0	-	0	0
Jamaica	-	0.1	0	-	0.3	0.3
Montserrat	-	-	0	-	-	0
Nicaragua	-	-	0	-	-	0.1
Panamá	-	0	0	-	0.1	0
San Cristóbal	-	-	0	-	-	0
Santa Lucía	-	0.9	0.3	-	8.2	4.6
San Vicente de las Granadinas	-	-	0	-	-	0
Trinidad y Tobago	-	0.4	0.3	-	1.8	1.9
Uruguay	-	-	0	-	-	0.2
USA	-	0	0	-	0	0

Un estadio intermedio llamado Lepra dimorfa (Borderline), la misma que se subdivide en borderline lepromatosa y borderline tuberculoide, según si las manifestaciones se acercan hacia una u otra forma de los estadios polares.

Existe también un estadio inicial de la enfermedad, llamada indeterminada, que es una condición inestable, que puede evolucionar a las formas polares o puede curarse totalmente si se diagnostica y se proporciona tratamiento oportuno.

En 1998 la OMS, a través de un comité de expertos, determinó que la baciloscopia no era esencial para establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento y por lo tanto para fines prácticos y operacionales, clasifica la lepra en:

- ▲ Lepra paucibacilar
- ▲ Lepra multibacilar

En los casos paucibacilares, se encuentra 5 o menos lesiones cutáneas, con afectación de la sensibilidad y en los casos multibacilares, 6 o más lesiones cutáneas. Con estas consideraciones la OMS considera suficiente para iniciar tratamiento multidroga.

El motivo de consulta de un paciente con enfermedad de Hansen, puede ser por dermatosis focalizadas o diseminadas y en muchos casos, la consulta se da por parestias, parestesias o manifestaciones sistémicas como fiebre y pérdida de peso.

▲ **Lepra lepromatosa:** Es un estadio clínico dinámico, con afectación sistémica y altamente infectante; se caracteriza por presentar pápulas y nódulos que muchas veces confluyen y forman placas con marcada infiltración difusa de la piel, que se manifiesta con la “facies leonina”; las lesiones suelen ser bilaterales y simétricas, así puede haber presentación de nódulos en pabellón auricular en forma bilateral. Suele haber gran afectación nerviosa e incapacidad y por la afectación de anexos cutáneos va a presentar caídas de cejas (Madarosis). Las zonas de piel afectada, igualmente van a tener disminución de la pilosidad.

Un órgano afectado frecuentemente es el testículo, por tanto es frecuente la orquitis aguda y como secuela la atrofia

- ▲ **Lepra tuberculoide:** es un estadio estable, rara vez contagiante y en ocasiones autolimitada, el estudio bacteriológico es negativo y clínicamente se observan escasas máculas hipopigmentadas e hipoestesia en la zona de piel afectada, estas máculas tiene bordes bien delimitados, si bien al inicio pueden ser eritematosas, luego se tornan blanquecinas con bordes elevados y centro atrófico. Se asocian a marcada anhidrosis y caída de pelo en la zona afectada, se presenta en sujetos con buena respuesta inmune, lo que determina un escaso número de lesiones, lo que también explica los casos de resolución espontánea.
- ▲ **Lepra dimorfa:** Se presenta en la mayoría de casos, como procesos agudos o subagudos y son los casos más inestables, ya que pueden evolucionar hacia las formas polares y cuando esto ocurre, en la mayoría de casos, lo hace hacia las formas de lepra lepromatosa. Se

manifiesta por placas eritematosas escasas de formas circulares o anulares, con bordes externos mal definidos y bordes internos bien definidos. La evolución de estas placas es hacia la atrofia con pérdida de anexos cutáneos.

El sistema nervioso periférico, también es grandemente afectado en estas formas inestables y entre los nervios más afectados están: el tibial posterior, cubital, mediano, peroneo lateral y la afectación se da con marcada reacción perineural, que se manifiesta con engrosamiento de los nervios afectados, lo que los hace fácilmente palpables a la exploración física y se va a manifestar por dolor y tardíamente por pérdida sensorial y motora.

