



Tratamiento de la Lepra multibacilar y paucibacilar

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 2011, se reportaron unos 219 000 nuevos casos de lepra principalmente en Asia, África y Latinoamérica.

M. leprae se multiplica muy despacio y el periodo de incubación de la enfermedad es de unos cinco años. Las manifes-

taciones 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.

Contenido:

Introducción	1
Reseña histórica	1 y 2
El bacilo de Hansen	2
Manifestaciones y formas clínicas	3 y 4
Tratamiento	5
Alertas de Farmacovigilancia	5
Bibliografía	7

Reseña histórica

La lepra a través de la historia ha estado asociada a la pobreza, la miseria y el dolor, ya que desde los tiempos más remotos ha engendrado mitos, estigmatización social y rechazo.

Es una de las enfermedades más antiguas del mun-

do y la primera referencia escrita se encuentran en India, en el libro *Susruta Shamita*, 600 años a. C, en el cual la lepra es llamada *Kushtha*.

En China, en libros de medicina, 500 años a. C, con el nombre de *Da Feng*.

También aparece citada

en el papiro de Evers en Egipto; igualmente, en momias del siglo VI a. C.

En el pueblo hebreo, en el Antiguo y el Nuevo Testamento, con la palabra *Zarahat*, considerada como un castigo divino.

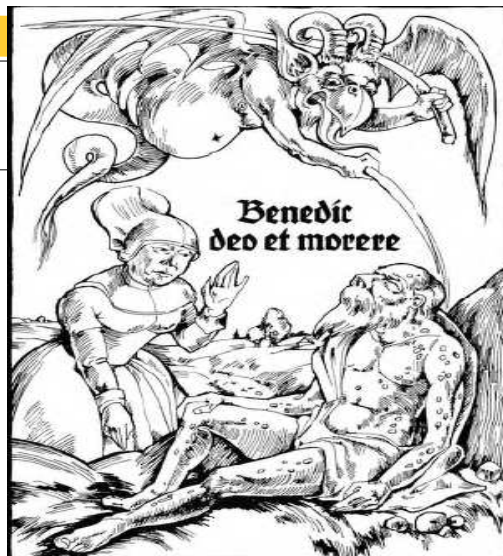
- La lepra es una enfermedad crónica causada por el bacilo *Mycobacterium leprae*.
- *M. leprae* se multiplica muy despacio y el periodo de incubación de la enfermedad es de unos cinco años. Los síntomas pueden tardar hasta 20 años en aparecer.
- La lepra es una enfermedad curable. Si se trata en las fases iniciales.

Reseña histórica

Por el comercio, las guerras y las peregrinaciones religiosas, la lepra se extendió 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 la diseminaron desde la conquista de India y Persia. Posteriormente, las legiones romanas de Pompeyo difundieron la enfermedad por Roma, toda Europa y la península Ibérica, y los conquistadores españoles la disemi-

naron por América y posteriormente, a los esclavos africanos.



Figuras 1 y 2 La difícil situación de un Leproso en la Edad Media, cuando la enfermedad era considerada un castigo divino "Rézale a Dios y muere"

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.

Hansen no pudo cultivar la bacteria y no es hasta seis años después cuando Albert Neisser la logra cultivar.

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 Schwann.

Su compleja pared celular es posiblemente uno de los factores por los que su tasa de replicación sea extremadamente lenta.

A diferencia de otras micobacte-

rias, es un parásito estricto que no crece en ningún medio celular

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.



El bacilo depende de los productos metabólicos de su hospedero, lo que explica por qué puede vivir por mucho tiempo y además de su limitada capacidad para crecer en medios de cultivo.

Prefiere vivir en las partes más frías del cuerpo.



Figura 3 *Mycobacterium leprae*, tinción de Ziehl Neelsen

El bacilo puede ser muy escaso en lesiones paucibacilares, pero es muy abundante en lesiones multibacilares. Un gramo de tejido lepromatoso puede contener 7000 millones de bacilos.

M. leprae se desarrolla lentamente y tiene un tiempo de generación de 1 día. Se comporta como un parásito intracelular obligado, posee varios antígenos de superficie y citoplasmáticos, algunos de los cuales son comunes a otras micobacterias.

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. Dada la prevalencia creciente del VIH y de la hepatitis B en muchos países donde la lepra sigue endémica, el número de sitios de frotis cutáneos y la frecuencia de recolección deben limitarse al mínimo necesario.

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 la escala de Ridley-Jopling

Lepra Tuberculoide- Borderline

Está asociada con un daño más rápido y severo de los nervios.

Lepra lepromatosa: se asocia con cronicidad y complicaciones a largo plazo.

Clasificación según el número de lesiones en piel:

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 lepra tuberculoide, dimorfa o lepromatosa. 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, excepcionalmente 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 afección de los nervios.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con Pitiriasis Vericolor, Pitiriasis Alba, Neurofibromatosis, Dermatitis Seborreica, - Dermatitis solar hipocromizante, Vitíligo, Hipocromías residuales, Nevus acrómico o despigmentado, Esclerodermia en placas o Morfea, Pinta.



Figura 4: Mácula hipopigmentada, caso de lepra indeterminada

Manifestaciones y formas clínicas

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 un número escaso de lesiones, asimétricas, perfecta delimitación de las lesiones, tendencia a la curación en su parte central. 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, en primer lugar se evidencia la anestesia térmica y posteriormente la dolorosa, pudiendo existir también hipoestesia o anestesia al tacto. Las lesiones pueden presentar alopecia total y/o disminución de la sudoración.

