



Generalidades y tratamiento de la Lepra- Enfermedad de Hansen

Actualización Boletín Vol. 2, No 10-11, 2012

Contenido:

Introducción	1
Reseña histórica	1 y 2
El bacilo de Hansen	2
Manifestaciones y formas clínicas. Situación en el país	3 y 4
Tratamiento	5
Alertas de Farmacovigilancia	6 y 7
Bibliografía	8

Introducción

La Lepra es una infección granulomatosa crónica de la piel y de los nervios periféricos producidas por una bacteria intracelular *Mycobacterium leprae*.

Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) señalan que en el 2012, se reportaron un total de 182 000 personas enfermas y 219 000 nuevos casos de lepra. El 90% de los datos notificados se presentan en Brasil, India, Madagascar, Mozambique, Nepal y Tanzania.

M. leprae se multiplica muy despacio y el periodo

de incubación de la enfermedad es de unos cinco años. Las manifestaciones clínicas, pueden tardar hasta 20 años en aparecer.

Su clínica es muy variable y depende de la respuesta inmunológica del individuo. Es muy temida debido a las deformidades que produce y como consecuencia el estigma y discriminación social que pueda tener.

Hoy en día no es una enfermedad mortal y es curable mediante terapia múltiple (MDT, múltiple drug therapy), se calcula que en los últimos 15

años aproximadamente 14 millones de personas se han curado de la enfermedad gracias al tratamiento MDT, el cual ha sido distribuido por la OMS desde 1995 a todos los países del mundo sin costo alguno.

La OMS define que la enfermedad se logra erradicar en una región cuando exista menos de un caso por cada 10 000 habitantes.

El diagnóstico precoz y tratamiento correcto permiten evitar secuelas incapacitantes en los afectados, así como la transmisión de la enfermedad.

Reseña histórica

La Lepra es una de las enfermedades más antiguas del mundo y la primera referencia escrita se encuentra en la India, en el libro *Susruta Shamita*, 600 años a. C, en el cual la lepra es llamada *Kushtha*.

También aparece citada en el papiro de Evers en Egipto; igualmente, en momias

del siglo VI a. C.

Asociado al comercio, las guerras y las peregrinaciones religiosas, logró extenderse por los países mediterráneos, entre ellos Grecia, donde hay exactas descripciones por Areteo de Capadocia y donde se denomina *lepra*. Las tropas de Alejandro Magno

inician la diseminación en la conquista de la India y Persia, posteriormente las legiones romanas la difundieron por todo Europa y la península Ibérica. Y fueron los conquistadores españoles los responsables de su diseminación por América y luego a África.

- El 27 de Enero se celebra el Día Internacional de la Lepra.
- La lepra es una enfermedad crónica causada por el bacilo *Mycobacterium leprae*.
- *M. leprae* se multiplica muy despacio y el periodo de incubación de la enfermedad es de unos cinco años. Los síntomas pueden tardar hasta 20 años en aparecer.
- La lepra es una enfermedad curable.

Reseña histórica- Costa Rica

En Costa Rica el primer caso que se conoce data de 1978, cuando el Gobernador de la provincia de Costa Rica don Tomás de Acosta reporta este mal en su criada, una joven traída de España. Casi un siglo después en el año de 1833 se inaugura el primer Leprocomio del estado para 19 pacientes, en esta época la discriminación y el miedo hacia los enfermos estaba muy marcado, hasta el punto que tenían monedas marcadas para identificar las que circulaban dentro del Leprosario (Ver Figura 1).

En 1948 se producen cambios impor-

tantes en la historia de la lepra en Costa Rica al crearse el Sanatorio Nacional de las Mercedes, el cual le daba la esperanza al paciente que su ingreso no iba a ser permanente, sino solo mientras se curaba, siendo este mismo año donde se producen los primeros 8 curados de lepra luego de 3 años de tratamiento con sulfonas.

Para 1952 se inicia la profilaxis activa creándose el programa "Control de contactos", y el primer paso para disminuir la dis-

criminación hacia estos pacientes se da en 1974 con el "Nuevo programa para el control de Lepra en Costa Rica".



Figura 1. Moneda de 25 céntimos utilizada en el Leprocomio entre los años de 1935 y 1937.

Mycobacterium leprae- El bacilo de Hansen

Mycobacterium leprae fue descubierto en 1873 por Armauer Hansen en Noruega, al examinar los nódulos de la piel de sus pacientes. Antes de este descubrimiento se creía que la lepra era una enfermedad hereditaria o un castigo de Dios.

Entre las características de *M. leprae* podemos citar que es una bacteria Gram-positiva, alcohol ácido resistente, que se multiplica dentro de los macrófagos de la piel (mastocitos), nervios y células de Schuwann.