La afectación de pequeñas fibras nerviosas dérmicas ocasiona hipoestesia, anestesia, anhidrosis y pérdida de sensibilidad térmica. La afectación músculo-esquelética se da en casi el 100% de casos en mayor o menor grado, ya que debido a la hipoestesia o anestesia, se van a provocar úlceras, deformidades, fracturas, etc; y la osteoporosis es una condición casi inevitable.

Diagnóstico:

La OMS, en 1998, a sugerencia de un comité de expertos, establece 3 ítems cardinales para el diagnóstico de lepra.

- ▲ Lesiones dermatológicas, hipopigmentadas o eritematosas, con pérdida de la sensibilidad.
- ▲ Engrosamiento de los nervios periféricos.
- ▲ Baciloscopia positiva en el frotis o baciloscopia positiva en la biopsia.

El examen clínico debe ser exhaustivo, buscando lesiones sugestivas de lepra y evaluando la sensibilidad de las mismas, teniendo en cuenta que es la sensibilidad térmica, la



Figura N° 2. Paciente varón con cuadro de Lepra indeterminada: Mácula hipocrómica única, con borde bien delimitado.



Figura N° 3. Paciente con múltiples máculas hipocrómicas e hipoestésicas: Lepra Dimorfa.

primera en alterarse en estadios tempranos; y la evaluación neurológica, además de la sensibilidad, se debe realizar la palpación minuciosa de los nervios periféricos en busca de engrosamiento y/o sensibilidad, evaluando en forma comparativa las extremidades.

La baciloscopia se investiga en muestras obtenidas de la mucosa nasal, lóbulo de la oreja y cada una de las lesiones evidentes de la piel, para lo cual se hace una incisión con el bisturí y se obtiene una muestra de linfa, la que se extiende inmediatamente en el portaobjetos y luego se colorea con la tinción de Zhiel Nielsen, que permite visualizar las micobacterias en forma de bastones ácido-alcohol resistentes.



Figura N° 4. Paciente con múltiples placas eritematosas, algunas de bordes bien limitados, otras difusas: Lepra Borderline Lepromatosa.



Figura N° 5. Atrofia de músculos interóseos. Destrucción parcial de dedos, posiciones viciosas en flexión: Lepra Tuberculoide.

Histopatología:

El estudio histopatológico se realiza a través de la biopsia de piel, obteniendo una muestra de la zona de piel afectada mediante un losange o por sacabocado, tratando de llegar hasta tejido profundo para poder observar afectación de dermis profunda. La muestra se tiñe con hematoxilina-eosina, Zhiel Nielsen y con la técnica de Fite Faraco.

En los casos de lepra tuberculoide, es de esperar ausencia de bacilos, pero orienta al diagnóstico, la presencia



Figura N° 6. Atrofia de músculos palmares, mano simiana con marcada resorción ósea y pérdida de falanges distales. Secuela de Lepra tuberculoide.



Figura N° 7. Infiltración difusa de la cara (Facies Leonina), Madarosis, queratitis: Lepra Lepromatosa.

de granulomas tuberculoides con células gigantes tipo Langhans y que característicamente presentan afectación neural.

En la lepra lepromatosa, se va a encontrar células de Virchow, que son histiocitos vacuolados con bacilos en su interior y se puede observar bacilos en globias (agrupadas), además se observa epidermis atrófica y es frecuente observar la banda de UNNA, que es un espacio en la dermis superficial que se encuentra libre de infiltrado, tomando un aspecto normal, y en la dermis profunda, el infiltrado destruye los anexos.



Figura N° 9. Mal perforante plantar, como secuela de afectación neurológica.

En los casos dimorfos, que tienden a la polaridad lepromatosa, histológicamente se observa infiltrado inflamatorio con células de Virchow repletas de bacilos y ausencia de anexos.

En los casos indeterminados, en la dermis se encuentra un infiltrado crónico inespecífico.