Diagnóstico Diferencial: Dermatitis, Lupus eritematoso, Psoriasis, Dermatitis seborreica, Sarcoma de Kaposi, Granuloma anular, Liquen plano anular, Esclerodermia en placa, Sífilis, Tuberculosis cutánea, Leishmaniasis, Esporotricosis, Blastomicosis, entre otras.



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 presentan cuatro formas: Nódulos o lepromas, máculas, infiltraciones y úlceras. Los lepromas constituyen las lesiones típicas de la enfermedad, aunque no son tan frecuentes. Hay alopecia. 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.

Diagnóstico Diferencial: Sífilis, Toxicodermias, Eritema nudoso, Leishmaniasis, Enfermedad de Jorge Lobo o lobomiosis, Lupus eritematoso sistémico, Xantomas, Neurofibromatosis, Lipomatosis, Linfomas cutáneos, Leucémides, Ictiosis, Alteraciones hereditarias o adquiridas de las cejas.



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 afección 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

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.

El tratamiento se recibe con supervisión mensual.

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 lastimaciones o heridas.

La primera línea de tratamiento para la lepra son rifampicina, clofazimina y dapsona, la mayor controversia es acerca de la duración del tratamiento. La modalidad de multiterapia fue introducida en 1982 cuando se reportó resistencia a Dapsona en aproximadamente un 30 % de los casos.

El laboratorio Novartis a través de la Organización Mundial de la Salud, poseen un blister con tratamiento para cuatro semanas.



Figura 9: Tratamiento MDT-Combi de Novartis- OMS

Esquema de tratamiento recomendado por la OMS

Lepra paucibacilar en adultos

Rifampicina 600 mg una vez al mes

Dapsona 100 mg una vez al día

Lepra paucibacilar en niños

Rifampicina 450 mg una vez al mes

Dapsona 50 mg una vez al día

Lepra multibacilar en adultos

Rifampicina 600 mg una vez al mes

Clofazimina 300 mg una vez al mes

Dapsona y Clofazimina 100 mg y 50 mg respectivamente una vez al día

Lepra multibacilar en niños

Rifampicina 450 mg una vez al mes

Clofazimina 300 mg una vez al mes

Dapsona y Clofazimina 50 mg cada una, una vez al día.

Dapsona: actividad esencialmente bacteriostática. Es un análogo estructural del ácido paraaminobenzoico (PABA) y un inhibidor competitivo de la dihidropterato 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 antibi-

ótico antileproso más potente, además es bien 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. La rifampicina se debe suministrar en las dosis requeridas para tratar la tuberculosis.

2. **Pacientes con VIH:** el tratamiento es el mismo y 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.

Pronóstico, prevención

Pronóstico:

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

Prevención:

Siglos atrás la principal medida de prevención que se practicaba era el aislamiento de los pacientes, debido al estigma social y miedo que implicaba tener esa enfermedad.

Actualmente, las medidas preventivas consisten en evitar el contacto físico estrecho con personas sin

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

La OMS señala que para eliminar la enfermedad, se debe procurar que el tratamiento de la lepra se integre plenamente en los servicios de salud generales, garantizando el acceso al tratamiento ininterrumpido.

Además, es necesario un compromiso político sostenido en los países donde la lepra sigue siendo un problema de salud pública.

La estigmatización de la enfermedad sigue siendo un obstáculo para que el propio paciente 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 Octubre- Noviembre

A continuación una breve descripción de las alertas de Farmacovigilancia más importantes emitidas por las agencias reguladoras internacionales: FDA, EMA y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y el Instituto Catalán de Farmacología o de reportes de casos de fuentes primarias.



Glitazonas

Según un estudio retrospectivo a partir de bases de datos inglesas, señalan que el tratamiento prolongado con glitazonas (rosiglitazona o pioglitazona) se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Este estudio comparó la incidencia de cáncer de vejiga en 18 000 usuarios de glitazonas y 41 000 usuarios de sulfonilureas

durante un seguimiento medio de 3 años. El mecanismo no es conocido del todo, pero se ha sugerido que los agonistas del PPAR- (el receptor de las glitazonas), podrían alterar la diferenciación y la proliferación celular. Dados este y otros efectos adversos, las glitazonas no se consideran de elección para el tratamiento de la diabetes.

Benzodiazepinas

Según un estudio prospectivo francés (BMJ 2012; 345:e6231), el uso de benzodiazepinas se asocia a un aumento del riesgo de demencia. Este estudio incluyó 1063 personas de edad avanzada sin demencia que viven en la comunidad. La población se siguió durante 15 años en los que se diagnosticaron 253 casos incidentes de demencia. El diagnóstico de demencia fue más frecuente entre los nuevos tratados con benzodiazepinas (32%) que entre los no usuarios

(23%). Tras ajustar por factores de confusión, como la edad, diabetes y depresión, los nuevos usuarios de benzodiazepinas tenían un 60% más de riesgo de demencia. Los autores concluyen que dados los posibles efectos adversos de las benzodiazepinas en la población general, se debería advertir contra su amplio uso indiscriminado.

Zolpidem

Los pacientes ingresados tratados con zolpidem tienen más riesgo de fracturas que los no tratados, según un estudio de cohortes ([J Hosp Med 2012](#)). En personas de edad avanzada, el zolpidem se ha asociado a un riesgo mayor de fracturas que el alprazolam y el loracepam ([J Am Geriatr Soc 2011;59:1883-90](#)).

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 practicioners and para-medical 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

Alertas en Farmacovigilancia

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/landing/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac0580022519

<http://w3.icf.uab.es/notibg/archive/1/2012-12>

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter5_2012.pdf



“Los sueños no se conquistan con suerte. Se conquistan con esfuerzo, pasión y disciplina”



Próximo boletín diciembre 2012

Redacción y diseño

Cristina Fernández Barrantes
Farmacéutica
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)