Se ha encontrado que la bacteria es capaz de multiplicarse en el ratón y en el armadillo, sin embargo, el ser humano sigue siendo el principal reservorio.



Figura 2. Armadillo reservorio de multiplicación conocido del *M. leprae*

El bacilo puede ser muy escaso en lesiones paucibacilares, pero es muy abundante en lesiones multibacilares.

M. leprae es una bacteria intracelular obligada, posee varios antígenos de superficie y citoplasmáticos, algunos de los cuales son comunes a otras micobacterias.



Figura 3. *Mycobacterium leprae* Tinción de Ziehl Neelsen

Manifestaciones y formas clínicas

Se dice que hay dos puntos de salida de la bacteria, a través de la piel y a través de la mucosa nasal. Las bacterias provenientes de las secreciones nasales pueden vivir ahí unos nueve días. El punto de entrada de la bacteria al organismo aún no se conoce, sin embargo, también se piensa que los principales puentes de entrada son la piel y el tracto respiratorio superior. Además el contacto prolongado con los individuos infectados parece aumentar el riesgo de contraer la enfermedad.

Criterios para la confirmación de un caso

Presencia de bacilos acidorresistentes en frotis cutáneos (con el método de raspado e incisión). En la forma paucibacilar los bacilos pueden ser tan pocos que tal vez no se detecten.

Definición de caso según la OMS

Persona con una o más de las siguientes características y que no ha completado un curso entero del tratamiento:

- Lesiones cutáneas hipopigmentadas o eritematosas, con pérdida clara de la sensación.
- Compromiso de los nervios periféricos, con pérdida de sensación.
- Frotis cutáneo positivo para bacilos ácido alcohol resistentes.

Clasificación de la enfermedad según el número de lesiones en pie

Paucibacilar lesión única

Paucibacilar: de 2 a 5 lesiones

Multibacilar más de 5 lesiones

Dentro de la categoría de **Lepra Paucibacilar** puede encontrarse:

- Lepra Indeterminada
- Lepra Tuberculoide
- Lepra Dimorfa Tuberculoide con Baciloscopia negativa
- Lepra con baciloscopia negativa

Lepra multibacilar

- Lepra Dimorfa-Dimorfa
- Lepra Dimorfa-Lepromatosa
- Lepra Lepromatosa
- Lepra con Baciloscopia positiva

Descripción de la enfermedad

Lepra indeterminada

Es la fase de comienzo de la enfermedad, sin tratamiento puede evolucionar hacia la enfermedad multibacilar o paucibacilar.

La presentación es variable y la baciloscopia de la lesión por lo general es negativa, el pronóstico es bueno con un tratamiento adecuado. Se manifiesta por máculas hipocrómicas o eritematosas, de tamaño y forma variables. Se localizan con mayor frecuencia en nalgas, espalda, muslos, brazos, excepcional

mente en palmas de las manos, plantas de los pies y cuero cabelludo. Pueden ser únicas o múltiples. Las máculas se manifiestan por hipoestesia más o menos definida. Además de las alteraciones sensitivas también pueden presentar trastornos vasomotores, alopecia ligera o total. Nunca se produce la afectación de los nervios.



Figura 4. Mácula hipopigmentada, caso de lepra indeterminada

Lepra tuberculoide

Es una forma "benigna" de la enfermedad. Afecta solo la piel y los nervios. El número de nervios dañados es escaso y asimétrico, pero sin tratamiento puede dejar graves secuelas. En las lesiones se encuentran escasos o nulos bacilos. En piel se presentan un número escaso de lesiones, asimétricas y con perfecta delimitación. Se localizan con preferencia en nalgas, muslos, piernas, brazos, antebrazos, tronco, regiones lumbares. Las lesiones en piel corresponden a máculas, pápulas y nódulos. Existe alteración neurológica en todas las lesiones. Las lesiones pueden presentar alopecia total y/o disminución de la sudoración.

Manifestaciones y formas clínicas



Figura 5. Lesión de lepra tuberculoide en pierna, consisten en placa bien definida y eritematosa.

Lepra lepromatosa

Diseminación de los bacilos a la piel y los nervios a los órganos internos. El número de micobacterias en estos pacientes es importante, por lo tanto la baciloscopia es positiva. En la piel las lesiones son numerosas, simétricas, mal delimitadas, de localización y extensión variables. Las lesiones se presentan principalmente en los brazos, muslos, antebrazos, piernas y el dorso de las manos hay escasez o ausencia total del vello. En las uñas, además de grandes alteraciones tróficas de reabsorción, podemos encontrar una pérdida de brillo y una disminución del crecimiento.