Pruebas serológicas:

Un elemento útil es la determinación de anticuerpos contra el antígeno glicolípido fenólico 1 (PGL-1) que presenta positividad en los casos bacilíferos, lo que



Figura N° 8. Nódulos en pabellón auricular, con gran presencia de bacilos al frotis: Lepra Lepromatosa.



Figura N° 10. Pérdida casi total de dedos del pie, más afectación difusa de partes blandas y huesos del pie, como secuela tardía.



Figura N° 11. Múltiples nódulos eritematosos, asociado a malestar general, sensación de alza térmica y limitación funcional de extremidades: Eritema nodoso leprótico.

significa que su negatividad no descarta el diagnóstico de lepra.

La reacción en cadena de polimerasa (PCR), es un examen altamente específico y sensible, aún en casos con baja positividad bacilos cópica, pero lamentablemente no es una prueba de uso rutinario, lo que lo hace muy costoso y limitado para el uso clínico.



Figura N° 12. Múltiples cicatrices residuales, como secuela resolutive del fenómeno de lucio.

Inmunología:

El *Mycobacterium leprae*, es un bacilo ácido-alcohol resistente (figuras 13 y 14), intracelular obligado, que se caracteriza por un marcado Trofismo hacia las células del sistema retículo endotelial y del sistema nervioso periférico, afectando principalmente a las células de schwann. Taxonómicamente se clasifica en el orden actinomicetalis, familia mycobacteriaceae, la estructura molecular del bacilo, principalmente la capsula y la pared celular tienen componentes que le confiere características especiales que explican el daño que producen.

La capsula contiene una gran cantidad de lípidos, de ellos los más importantes son el dimiocerosato de tiocerol y el glucolípido fenólico-1, este último, va a generar una marcada respuesta humoral mediada por IgM, que es detectable y constituye una prueba de ayuda diagnóstica. Otro componente importante de la pared celular es el lipoarabinomano, que es un antígeno para el macrófago.

La preferencia del *Mycobacterium leprae* por las células de schwann, está determinada por la unión del bacilo al dominio G de la cadena alfa 2 de la laminina 2, el que es un componente exclusivo de la lámina basal de los nervios periféricos, esto explica su afectación por este *Mycobacterium*, ya que al ingresar, el bacilo, se replica lentamente y luego es reconocido por las células T que genera una reacción inflamatoria ante la presencia de este antígeno.

La presentación de la enfermedad y las variantes clínicas que presenta, estaría determinada por susceptibilidad genética asociado al cromosoma 10p13. También se ha visto relación con genes del complejo de histocompatibilidad mayor

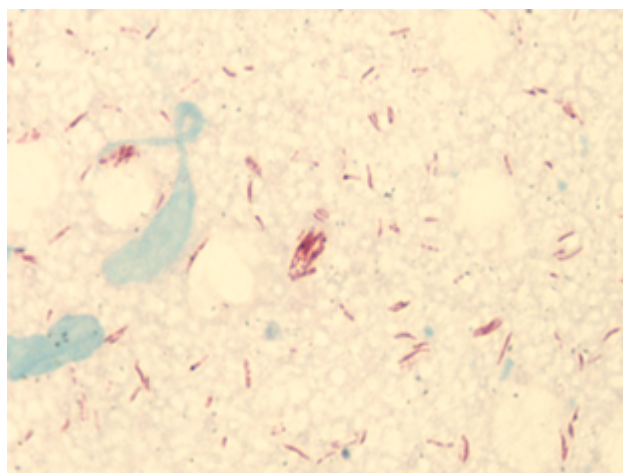


Figura N° 13. Bacilos ácido-alcohol resistentes en tinción de Zhiel Nielsen, la mayoría aislados y otros agrupados, formando globias.

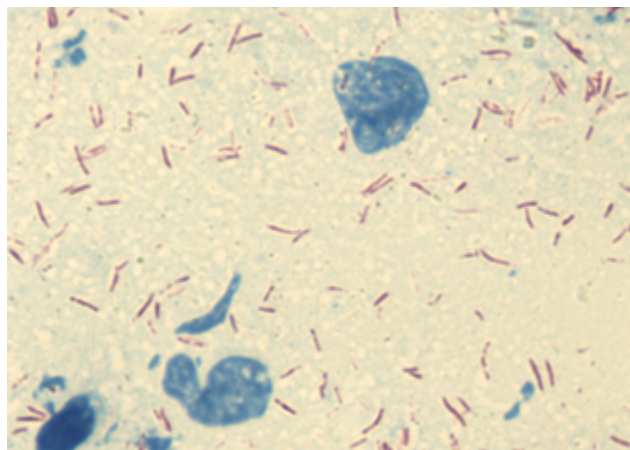


Figura N° 14. Bacilos ácido-alcohol resistentes en tinción de Zhiel Nieelsen aislados e íntegros, antes del tratamiento.

HLA. Así los HLA DR2 y HLA DR3, son susceptibles a desarrollar lepra tuberculoide, en tanto que los HLA DQ1, son susceptibles a desarrollar la lepra lepromatosa.

La inmunohistoquímica en biopsia de piel permite observar principalmente IL4 y 10.

Todo esto abre un campo amplio para investigar sobre todo en las formas inestables de la lepra borderline.

TRATAMIENTO

Históricamente la Lepra era considerada una enfermedad estigmatizante, asociado a exclusión social y confinado a colonias leprosorias; condición que era considerada como único instrumento de control hasta mediados del Siglo XX. El cambio de la perspectiva respecto al manejo de la enfermedad de Hansen ocurre a partir de 1940 con la introducción de la dapsona, como alternativa de tratamiento que podría controlar y curar esta enfermedad. Los éxitos de este esquema terapéutico basado en una sola droga no fueron los esperados sobre todo en pacientes multibacilares.

En 1970 se introduce la rifampicina al arsenal terapéutico, logrando la cura incluso de pacientes multibacilares, posterior a años de tratamiento, pero esto también conlleva a que surgieran casos de resistencia.

En 1981 la OMS recomienda la terapia estándar de Lepra consistente en dos esquemas: (figura 15)

- ▲ Rifampicina más Dapsona por 6 meses para pacientes paucibacilares.
- ▲ Rifampicina más Clofazimina más Dapsona , para pacientes multibacilares , por 24 meses o hasta que los frotices de las lesiones se negativicen.

En 1997 la OMS genera una discutible decisión, recomendando la reducción de la terapia a multibacilares de 24 a 12 meses, decisión que ha sido muy cuestionada y que algunos estados se niegan a introducir.

Con el tratamiento multidroga, propiciado por la OMS, y luego de dos décadas de aplicación se han obtenido significativos progresos en la lucha contra esta enfermedad; es así que en 1991 en la 44 Asamblea de la OMS, se traza como meta el reto de eliminar la Lepra para el año 2000, considerando para esto una reducción en la prevalencia a menos de 1 por 10 mil.

Sin embargo la Lepra aún permanece como un problema de salud pública en muchas partes del mundo por su alta incidencia y riesgo de transmisión.

Las drogas básicas incluidas en el esquema multidroga son: Dapsona, Rifampicina y Clofazimina.

Estas drogas individualmente ya demostraron su eficacia contra el bacilo de Hansen, pero también es verdad que se han observado casos de resistencia del bacilo con el uso individual de estas drogas; esta es la razón por la que la OMS instituye el esquema multidroga desde 1981 con el objetivo de disminuir estos riesgos:

Dapsona. Esta droga ha sido ampliamente usada desde de la década de 1940 y ha demostrado buena tolerabilidad a las dosis recomendadas para el tratamiento de la lepra; esta dosis es de 100 miligramos diarios y le confiere acciones bactericidas contra el *Mycobacterium leprae*. Aun ante reacciones inmunológicas no se debe reducir la dosis menos aun retirar la droga. Los casos de resistencia a dapsona se han reportado en áreas donde se usó esta droga como monoterapia y por largos periodos.