La sudoración está suprimida por completo o casi por completo.



Figura 6. Nódulos o lepromas múltiples

Lepra Borderline o Lepra Dimorfa

Pueden presentar al mismo tiempo características de la lepra tuberculoide y lepromatosa. De acuerdo con Ridley y Jopling, la lepra *borderline* (LB) se subdivide en 3 grupos:

-Lepra Borderline Tuberculoide: presenta numerosas lesiones (5-25), semejante a Lepra tuberculoide, en la mayoría de los casos baciloscopia negativa, puede presentar afectación de los nerviosos con graves secuelas si no recibe tratamiento adecuado.



Figura 7. Ejemplo de lesión lepra-tuberculoide

Lepra Borderline Borderline: numerosas lesiones, algunas con bordes mal definidos. Afección nerviosa importante. Baciloscopia positiva.

-Lepra Borderline Lepromatosa: gran número de lesiones de aspectos variados. Las lesiones no son tan simétricas como en la Lepra lepromatosa. Gran afectación nerviosa. Baciloscopia positiva.



Figura 8. Ejemplo de lepra Borderline-Lepromatosa.

Situación de la lepra en Costa Rica

En Costa Rica existe un Comité Técnico Asesor de la Enfermedad de Hansen el cual se encuentra conformado por un representante de las Farmacias de la Caja Costarricense de Seguro Social, un Dermatólogo representante de los Hospitales Nacionales y un representante del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENCIA).

Para el año 2013 se identificaron un total de 74 pacientes a nivel nacional que padecen de lepra, de los cuales un 69% son de género masculino. El 95% presentan del tipo multibacilar y solo un 3% de los pacientes tienen el tipo paucibacilar. El dermatólogo es el profesional encargado de hacer la toma de muestras para el diagnóstico y de la prescripción de la terapia antibiótica, mientras que la confirmación del diagnóstico la realiza el INCIENCIA.

Según los registros del Sistema Integrado de Farmacias (SIFA) solo 42 pacientes se encuentran bajo tratamiento. Debido a esta situación, la nueva norma de manejo de la Enfermedad de Hansen estipula que el tratamiento a partir del 2014 será administrado mediante estrategia DOTS (TAES) (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) para garantizar que haya cumplimiento del tratamiento. A raíz de esto, la distribución del tratamiento pasa a cada área de salud y ya no será desde los Hospitales Nacionales. Se piensa que hay un subregistro en la cantidad real de casos debido a que según el manejo que se estaba dando hasta hace unos años no se estaban estudiando los contactos, pero se espera que con la nueva norma este panorama cambie.

Tratamiento



Actualmente en el tratamiento de la lepra se utiliza la multiterapia. Tanto para las forma multibacilares (MB) como las paucibacilares (PB) se utilizan regímenes distintos.

Esta multiterapia es capaz de curar la lepra, interrumpir su transmisión, lo ideal es tratar al paciente en las fases tempranas, sin embargo, si el paciente ya presenta nódulos u otro tipo de lesiones, debe evitar heridas.

Desde 1995 la Organización Mundial de la Salud distribuye el tratamiento como donación a los países en los que se reportan casos, a través del Laboratorio Novartis.

Fármacos utilizados para el tratamiento

Dapsona: actividad esencialmente bacteriostática. Es un análogo estructural del ácido paraaminobenzoico (PABA) y un inhibidor competitivo de la dihidropteroato sintetasa en la vía del folato.

Se debe usar con precaución en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o en pacientes expuestos a alguna condición que los haga presentar hemólisis.

Rifampicina: inhibe la síntesis del ARN bacteriano, es el antibiótico antileproso más potente y mejor tolerado. El inconveniente más grave es la coloración anaranjada de la orina, sudor y lágrimas.

Clofazimina: su mecanismo de acción es desconocido pero se dice que es responsable de la rotura de la membrana de la bacteria o bien de la inhibición de algunas bombas transportadoras en la bacteria.

Entre los efectos adversos reportados están: brotes cutáneos, reacciones de fotosensibilidad, pigmentación pardo-negrucza reversible, entre otros.

Tratamiento de la lepra en condiciones especiales

1. Pacientes con tuberculosis concomitante: se deben tratar ambas infecciones a la vez, y la rifampicina se administra en las dosis requeridas para tuberculosis.

2. Pacientes con VIH: el tratamiento no requiere modificaciones.

3. Pacientes que no toleran la dapsona: Se debe dar clofazimina y dapsona. En pacientes con lepra paucibacilar la dapsona se debe sustituir por clofazimina.

4. Embarazo y lactancia: la lepra se exacerba durante el embarazo, por lo que se debe continuar el tratamiento. Una pequeña cantidad de medicamento se excreta por leche materna, aunque no se ha reportado efectos adversos como resultado de esto.

Esquema de Tratamiento de Lepra Multibacilar^{1,2}

Indicado si la baciloscopia de piel es positiva, diagnóstico clínico >5 lesiones en piel, o en caso de recaída con tratamiento anterior de Lepra Multibacilar

Duración: 12 meses, requiere estrategia DOTS a partir del 2014.

Adultos	Niños (10-14 años)	Niños (<10 años)
Una vez por mes: 600 mg Rifampicina 300 mg Clofazimina 100 mg Dapsona Una vez al día: 50 mg Clofazimina 100 mg Dapsona	Una vez por mes: 450 mg Rifampicina 150 mg Clofazimina 50 mg Dapsona Una vez al día: 50 mg Dapsona 50 mg Clofazimina cada 2 días	Ajustar dosis al peso: 10-20 mg/Kg Rifampicina 1-2 mg/Kg Clofazimina 1-2 mg/Kg Dapsona Duración: hasta que la baciloscopia resulte negativa

Esquema de Tratamiento de Lepra Paucibacilar^{1,2}

Indicado si la baciloscopia de piel es negativa, diagnóstico clínico de 1-5 lesiones en piel, recaída con tratamiento anterior por Lepra Paucibacilar

Duración: 6 meses, requiere estrategia DOTS a partir del 2014

Adultos	Niños (10-14 años)	Niños (<10 años)
Una vez por mes: 600 mg Rifampicina 100 mg Dapsona Una vez por día: 100 mg Dapsona	Una vez por mes: 450 mg Rifampicina 50 mg Dapsona Una vez por día: 50 mg Dapsona	Ajustar dosis al peso: 10-20 mg/Kg Rifampicina 1-2 mg/Kg Dapsona Duración: hasta que la baciloscopia resulte negativa

Pronóstico, prevención

Pronóstico

El reconocimiento temprano de la lepra es importante ya que empezar pronto con el tratamiento limita el daño causado por la enfermedad, convierte a la persona en no infecciosa permitiéndole llevar una vida normal.

Prevención

Actualmente, el aislamiento es innecesario y las medidas preventivas se basan en evitar el contacto físico estrecho con personas infectadas con lepra y que no reciban tratamiento.

Las personas que llevan tiempo tomando el tratamiento llegan a ser no infecciosas, es decir, no transmiten el microorganismo que causa la enfermedad.

Los profesionales en salud que tratan a los enfermos de lepra no parecen estar más expuestos que los demás.

La estigmatización de la enfermedad sigue siendo un obstáculo para que el propio paciente se informe sobre la enfermedad y se beneficie de un tratamiento temprano.

Es necesario crear un nuevo entorno en el que los pacientes no duden en

buscar atención para obtener un diagnóstico y tratamiento en cualquier centro sanitario.



Alertas de Farmacovigilancia Diciembre 2013

Uno de los objetivos principales de la Farmacovigilancia es el de comunicar la información que surge producto de las señales generadas del reporte de sospechas de reacciones adversas o bien de los estudios clínicos que determinan riesgo/beneficio.

Una vez que se ha establecido la relación causal entre una reacción adversa y el medicamento producto de las señales generadas, las agencias reguladoras como FDA y Agencia Europea del Medicamento (EMA) emiten alertas de seguridad.

Una alerta constituye una información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta.

A continuación, se presenta una revisión sobre las alertas más importantes emitidas por las agencias reguladoras internacionales en el mes de diciembre del 2013.

Si desean ampliación de una alerta en específico pueden escribir al correo electrónico:

farmacovigilanciahsjd@gmail.com

1. Clobazam

La FDA emite alerta debido a reportes recibidos por reacciones graves de la piel que son que aunque son poco comunes pueden resultar en daño permanente y muerte, entre ellas se encuentra el Síndrome de Steven Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Se ha aprobado la inclusión en el etiquetado del medicamento de estas nuevas reacciones detectadas. Los pacientes que toman clobazam deben recibir tratamiento médico inmediato si les sale una erupción, ampollas, urticaria, llagas en la boca o se les pela la piel. Se determinó que estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, sin embargo, la probabilidad de reacciones de la piel es mayor durante las ocho primeras semanas de tratamiento o cuando se suspende y se vuelve a tomar. Todos los casos de SJS y NET en la serie de casos de la FDA resultaron en hospitalización, un caso resultó en ceguera y un caso resultó en muerte.