Tiene efectos adversos que en ocasiones puede limitar su uso; entre estos efectos adversos se describe un síndrome de hipersensibilidad a la dapsona que es idiosincrático. Otro efecto que pueda limitar el uso es la metahemoglobinemia, agranulocitosis; y se han reportado casos de anemia hemolítica severa, sobre todo en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfatodeshidrogenasa (G6PD); por tanto a todo paciente se le debe realizar un dosaje de G6PD antes de iniciar el tratamiento con esta droga.

Rifampicina. esta droga es fundamental en el esquema, ya que es la de mayor poder bactericida, estimándose en 99.99% de bacilos muertos en tres meses de tratamiento. La dosis estándar es de 600 miligramos diarios.

El mecanismo de acción es por ligazón al DNA dependiente del complejo RNA polimerasa, limitando su transcripción; el sitio específico de acción es la subunidad beta de la RNA polimerasa.

Con la Rifampicina se reporta bajos índices de toxicidad y la presentación de efectos adversos está directamente relacionada a la dosis y al intervalo entre dosis; sin embargo se reportan casos ocasionales de falla renal, depresión de medula ósea y reporte de hepatitis medicamentosa.

Clofazimina. Respecto a esta droga antiinflamatoria, aún se tienen pocas luces sobre su mecanismo de acción; su efecto bactericida se hace evidente cuando se usa conjuntamente con dapsona y con esta asociación se alcanzan índices de acción bactericida del orden de 99.99% en tres meses de uso.

Es una droga bien tolerada a dosis estándar de 50 miligramos diarios, pero aun así hay efectos adversos relativamente tolerables. Entre estos efectos adversos, lo más común es la hiperpigmentación cutánea, que es más notoria en las zonas de piel afectadas por la enfermedad. Esta hiperpigmentación se resuelve luego de 1 a 2 años de suspendida la droga. Se reportan también efectos fototóxicos que en casos severos pueden determinar presentación de eritemas dolorosos y formación de ampollas.

En ocasiones se recomienda dosis altas de clofazimina como 300 miligramos por día, para tratamiento de reacciones

leprogenas, en estas circunstancias si son frecuentes los efectos gastrolesivos.

Drogas alternativas a este esquema básico recomendado por la OMS son: minociclina, ofloxacina, levofloxacina, claritromicina y moxifloxacina.

Las evidencias de eficacia con estas nuevas drogas solas o en combinación son muy pocas las que tenemos en la actualidad. Hay trabajos multicéntricos usando: rifampicina 600 más ofloxacina 900 miligramos y minociclina 100 miligramos por día, que demuestran éxitos cercanos a los logrados con el régimen propugnado por la OMS.

RESISTENCIA A DROGAS


Felizmente el reporte de casos de resistencia a droga son raros, más aun con el régimen multidroga usado actualmente.

En el año 2010 se tiene un reporte de resistencia a dapsona por mutación; estos casos se presentaron en pacientes con rebrote de la infección.

Actualmente se cuenta con técnicas moleculares para identificar mutaciones asociadas con resistencia a drogas individuales.

Regímenes de PQT

Cada "blister" contiene tratamiento para 4 semanas.



Tratamiento PB adultos:

Una vez por mes: Día 1

- 2 cápsulas de rifampicina (300mg x 2)
- 1 tableta de dapsona (100mg)


Una vez por día: Días 2-28

- 1 tableta de dapsona (100mg)

Tratamiento completo: 6 "blisters".

Paquete de blisters para PB adultos

Es muy importante que los pacientes comprendan cuáles pastillas deben tomar una vez por mes y cuáles cada día.



Tratamiento PB niños (10-14 años):

Una vez por mes: Día 1

- 2 cápsulas de rifampicina (300mg + 150mg)
- 1 tableta de dapsona (50mg)


Una vez por día: Días 2-28

- 1 tableta de dapsona (50mg)

Tratamiento completo: 6 "blisters"

Para niños menores de 10 años, la dosis debe ser ajustada al peso corporal.

Blisters para niños PB



Tratamiento MB adultos:

Una vez por mes: Día 1


- 2 cápsulas de rifampicina (300mg x 2)
- 3 cápsulas de clofazimina (100mg x 3)
- 1 tableta de dapsona (100mg)

Una vez por día: Días 2-28

- 1 cápsula de clofazimina (50mg)
- 1 tableta de dapsona (100mg)

Tratamiento completo: 12 "blisters".

Paquete de blisters para MB adultos



Tratamiento MB niños (10-14 años):

Una vez al mes: Día 1

- 2 cápsulas de rifampicina (300 mg + 150 mg)
- 3 cápsulas de clofazimina (50 mg x 3)
- 1 tableta de dapsona (50 mg)

Una vez por día: Días 2-28

- 1 cápsula de clofazimina en días alternos (un día si y otro no) (50 mg)
- 1 tableta de dapsona (50 mg)

Tratamiento completo: 12 "blisters"

Para niños menores de 10 años, la dosis debe ser ajustada de acuerdo al peso corporal.

Blisters para niños MB

Figura N° 15.

El gen *rpoB* del *Mycobacterium leprae* y presente también en otras mycobacterias, se relaciona con presentación de resistencia temprana a la rifampicina. Por otro lado mutaciones en el gen de DIHYDROPTEROATE sintetasa (*folP1*) es predictiva de resistencia a dapsona.

REACCIONES INMUNOLÓGICAS

Las reacciones inmunológicas, son fenómenos inflamatorios sistémicos por mecanismos inmunológicos, como respuesta a los antígenos del *mycobacterium leprae* y sus elementos constitutivos y derivados.

Estas complicaciones pueden ocurrir antes, durante o después del tratamiento.

Reacción tipo 1 (reversa)

Se presenta como manifestación del estado inmunológico inestable y se observa sobre todo en formas clínicas BT, BB, BL; ocurre generalmente con inicio brusco que se manifiesta con malestar general, alza térmica persistente, exacerbación de lesiones recientes y antiguas, con marcado eritema y que en ocasiones evoluciona a erosiones y/o ulceraciones además de dolor local y parestesia marcada; lo llamativo es la afectación neural que determina dolor y limitación funcional de los miembros afectados.

Reacción tipo 2

Ocurre más frecuentemente en la forma clínica polar lepromatosa con presentación de placas y nódulos eritematosos, dolorosos y con gran infiltración que afecta preferentemente la cara y extremidades, asociándose con mialgia, malestar general, alza térmica y linfadenitis generalizada, suele observarse también orquitis, iridociclitis, neuritis y en ocasiones puede afectar víceras internas, manifestándose con hepatomegalia y alteración de enzimas hepáticas.

Este cuadro ocurre sobre todo durante los primeros meses de la terapia multidroga.

En algunos casos puede complicarse con necrosis debido a una angéitis necrotizante llamado fenómeno de Lucio; cuando esto ocurre suele dejar como secuela múltiples lesiones cicatrizales.

TRATAMIENTO DE REACCIONES INMUNOLÓGICAS

Cuando se presentan las complicaciones, sean estas, reacción tipo 1 ó reacción tipo 2 **NO SE DEBE SUSPENDER EL TRATAMIENTO MULTIDROGA** y se debe hacer hincapié al paciente y a la familia que estas

reacciones no son dependientes del medicamento sino del agente causal de la enfermedad.

Las reacciones tipo 1, tienen alto riesgo de afectación neural la misma que puede generar limitación permanente, por lo tanto se requiere tratamiento con urgencia; la opción terapéutica es el uso del prednisona a dosis de 0.5 a 1 miligramo por kilo de peso por día; la misma que se debe mantener hasta que se controlen los síntomas de la reacción; esto generalmente ocurre alrededor de los tres meses y suele durar periodos más prolongados sobre todo en la forma clínica BL. El retiro del corticoide debe realizarse en una forma escalonada y en un tiempo prudencial que evite el riesgo de insuficiencia suprarrenal aguda.

Hay reportes clínicos que sugieren uso de mayores dosis de prednisona y por mayor tiempo con el objeto de disminuir el dolor y limitar las secuelas. Esta posibilidad se debe evaluar considerando los riesgos de la corticoterapia a dosis altas y por tiempos prolongados, más aun en población con alteración inmunitaria y que puede estar en contacto con otros múltiples patógenos.