3 de diciembre del 2013, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm377204.htm>

2. Metilfenidato

La FDA emite alerta sobre casos poco comunes de erecciones prolongadas y a veces dolorosas conocidas como priapismo, en pacientes que toman metilfenidato. La FDA tomó la decisión de actualizar el etiquetado del medicamento a fin de incluir información sobre el riesgo de priapismo. Si no se recibe tratamiento de inmediato, el priapismo puede causar daño permanente en el pene.

El priapismo puede ocurrir en hombres de cualquier edad y sucede cuando la sangre en el pene se queda atrapada, lo que provoca una erección anormalmente prolongada y, a veces, dolorosa. Es posible que los hombres jóvenes, especialmente los que todavía no han alcanzado la pubertad, no reconozcan el problema o sientan vergüenza de contarle a alguien si les ocurre.

Todos los pacientes hombres y sus cuidadores deben aprender los

indicios y síntomas del priapismo, y la importancia de procurar tratamiento médico inmediato si esto sucede.

17 de diciembre del 2013, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm375796.htm>

3. Ponatinib

La FDA y la Agencia Europea del Medicamento emiten comunicado en el que se exigen nuevas medidas de seguridad por el riesgo de coágulos sanguíneos potencialmente mortales y severo angostamiento de los vasos sanguíneos debido al uso del medicamento. Una vez que se tomen estas nuevas medidas de seguridad, se anticipa que el fabricante reanude la comercialización del medicamento, los profesionales de la salud deben analizar estas medidas adicionales de seguridad y tomarlas muy en cuenta al evaluar los riesgos y beneficios para cada paciente.

El Ponatinib es un medicamento para la leucemia que se comercializa con la patente Iclusing, el mismo fue retirado del mercado el pasado 31 de octubre.

20 de diciembre del 2013, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm379554.htm>

4. Ácido Nicotínico

Después de una investigación realizada por la Agencia Europea del Medicamento, se refuerza la hipótesis de que el uso de ácido nicotínico más una estatina para el control de la dislipemia, está asociado a mayor dolor muscular y que su uso se debe restringir a pacientes que no hayan respondido a estatinas o fibratos.

La investigación establece que el ácido nicotínico se debe reservar solo para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

20 de diciembre del 2013, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Newsletter/2014/01/WC500159417.pdf

Farmaco
Vigilancia 

 EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



WHO
PHARMACEUTICALS
NEWSLETTER  World Health
Organization
prepared in collaboration with the
WHO Collaborating Centre for
International Drug Monitoring,
Uppsala, Sweden

Bibliografía

Lepra

- Britton, W, Lockwood, D. **Leprosy**. *Lancet* 2004; 363: 1209–19
- Tenerencio, J. 2005. **Historia de la Lepra en España**. *Piel*; 2005, (20): 485–97
- Yawalkar, S. 2009. **Leprosy for medical practitioners and paramedical workers**. Novartis Foundation for Sustainable Development, Basle, Switzerland. Eighth revised edition, 2009
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/es/index.html> consultado diciembre 2012
- Jaramillo, O, Espinoza, A, Lobo, R. **Hansen en Costa Rica: pasado, presente y futuro**. *Acta méd. costarric* 2009; 51(4): 229-235

- Entrevista con la Doctora Maritza Morera, Farmacéutica y miembro del Comité Técnico Asesor de Hansen, CCSS. **Datos de la situación actual en Costa Rica**.

Alertas en Farmacovigilancia

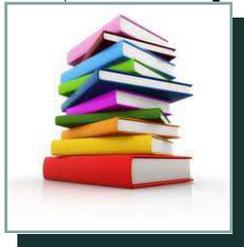
Agencia Europea del Medicamento: Human Medicines Highlights, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000331.jsp&mid=WC0b01ac05801c5b1d

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Notas de Seguridad, <http://www.aemps.gob.es/>

FDA: Drug Safety Communications, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/default.htm>

WHO Pharmaceutical Newslette, http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter6_13/en/index.html

WHO Pharmaceutical Newslette, http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter6_13/en/index.html



Redacción y diseño

Cristina Fernández Barrantes
Farmacéutica

Diana Dengo González
Interna Farmacéutica UCR

Hospital San Juan de Dios
Centro de Información de
Medicamentos

Correspondencia

farmacovigilanciahsjd@gmail.com



Ediciones anteriores de este boletín en:

Página del colegio de Farmacéuticos de Costa Rica

<http://www.colfar.com>

Revista Clínica HSJD-Escuela de Medicina UCR

<http://revistaclinicahsjd.ucr.ac.cr>

Este boletín fue revisado por la
Comisión de Información de Medicamentos y Educación al Paciente
(COIMEP)