Como terapia alternativa a la prednisona se plantea el uso de ciclosporina A, pero la respuesta benéfica es marcadamente menor a la obtenida con corticoides y por otro lado el alto costo de esta droga y los potenciales riesgos de efectos secundarios severos lo hacen de uso muy limitado.

Las reacciones tipo 2; ante cuadros de reacción tipo 2 los básico es el tratamiento de soporte y el tratamiento urgente esta en relación al alto riesgo de secuelas neurales permanentes y para esto se indica prednisona de 40 a 60 miligramos por día con inicio temprano y usándose por periodos cortos como dos a tres semanas, pero siempre hay riesgo de recurrencia de esta reacción, por tanto se puede requerir y se puede usar varios cursos cortos de corticoterapia.

En caso de recurrencias crónicas puede ser útil el uso de clofazimina dosis altas como 300 miligramos por día por cuatro semanas para luego volver a las dosis habituales.

Para el cuadro general de la reacción tipo 2 la droga de elección es la talidomida; dada su gran efectividad permite controlar los síntomas en periodos muy cortos y la dosis ha administrar es de 300 a 400 miligramos por día con lo cual se controla la reacción en 48 horas, luego se disminuye la dosis a 100 miligramos por día y se suspende la droga al comprobarse la ausencia de síntomas de la reacción.

Su uso se ve limitado por el conocido alto riesgo de teratogenicidad; por tanto esta proscrito en mujeres en edad gestacional.

Otras opciones terapéuticas alternativas para la reacción tipo 2 son las citoquinas y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-ALFA). Alternativas que se usan sobre todo en reacciones tipo 2 crónicamente recurrente o que no responde a las terapias anteriormente mencionadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Toores E, Vargas F, Atoche C, Arrazola J, Arenas R. Lepra Clasificación y cuadro clínico. *Dermato Rev Mex.* 2012;56(1):47-54
- Terencio J. Consideraciones hitórico-epidemiológicas de la lepra en América. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2006;34(4):179-94.
- Burstein Z. Revisión Histórica del control de la Lepra en el Perú. *Rev Med Exp.* 2001;14(1-2):40-44.
- Fernandes M, Oliveira G. Leprosy frequency in the world, 1999 – 2010. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(Supl.1):3-12.
- PAHO. Lineas de acción para alcanzar las metas y sostener los logros regionales 2012 – 2015. Plan de Acción para Acelerar el logro de la eliminación de la lepra en latino América y el Caribe.
- Scollard D, Stryjewska B. Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis of leprosy [Sede Web]. USA: UpToDate; Jul 12,2013 [Jun 2014; Jul 2014]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-leprosy?source=search_result&search=lepra&selectedTitle=1~68
- Scollard D, Stryjewska B. Treatment and prevention of leprosy [Sede Web]. USA: UpToDate; Sep 20,2012 [Jun 2014; Jul 2014]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-leprosy?source=search_result&search=lepra&selectedTitle=2~68
- Pesce H. Lepra en el Perú Precolombino. *Revista Brasileira de Leprologia.* 1951
- Truman RW, Singh P, Sharma R, et al. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med* 2011; 364:1626
- Global leprosy situation, 2010. *Wkly Epidemiol Rec* 2010; 85:337.
- Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:417.
- Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, et al. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis* 2006; 193:346.
- Montoya D, Modlin RL. Learning from leprosy: insight into the human innate immune response. *Adv Immunol* 2010; 105:1.
- DGE. Boletín Epidemiológico (Lima). Epidemiología de la Lepra en el Perú: retos y perspectivas para la eliminación. Vol. 22 (Semana Epidemiológica 3). 2013.

Correspondencia: Dr. Gerardo Jiménez Luna
Email: gerardojimenez@hotmail.com

Recibido: 04-01-17
Aceptado: 21-10-17



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

www.dermatologiaperuana.pe

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA