

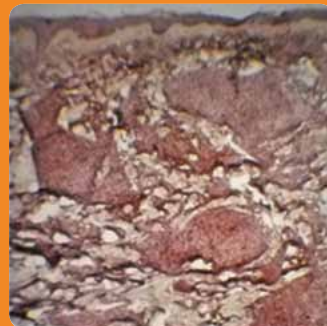
EDUCANDO NOS

Programa de Educación Médica Continua
de Archivos Argentinos de Dermatología

Número #5 | Mayo 2018 | Precio: \$120

EDICIÓN ESPECIAL LEPRA

CURSO NACIONAL DE LEPRA 2017
"Prof. Pedro H. Magnin"



**JORNADAS DE
EDUCACIÓN
MÉDICA
CONTINUA**

**Cancer de
piel para el
dermatólogo**



Atopix

NACE LA FÓRMULA IDEAL PARA TRATAR LAS **PIELES ATÓPICAS**



Vocación científica. Compromiso social.



Human Microbiome

GLICERINA

MANTECA DE KARITÉ

XILITOL

NIACINAMIDA

ÁCIDO HIALURÓNICO

Educando Nos

Programa de Educación Médica Continua de Archivos Argentinos de Dermatología

Sumario

Número #5 | Mayo 2018 | Edición Especial

Curso Nacional de Lepra 2017 "Prof. Pedro H. Magnin"

- | | |
|---|---|
| 4 Introducción
<i>Jorge Tiscornia</i> | 30 Diagnósticos diferenciales
<i>Clarisa Roncoroni</i> |
| 5 Homenaje al Profesor Pedro Horacio Magnin
<i>Roberto Escalada</i> | 32 Histología de los granulomas hansenianos
<i>Roberto Schroh</i> |
| 6 Jornadas de Educación Médica Continua | 36 Bacteriología
<i>Roque A. L. Pasetto</i> |
| 8 Epidemiología: Situación mundial, nacional y provincial
<i>Cecilia Medina</i> | 40 Índices bacteriológicos: su utilidad en la actualidad
<i>Ricardo Achenbach</i> |
| 12 Oportunidades y desafíos para eliminar la lepra
<i>Mirta Roses</i> | 42 Métodos moleculares aplicados al diagnóstico de lepra
<i>Raúl Franco</i> |
| 14 Lepra indeterminada
<i>Susana Beatriz Pereyra</i> | 48 Tratamiento
<i>Olga Gabriela Pérez</i> |
| 16 Lepra tuberculoide
<i>Mónica Recarte</i> | 54 Prevención y rehabilitación en lepra
<i>Silvia Paredes</i> |
| 20 Lepra dimorfa
<i>Elisa Petri de Odriozola</i> | 58 Aspectos psicológicos del paciente con lepra
<i>Eduardo Restiño</i> |
| 22 Lepra lepromatosa
<i>Isabel Soto</i> | 60 Dolor neuropático en pacientes con lepra
<i>Julieta Fischer</i> |

Consejo Editorial

Directores:
Ricardo Galimberti, Roberto Glorio

Comite de redacción:
Olga Forero, Sergio Carbia, Leisa Molinari, Gabriela Perez, Maria Antonia Barquin, Gaston Galimberti



Producción editorial, comercial y gráfica:
Arte y Letras
Av. Mitre 3027
Munro. Buenos Aires
www.arteyletras.com.ar

IVERCREM

Ivermectina 1%

EVOLUCION EN EL TRATAMIENTO
DE LA ROSACEA

VEHICULO CON EXCELENTE COSMETICA

EFICACIA CON UNA APLICACION DIARIA

pH EQUILIBRADO


Cassará

* EDITORIAL

LA LEPROA AÚN EXISTE

Este número especial de la revista está dedicado a la lepra, enfermedad que adquiere relevancia tanto a nivel internacional como nacional dado que en el mundo se presentan alrededor de 220.000 casos nuevos cada año y en particular en Argentina, desde hace varios años se detectan aproximadamente entre 300 y 400 casos nuevos por año.

A pesar de que se trata de una enfermedad de baja contagiosidad y cuyo tratamiento es efectivo y ambulatorio, lamentablemente muchos profesionales no toman en cuenta que la lepra aún existe.

En esta oportunidad, "Educandonos" se enfoca en la publicación de los resultados del Curso nacional de lepra "Profesor Pedro H. Magnin" realizado en septiembre de 2017 en Cassa Lepage que ha tenido una notable concurrencia. Corresponde el reconocimiento por la tarea realizada a la comisión directiva de la Sociedad Argentina de Leprología 2016- 2018, integrada por los siguientes profesionales: Presidente: Jorge Tiscornia. Vice presidenta: Marcia Bruni. Secretaria: Gabriela Perez. Tesorería: Marta Jaled. Vocales: Victor Gonzalez, Susana Pereyra, María Medina. Representante de áreas: Salta: Emilce Tapia. Formosa: Hugo Recalde. Santa Fe: Silvia Paredes.

Se han reunido artículos que forman parte de un trabajo en equipo realizado fundamentalmente por

profesionales argentinos de diferentes partes del país que trabajan en el tema. También se ha invitado a participar a destacados profesionales como el caso de la Dra Mirta Roses que representa a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), lo que nos permite compartir experiencias de abordajes diferentes.

Es por lo tanto un número especialmente pensado para mostrar producciones interdisciplinarias necesarias a la hora de abordar este tema en toda su complejidad. El orden de los artículos, responde a una política de la revista, tendiente a mostrar primero los artículos que abordan temas generales para llegar paulatinamente a aquellos que visibilizan cuestiones más focalizadas, por supuesto que como toda clasificación tiene en algún punto algo la discrecionalidad de quienes toman las decisiones.

Resulta evidente que la educación en el tema constituye un aspecto esencial y por ello es nuestra intención contribuir en este aspecto destacando el conocimiento de aquellos que son referentes en el tema.

En resumen, la revista pretende dar lugar a un espacio donde se genere una verdadera confrontación intelectual entre los diferentes profesionales que se dedican al tema con la intención de elaborar un proceso educativo integral y en este caso en particular se debe tener presente que ello representa un pilar esencial en el camino hacia la erradicación total de la enfermedad.

Roberto Glorio

Profesor Regular Adjunto de Dermatología
Universidad de Buenos Aires

CURSO NACIONAL DE LEPRA 2017 "Profesor Pedro H. Magnin"

Introducción

Jorge Tiscornia

Hospital Municipal "Dr. José María Ramos Mejía", CABA

El **Curso Nacional de Lepra 2017** Prof. Dr. Pedro H. Magnin, lleva en forma de justo homenaje el nombre de quien fuera un Maestro de la Dermatología y, porque no en la vida también, de muchos de nosotros. Si bien no fue lo que se conoce como "leprólogo", tanto al alumno de pregrado como al estudiante de dermatología y al médico general, le inculcó su famosa (y muchas veces plagiada) frase "piense en la lepra", y sus variantes que agregó cada año en cada curso.

Este Curso Nacional, 2017 fue amalgamado por el trabajo en equipo de profesionales de tres Hospitales: "Doctores Baldomero Sommer, Francisco Javier Muñiz y José María Ramos Mejía".

Un importante número de referentes del interior del país enriquecieron con su aporte el contenido del mismo.

Los autores de este cuadernillo son los disertantes del Curso, que aportaron en forma didáctica y actualizada información destinada al médico práctico que realiza diariamente labor asistencial.

La edición estuvo a cargo de las Doctoras Lorena De Fabriziis, Julieta Fischer, Luciana Pane y Cecilia Ventrice. Muchas gracias a ellos pues, y a todos los asistentes que participaron del Curso, y muy especialmente a: Prof. Ricardo Achenbach, Dra Liliana Olivares, Prof. Graciela Pizzariello, Dr. Roque Pasetto, Sociedad Argentina de Dermatología y Laboratorio Pablo Cassará por la colaboración y el estímulo que nos brindaron en esta tarea, que a los que integramos la Sociedad Argentina de Leprología, nos llena de orgullo.

Homenaje al Profesor Pedro Horacio Magnin

Roberto Escalada

Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Leprología.

Pedro Horacio Magnin, nació el 6 de diciembre de 1925. A la educación recibida en su hogar, se le sumó la del Colegio Nacional Buenos Aires, del cual egresó en 1943.

En la facultad de Medicina de Buenos Aires (de la que egresó como médico en 1950) cursó dermatología en el último año de la carrera de medicina, de la mano del Profesor Marcial Quiroga, de quien sería a posteriori su más reconocido discípulo. En 1950 ingresó como adscrito a Clínica Dermatológica del Hospital Ramos Mejía. Se doctoró en 1953 con calificación de sobresaliente a su Tesis sobre Rosácea. Se introdujo en el estudio de la melanogénesis a instancias del Profesor Quiroga, y posteriormente con la obtención de la Beca José Puente, durante el año 1954 inició investigaciones en Buenos Aires sobre dicho tema, que proseguiría luego en los EEUU, universidad de Chicago, con el profesor Rotman, durante 1955.

A su regreso de los EEUU, en 1956 fue nombrado Docente Autorizado de la Universidad de Buenos Aires y jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Británico, cargo que ejercería hasta 1976. Fue Profesor Adjunto de Dermatología en 1965 y en 1971, con tan sólo 45 años, Profesor Titular. Ese mismo año ganó la jefatura del Servicio de Dermatología del Hospital Ramos Mejía, sucediendo al Profesor Miguel Ángel Mazzini. Desde 1973 a 1986 fue Director de la Unidad Docente Hospitalaria de dicho hospital.

En la sala de dermatología, sala 14 del Hospital Ramos Mejía desarrollaba una permanente e intensa labor, la cual iniciaba habitualmente a las 4 de la mañana. Se sucedían la atención de los enfermos derivados desde los más remotos puntos geográficos del país, interconsultas solicitadas por otras salas del hospital, cursos, ateneos clínicos, ateneos bibliográficos, entrevistas, recorridas de sala, supervisión de trabajos científicos, de investigación y de becas o tesis doctorales que apadrinaba, entre otras actividades.

Continuaba su tarea por la tarde en su consultorio privado y frecuentemente las últimas horas del día las dedicaba al estudio, a la escritura o a la preparación de conferencias, trabajos, clases o a la organización de cursos, en su vasta y actualizada biblioteca del 5º piso de la calle Arenales. Fue permanentemente un fiel ejemplo de estudio, esfuerzo, dedicación y compromiso.

Con la convicción que la educación es uno de los pilares más importantes para el desarrollo del ser humano ejerció con entusiasmo y ahínco la docencia, tanto del pre como del postgrado, con más de 200 cursos para especialistas dictados. Dirigió el Curso Superior para la Especialización de Médicos Dermatólogos de la Universidad de Bs. As. desde 1973 hasta 1992, y anteriormente entre 1968 y 1970 el curso de especialistas de la Asociación Argentina de Dermatología.

Puso particular interés en ciertos aspectos de la dermatología comunitaria, reflejados en la prioridad que siempre le dio a la atención, estudio y seguimiento de pacientes con melanoma y el énfasis que siempre puso en la lucha contra la lepra, donde aparte de destacar la importancia de educar tanto al dermatólogo como al médico general, en el reconocimiento precoz de la enfermedad, con sus cursos anuales Piense en Lepra, lo plasmó en la campaña que se realizaba con búsqueda activa de casos y control de convivientes en el Partido de La Matanza.

Ha sido autor de 19 libros y otros 5 en calidad de colaborador. Tiene aproximadamente 320 trabajos publicados en revistas nacionales e internacionales, y más de 400 conferencias pronunciadas tanto en el país como en el extranjero. A lo largo de su carrera recibió más de 20 premios, otorgados por distintas entidades nacionales e internacionales.

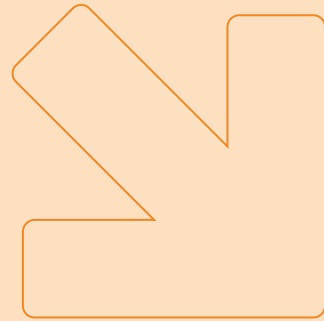
En 1986 recibió el título de Maestro de la Medicina, otorgado por la Prensa Médica. Premio a la trayectoria

de una vida como médico y como hombre, galardón que compartió ese año con el Dr Renée Favalaro y El Dr. Emilio Etola. En ese mismo año fue nombrado Académico de la Academia Nacional de Medicina, ocupando el sitial n° 17 vacante por renuncia de su antecesor y maestro, el Prof. Marcial Quiroga.

Fue director de la Revista Argentina de Dermatología y presidente en tres oportunidades de la Asoc. Arg. Dermatología, entidad a la que al igual que al servicio le dedicó gran parte de su tiempo, condicionando muchas veces su vida privada y familiar. Tuvo participación en diferentes congresos, como conferencista u organizador, muchos de los cuales presidió. Integró varios jurados de premios y concursos de la Facultad de Medicina y Diversas Entidades Científicas. Formó parte del tribunal de honor del Hospital Británico durante varios años y también tuvo una importante actuación como miembro en diferentes entidades científicas extranjeras. Fue padrino de 16 tesis doctorales, como así también director de numerosas becas de investigación.

Aficionado al arte, amaba por sobre todo la pintura. Gran lector, teniendo especial admiración por Borges y Santiago Ramón y Cajal. Formó una hermosa familia, junto a Nélide, su esposa, amiga, compañera y confidente durante 56 años, y su hija Carolina, quien le dio 2 nietas.

Fue un maestro en la más estricta acepción del vocablo. Poseedor de una particular personalidad, recto, exigente, primero consigo mismo y luego con los demás, severo, pero justo. Generoso a la hora de transmitir su experiencia y conocimientos, hizo que la interacción maestro - discípulo tenga la fluidez para generar lo que generó en cuanto a la formación no solo de Médicos Dermatólogos, sino de personas de bien. El Profesor Magnin supo impartir a sus discípulos en un marco de entrega y respeto al paciente, dedicación y excelencia, amor a su profesión, ejercicio de valores morales y por sobre todo con un estricto sentido de la ética en todo el sentido de la palabra.



JORNADAS DE EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

 **CURSO VIRTUAL**

Cancer de piel para el dermatólogo

- **Directores:**
Leisa Molinari y Gastón Galimberti
- **Contacto:**
info@archivosdermato.org.ar

“

Azar es una palabra vacía de sentido, nada puede existir sin causa.

”

Voltaire

RECUPEL

Comprimidos Recubiertos

RECUPERAR LA VITALIDAD DEL PELO Y LA FIRMEZA DE LA PIEL DESPUÉS DEL VERANO ES POSIBLE


Cassará

Vocación científica. Compromiso social.

EPIDEMIOLOGÍA: SITUACIÓN MUNDIAL, NACIONAL Y PROVINCIAL

Cecilia Medina

Hospital "Dr. Baldomero Sommer", Buenos Aires

LEPRA- ENFERMEDAD DE HANSEN- HANSENIASIS

La enfermedad lleva ese nombre en honor a Gerhard Armauer Hansen. Médico noruego (29 de agosto de 1841- 12 de abril de 1912). En 1873 descubre el *Mycobacterium leprae* en los tejidos de todos los pacientes afectados. En 1879 envía muestras a Alemania a Albert Neisser, quien en 1880 aísla la bacteria.

EPIDEMIOLOGÍA

- Enfermedad infectocontagiosa, crónica, con potencial incapacitante que está relacionado con deformidades físicas, lo cual contribuye a la discriminación
- Su capacidad de afectación neural es la responsable del alto potencial incapacitante

AGENTE ETIOLÓGICO

- *Mycobacterium leprae*
- Afinidad por células cutáneas y del sistema nervioso periférico
- Multiplicación lenta: 11 a 16 días
- Alta infectividad
- Baja patogenicidad: pocos enferman (5- 10%)

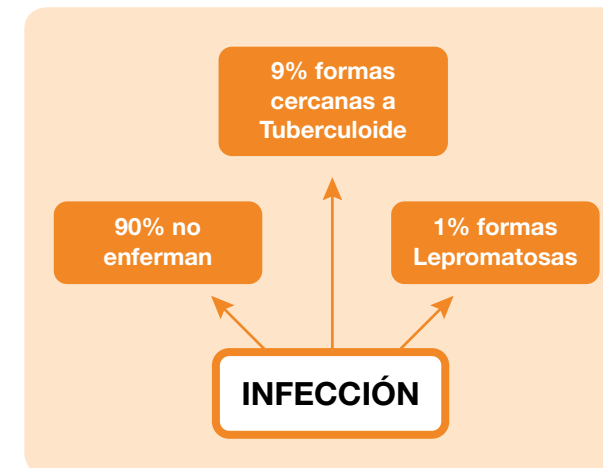
TRANSMISIÓN

- El hombre es la única fuente de infección
- La transmisión se da entre:
 - Enfermo MB (multibacilar) sin tratamiento
 - Huésped susceptible
 - Contacto íntimo y prolongado
- Período de incubación prolongado (media de 2 a 7 años)
- Vías aéreas superiores son la principal vía de eliminación de bacilos y la más probable puerta de entrada (secreciones nasales)
- No es hereditaria ni congénita
- Depende de interacciones entre factores individuales del huésped,

ambientales y del propio *Mycobacterium leprae*

- Debido al largo período de incubación, la lepra es menos frecuente en menores de 15 años, pero en áreas de alta endemia, la exposición precoz en focos domiciliarios, aumenta la incidencia de casos en esa franja etaria
- Afecta a ambos sexos con predominio en hombres (2:1)

EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN



CONCEPTOS EPIDEMIOLÓGICOS

- Caso de lepra es el paciente que presenta uno o más signos o síntomas de lepra y que todavía no concluyó el tratamiento.
- Tasa de Detección: casos detectados y nunca antes tratados en un año por 100.000 habitantes

Nº DE CASOS NUEVOS X 100.000

Población

Indica la extensión de la lepra en un área.

Muestra qué cantidad de PQT (poliquimioterapia) será utilizada el año siguiente

- Tasa de Prevalencia: casos en tratamiento en un lapso de tiempo dividido el total de la población de un área específica por 10.000 habitantes

CASOS EN TRATAMIENTO X 10.000

Población

No incluye pacientes que terminaron tto. antes del 31/12, abandonos, traslados, fallecidos y recidivas

- La eliminación de la lepra como problema de salud pública significa reducir la prevalencia a menos de 1 caso por 10.000 habitantes

LEPRA EN EL MUNDO 2016

- 143 Países reportaron casos nuevos durante el 2016
- Total de casos nuevos: 214.783
- Tasa de detección: 2,88/ 100.000 Hab.
- Pacientes en tratamiento: 171.948
- Tasa de Prevalencia: 0,23 / 10.000 Hab.

Casos nuevos 2016:

22 países agrupan el 95% de los casos nuevos

- Categoría 1 (82%) : Brasil, India e Indonesia
- Categoría 2 (12%):, Nepal, Congo, Etiopía, Madagascar, Nigeria, Sri Lanka, Tanzania, Bangladesh, Myanmar, Filipinas
- Categoría 3 (6%): resto del mundo

ESTRATEGIA MUNDIAL PARA LA LEPRA 2016-2020

"Un mundo sin Lepra"

- Ningún caso de lepra
- Sin transmisión de la infección
- Ninguna discapacidad
- Ningún estigma o discriminación
- Garantía de compromiso político y asignación de recursos para los programas de lepra
- Reforzar la sensibilización de los pacientes y de la comunidad
- Aumentar la detección temprana mediante la búsqueda activa de casos en zonas de mayor endemia y control de contactos
- Comienzo oportuno del tratamiento
- Prevención y manejo de las discapacidades
- Fortalecer la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos
- Fomentar la capacitación

LEPRA EN LAS AMÉRICAS 2016

- Se detectaron casos nuevos en 24 países
- Casos nuevos: 27.356
- Tasa de Detección: 2,7/ 100.000 Hab.
- Prevalencia: 26.365 pacientes en tratamiento
- Tasa de Prevalencia: 0,33 /10.000 Hab.
- La mayor carga de enfermedad ocurre en Brasil: 25.218 casos nuevos (92% casos nuevos de la región)
- Brasil no ha eliminado la lepra a nivel nacional
- Faltan eliminar a nivel subnacional: Argentina, Bolivia, Guyana, Paraguay, República Dominicana, Surinam y Venezuela

PLAN REGIONAL PARA LA ELIMINACIÓN DE LA LEPRO EN LATINO AMÉRICA Y CARIBE OPS

Pone como meta la eliminación de la lepra como problema de salud pública de los primeros niveles sub nacionales político administrativos.

Significa reducir la prevalencia a menos de 1 caso por 10.000 habitantes

- Diagnóstico precoz y tratamiento oportuno al menos al 99% de los pacientes.
- Vigilancia de los contactos.
- Detección temprana de las discapacidades grado 2.
- Capacitación de los equipos de salud.
- Educación comunitaria para disminuir el rechazo y la estigmatización.

Los países de América Latina y Caribe se clasifican:

- Países con baja carga de enfermedad: menos de 100 casos nuevos al año.
- Países con alta carga de casos nuevos: más de 100 casos (Argentina)

ARGENTINA 2016

- En 1996 se eliminó la lepra como Problema de Salud Pública a nivel Nacional (tasa de prevalencia de 0,13 por 10.000 habitantes)
- De acuerdo a la tasa de detección (0,71) la endemia nacional se clasifica como moderada y se ha mantenido con una tendencia estacionaria aunque con una alta carga de casos nuevos.

Argentina. Cuadro Final 2016

PROVINCIA	CASOS NUEVOS			Tasa de detección /100000 hab.	TOTAL DE CASOS			Tasa de prev. /10000 hab.
	MB	PB	TOTAL		MB	PB	TOTAL	
Bs. As.	50	4	54	0.34	88	3	91	0.05
C.A.B.A.	9	2	11	0.38	15	0	15	0.083
Catamarca	1	0	1	0.27	0	0	0	
Chaco	29	8	37	3.20	49	6	55	0.48
Córdoba	6	4	10	0.28	11	4	15	0.04
Corrientes	16	4	20	1.86	24	4	28	0.26
Entre Ríos	1	0	1	0.08	6	0	6	0.08
Formosa	33	2	35	6.04	105	2	107	1.85
Jujuy	3	0	3	0.42	8	0	8	0.11
Misiones	34	3	37	3.07	59	3	62	0.51
Neuquén	1	0	1	0.16	0	0	0	0
Río Negro	0	0	0	0	1	0	1	0.01
Salta	7	3	10	0.74	14	3	17	0.19
San Luis	0	0	0	0	2	0	2	0.04
San Juan	4	2	6	0.88	0	0	0	0
Santa Fe	15	4	19	0.53	18	4	22	0.062
S. del Estero	11	0	11	1.26	18	0	18	0.21
Tucumán	26	4	30	2.07	28	4	32	0.22
Total	246	40	286	0.71	446	33	479	0.13

Otros indicadores

- Número y Proporción de casos nuevos MB
- Número y Proporción de casos nuevos con Discapacidad Grado 2
- Número y Proporción de casos nuevos en menores de 15 años
- Número y Proporción de casos nuevos en mujeres

NÚMERO Y PROPORCIÓN DE CASOS NUEVOS MB

- 246 MB
- 86% de los casos nuevos

Indica detección tardía: capacitación de los equipos de salud??, desconocimiento de la enfermedad en la comunidad??

NÚMERO Y PROPORCIÓN DE CASOS NUEVOS CON DISCAPACIDAD GRADO 2

- 38 casos
- 13 % de los casos nuevos

Evalúa el retraso en el diagnóstico: capacitación de los equipos de salud???

NÚMERO Y PROPORCIÓN DE CASOS NUEVOS EN MENORES DE 15 AÑOS

- 4 casos
- 1,39 % de los casos nuevos

Indica transmisión de la enfermedad: alta endemia, exposición precoz en focos domiciliarios

NÚMERO Y PROPORCIÓN DE CASOS NUEVOS EN MUJERES

- 110 casos
- 38 % de los casos nuevos

Podría indicar dificultades de acceso a los centros de salud en ciertas condiciones.

Indicadores epidemiológicos Argentina 2016

Tasa de prevalencia	0.13 (479 pacientes)
Tasa de detección	0.71 (286 pacientes)
MB entre CN	86% (246 pacientes)
% < 14 años entre CN	1.39% (4 pacientes)
% Mujeres entre CN	38.46% (110 pacientes)
% Discap. Grado 2 entre CN	13.28% (38 pacientes)

Provincia de Buenos Aires 2012-2016

AÑO	TTO.	PREVALENCIA	CASOS NUEVOS	DETECCIÓN
2012	92	0,05	65	0,41
2013	82	0,05	45	0,22
2014	84	0,05	45	0,28
2015	100	0,06	46	0,33
2016	91	0,05	54	0,34

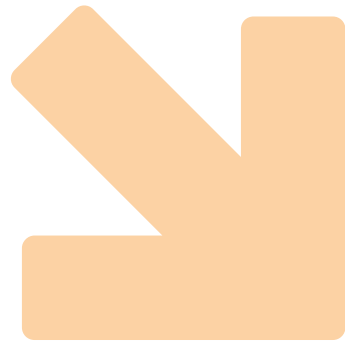
RECORDAR

- Las acciones más eficientes para bloquear la transmisión y evitar las discapacidades son:

**DIAGNÓSTICO PRECOZ +
TRATAMIENTO OPORTUNO**

“ Digame y lo olvido. Enséñeme y lo recuerdo. Involúcreme y yo aprendo. ”

Benjamin Franklin



OPORTUNIDADES Y DESAFÍOS PARA ELIMINAR LA LEPRA

Mirta Roses

Organización Panamericana
de la Salud (OPS)

El diagnóstico temprano y el tratamiento inmediato de todos los nuevos casos de lepra con tratamiento multidroga continúan siendo las intervenciones clave en el control de la lepra.

El esfuerzo conjunto y compartido de los gobiernos nacionales y locales, la guía técnica de la OMS/OPS, el continuado apoyo financiero de algunos donantes, la disponibilidad de MDT, la histórica perseverancia de organizaciones no gubernamentales como las sociedades científicas, los patronatos, y la participación creciente de las redes de personas y familiares afectados por la lepra, han permitido una reducción en las tasas de prevalencia de más de 5 millones de casos en los 80s a menos de 200.000 casos a fines del 2016.

La reducción en la prevalencia por debajo de 1 caso por 10.000 habitantes a nivel global en 2000 y, posteriormente a nivel nacional, en la mayoría de los países endémicos en 2015, ha marcado un hito significativo en la reducción de la lepra como problema de salud pública. No obstante, los casos nuevos continúan apareciendo, y apareciendo tardíamente muchas veces asociados ya a lesiones deformantes y discapacidad.

En abril de 2016 como parte de su rol de agencia internacional de salud y con el compromiso de todos sus 194 países miembros, la OMS lanzó una estrategia global para la lepra para los próximos 5 años 2016-2020. Este documento fue consensuado después de un intenso y prolongado proceso de consulta con expertos, con responsables y referentes en los países y en los centros especializados.

La estrategia está acompañada de una guía de monitoreo y evaluación y de un Manual operativo. La estrategia está basada en tres pilares fundamentales:

1. Fortalecer el compromiso de los gobiernos, la coordinación entre actores y las alianzas;
2. Detener la propagación de la lepra y reducir sus complicaciones;
3. Detener la discriminación y promover la inclusión.

Las principales consideraciones efectuadas para medir la reducción de la carga de enfermedad fueron:

- a) la declinación del número de deformidades visibles, conocidas como DG2 (GD2), entre los nuevos casos.
- b) la abolición de leyes o normativas que permiten la discriminación contra o el estigma asociado a la lepra en personas y comunidades.

La estrategia global fue diseminada ampliamente a todos los programas nacionales. Se han publicado además en inglés, francés, español y portugués dos complementos a la estrategia:

1. El Manual operativo, que presenta los pasos necesarios para la implementación de los tres pilares de la estrategia y
2. la Guía de monitoreo y evaluación que ayuda mantener la implementación en el rumbo correcto

La estrategia establece tres metas principales al nivel global para alcanzarlas al 2020:

1. La reducción a CERO de nuevos casos en niños con G2D (en 2015 se informaron 271 nuevos niños con G2D);
2. La reducción en la tasa de nuevos casos con G2D a menos de 1 caso por millón de población (a nivel global la tasa de G2D fue de 2.5 por millón al final del 2015);
3. CERO países con leyes o regulaciones que permiten la discriminación de personas o comunidades por razón de la lepra (en 2015 fueron 6 países que informaron mantener legislación active que permite o admite la discriminación por lepra).

Para definir la línea de base de la estrategia se requiere obtener información de todos los países sobre dos de las tres metas (p.ej. casos nuevos en niños con GD2 y número de leyes o regulaciones discriminatorias). Los programas nacionales informan anualmente a OMS sobre la prevalencia, los datos son recogidos y analizados para la preparación del informe anual.

En 2016 se introdujo una nueva herramienta, un software de fuente abierta, DHIS2, y los datos del informe anual fueron combinados con el pedido de MDT como un primer paso para los informes electrónicos. Este concepto de informe unificado ha sido recibido con beneplácito por muchos programas nacionales.

Los informes ahora permiten presentar datos sobre la prevalencia, nuevos casos entre los MB, niños, mujeres, extranjeros, nuevos casos en adultos y niños, tasas de curación, recaídas, legislación discriminatoria, y a partir

de 2016, los programas nacionales han comenzado a registrar e informar sobre el número de MB en retratamiento, vigilancia de resistencia antimicrobiana y métodos de detección de casos.

La tasa de prevalencia se calcula como el número de pacientes que están recibiendo MDT por 10.000 habitantes en un momento determinado en el tiempo, por lo general, al final del año calendario. La prevalencia y la tasa de prevalencia se utilizan para comparar los datos internamente en el país entre jurisdicciones o en diferentes años y también comparaciones entre países.

La tasa de nuevos casos detectados de lepra es calculada como el número de nuevos casos por 100.000 habitantes. Por lo general las cifras de población se extraen de Anuario de Población de Naciones Unidas

En 2016, 143 países informaron a la OMS: 31 de 48 países en África; 25 de 49 países en las Américas; 16 de 22 países en el Mediterráneo Oriental; 29 de 53 países en Europa; 9 de 11 países en el Sudeste Asiático y 33 de 37 países en el Pacífico Occidental.

La estrategia y sus guías incorporan definiciones renovadas, sobre diagnóstico, tipo de pacientes, tipo de enfermedad y resultados, y nuevas formas de registro. Los logros hasta la fecha son alentadores, ya que la eliminación de la lepra como problema de salud pública se alcanzó en la Región de las Américas en 2002. Sin embargo, aun siete países deben alcanzar la meta de eliminación al primer nivel subnacional.

La prevalencia en América Latina y el Caribe se redujo de 0,57 por 10.000 habitantes en 2011 a 0,44 en el 2015 o sea un 24%.

El número de casos nuevos detectados viene disminuyendo anualmente y la tasa de detección disminuyó de 6,07 por 100.000 habitantes en 2011 a 4,49 en 2015, una reducción de 26%.

Pero aún tenemos desafíos importantes como son lograr las metas establecidas en la nueva estrategia 2016-2020: lograr la eliminación nacional en Brasil y lograr la eliminación al primer nivel sub nacional en Argentina, Bolivia, Guyana, Paraguay, Republica Dominicana, Surinam y Venezuela.

Y de manera fundamental, debemos mantener la lepra en la agenda de salud pública así como la conciencia y el conocimiento de la lepra en los profesionales de la salud, en los tomadores de decisión, en los formadores de opinión y en el público en general en la fase de post eliminación.



Susana Beatriz Pereyra

Jefa Servicio de
Dermatología Hospital
Córdoba, Córdoba

LEPRA INDETERMINADA

La lepra Indeterminada (LI) es considerada forma de inicio de la enfermedad, aparece generalmente en personas jóvenes, en niños, y con frecuencia en convivientes de pacientes multibacilares, bacilíferos, sin tratamiento.

Se caracteriza por no afectar los troncos nerviosos, por tal motivo es importante hacer el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno para interrumpir la transmisión de la enfermedad y evitar las tan temidas discapacidades.

Puede curar sola, persistir como tal o virar hacia el polo lepromatoso (LL) o polo Tuberculoide (LT) dependiendo de la inmunidad celular del huésped, por esto es considerada, también, forma inestable.

Se manifiesta clínicamente por máculas que pueden tener forma circular, oval, de tamaño variable, generalmente reducido, pero puede también ser de 5 a 10 cm. Única o escasas en número, entre 3 o 4, a mayor número peor pronóstico. De distribución asimétrica y crecimiento excéntrico, que pueden ser con más frecuencia hipocrómicas, (foto 1) como también acrómicas, eritematosas, hiperacrómicas o eritemato - hipocrómica (grado variable de eritema y despigmentación). Localizadas con más frecuencia en nalgas, cara, tronco, extremidades superiores e inferiores, en estos últimos sitios se ubican en áreas de extensión, y en región cervical. Hay áreas donde son excepcionales su ubicación como son las palmas de manos, plantas de pies y cuero cabelludo.

La superficie de la lesión generalmente es lisa o puede tener aspecto ictiosiforme. Con respecto a los bordes son imprecisos o mal definidos, cuando son más eritematosos o inflamatorios pueden estar indicando que puede virar hacia el polo T.

Hay alteración de la sensibilidad, como en toda forma de lepra, pero en esta forma la anestesia o hipostesia es un signo importante para el diagnóstico. Se debe buscar en la mácula, y la primera en alterarse es la sensibilidad térmica, por lo tanto, se puede explorar con dos tubos conteniendo en uno agua a temperatura ambiente y otro con agua a temperatura de 40 °C. apoyando en la lesión en forma alterna. Suele ocurrir que no haya lesión visible y si área anestésica o hipoestésica, anhidrotica y alopecica, que se denomina Área dormida.

La Baciloscopia generalmente es negativa o escasamente positiva.

La reacción a la lepromina, como es una forma inestable inmunológicamente, es variable, puede ser positiva o negativa, dependiendo de la inmunidad celular del huésped. Dicha reacción sirve de valor pronóstico.

La histopatología es inespecífica con infiltrado inflamatorio a predominio linfocítico, que rodea los vasos cutáneos, anexos y los filetes nerviosos. (foto 2).

Es de difícil diagnóstico por ser una forma inespecífica, por lo que se debe pensar en ella, ante una mácula asintomática, buscar alteración de la sensibilidad, si hay dudas se puede recurrir a la prueba de la histamina, (prueba de Pierini). Se deposita una gota de histamina al 1/00 y luego pinchar y se producirá la triple reacción de Lewis en una piel normal. Se debe hacer en macula y en piel normal. En la macula de la lepra I, no se producirá el eritema tardío que está relacionado con la inervación axónica.

Como diagnósticos diferenciales se debe tener en cuenta el vitíligo, granuloma anular maculoso, nevo acrómico, morfea, pitiriasis alba. Eritema pigmentado fijo a droga, entre otros. Siempre buscar la alteración de la sensibilidad y la epidemiología que es muy importante. Con respecto al tratamiento el más frecuente es el paucibacilar (PB): por tener con frecuencia menos de 5 lesiones, Baciloscopia negativa y lepromina positiva. Pero si tiene baciloscopia positiva se debe realizar tratamiento multibacilar (MB).



Foto 1

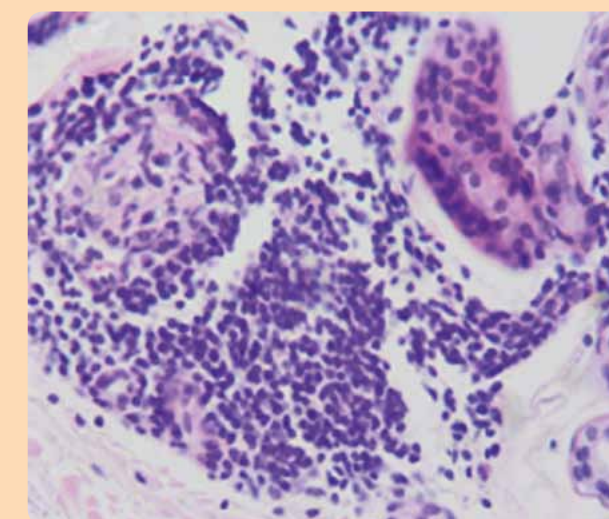


Foto 2

La lepra
Indeterminada
(LI) es considerada
forma de inicio de la
enfermedad.



Mónica Recarte

Programa de Dermatología
Sanitaria y Control de Lepra,
Santa Fe

LEPRA TUBERCULOIDE

En la lepra tuberculoide el bacilo sólo origina lesiones en piel y SNP. Inmunológicamente es la variedad menos grave, se caracteriza por la resistencia del huésped al bacilo. Es una forma clínica estable y no infectante.

La evolución de la forma Indeterminada a Tuberculoide puede ser aguda o tórpida, en esta última, que es la más frecuente, la primera manifestación son los cambios histológicos, sin presentar cambios clínicos, a estas Soza Lima las denominó, lesiones de transición.

Las máculas comienzan a infiltrarse en toda su superficie o solamente en los bordes, para finalmente adquirir el típico aspecto tuberculoide. Clínicamente se pueden presentar como placas bien definidas, con toda su superficie infiltrada, de borde externo neto, eritematosa.

Otra variedad es la denominada tricofitoide, cuyo borde externo neto está formado por lesiones papuloides, ya que no son pápulas porque no resuelven solas y dejan cicatriz e histológicamente no son francos tubérculos.

El borde externo es bien definido, eritematoso o parduzco y el interno más difuso e impreciso, la infiltración disminuye hacia la zona central de la lesión, que se presenta lisa con aspecto de piel normal o levemente atrófica, algunas veces hipocrómica.

Son lesiones de forma circular u ovaladas, generalmente de diámetro mayor a 4 cm., asimétricas, generalmente únicas, si existen más de 5 lesiones ya se considera una forma BT. Presentan alopecia, anhidrosis y disestesia precoz, debido al compromiso de los filetes nerviosos, que en ocasiones se engrosan dando a la lesión un aspecto en raqueta de tenis. Asientan en cualquier parte del cuerpo, con mayor frecuencia en tronco miembros y región frontal.

Algunos autores sostienen que en HT el compromiso de los troncos nerviosos es mínimo. Otros por el contrario afirman que puede existir un compromiso importante, siempre asimétrico y generalmente de un solo tronco nervioso, dependiendo de cuál sea el afectado, el grado de discapacidad que provocará.

En estos pueden aparecer los llamados abscesos de nervios, que son realmente una necrosis caseosa del nervio, que puede escindir la vaina y fistulizar a la piel formando una ulceración. Los troncos nerviosos más afectados son: cubital, ciático – poplíteo externo, rama auricular y transversa del plexo cervical superficial, radial, mediano. Es una mononeuritis, con manifestaciones sensitivas, tróficas y motoras. Los trastornos sensitivos comienzan con hiperestesia, con dolor en el trayecto nervioso o parestesias que luego se transforma en hipoestesia y anestesia. Primero se pierde la sensibilidad térmica, luego la dolorosa y finalmente la táctil y profunda. A la palpación los nervios periféricos se presentan aumentados de tamaño y dolorosos.

Existe una variedad clínica denominada nodular infantil, que ocurre en la primera infancia y se caracteriza clínicamente por presentar nódulos foliculares, redondeados, eritematosos, generalmente únicos en cara y miembros, de tamaño variable que pueden llegar hasta 2 cm de diámetro. Al comienzo son edematosos, regresan espontáneamente, dejando una cicatriz.

Exámenes Complementarios:

- Reacción de Fernandez-Mitsuda: intensamente positiva, puede llegar a ulcerarse
- Baciloscopia: negativa.
- Histopatología
 - Granulomas de células epitelioides con linfocitos encapsulando el granuloma, en la TT polar.
 - Granulomas de células epitelioides con pruebas de hipersensibilidad grave, en la TT subpolar, como sigue:
 - Erosión profunda y bastante extensa de la epidermis o
 - Caseificación central de un fascículo nervioso o áreas de necrosis fibrinoide en la dermis o
 - Muchas células gigantes tipo Langhans o
 - Aumento masivo del grosor de los fascículos nerviosos, en la dermis profunda rodeados por una zona de linfocitos dentro del perineuro, este parece estar intacto y netamente definido, pero los pequeños nervios dentro del granuloma pueden ser destruidos hasta quedar irreconocibles. La zona subepidérmica suele estar infiltrada si el granuloma afecta la dermis superficial.

La tinción de Fite Faracco es negativa para BAAR.



Lepra tuberculoide

En la **lepra tuberculoide** el bacilo sólo origina lesiones en piel y SNP. Inmunológicamente es la variedad menos grave, se caracteriza por la resistencia del huésped al bacilo.

VERRUKID **kid** PEDIATRICO



ACIDO SALICILICO 15%-GEL LIQUIDO FORMADOR DE PELICULA

EL TRATAMIENTO DE VERRUGAS EN NIÑOS AHORA ES MAS SIMPLE Y EFECTIVO



LICEND

IVERMECTINA 0,5% LOCION

EL FIN DE LA PEDICULOSIS

EFICACIA

Pediculicida y Ovicida.

SEGURIDAD

Aprobado su uso, a partir de 6 meses.

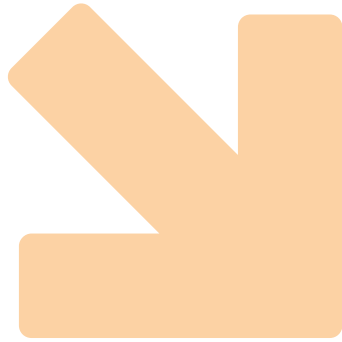
TOLERANCIA

Sin efectos sistémicos.

ECONOMIA

Efectividad con una única aplicación.
Reconocido por Obras Sociales.





Elisa Petri de Odriozola

Dispensario dermatológico
"Hersilia H. de Blaquier",
Corrientes

LEPRA DIMORFA

Denominada también Lepra Intermedia, Bordeline o Interpolar.

VI Congreso Internacional de Madrid (1953): reconoce 4 formas clínicas, constituidas por 2 tipos polares: Tuberculoide y Lepromatoso, y 2 grupos: Indeterminado y Dimorfo.

Ridley y Jopling (1962): correlacionan aspectos clínicos, histopatológicos e inmunológicos, y subdividen el grupo Dimorfo o Bordeline en:

- Bordeline Tuberculoide
- Bordeline Bordeline
- Bordeline Lepromatoso

Comprende un grupo de casos situado en el espectro intermedio de la Lepra, entre los polos Tuberculoide y Lepromatoso caracterizado por la inestabilidad caracteres menos definidos y evolución incierta.

Las lesiones se presentan como maculas anulares, placas eritematosas, violáceas, ferruginosas, suculentas o firmes, superficie lisa y brillante, aunque a veces puede parecer seca y ásperas con escamas, uniformemente engrosadas o con un recorte central de piel aparentemente indemne en "recorte de hostia" localizadas en tronco y miembros.

Límite interno neto y externo menos definido que puede perderse en la piel normal circundante cuanto más se acerque al polo Lepromatoso.

El número de lesiones y la simetría será mayor cuanto menos resistencia tenga el huésped.

Compromiso neural es intenso vinculable a la frecuencia e intensidad de los episodios reaccionales que pueden dejar secuelas importantes (discapacidad).

Mitsuda: dudosa o levemente positiva en casos de mayor resistencia, negativa en los de baja resistencia.

Baciloscopia: negativa o positiva en la lesión, negativa en mucus nasal, excepto en algunos casos BL, con menor carga bacilar que en L.L., no se observan globos.

Los casos no tratados pueden evolucionar al polo Lepromatoso con sucesivos brotes reaccionales.

En fase reaccional: lesiones urticarianas, suculentas y diseminadas, típicas en la nuca, cara, tronco, centro facial y palmoplantar, calientes, dolorosas.

Engrosamiento de troncos nerviosos.

La invasión de órganos y vísceras no es progresiva ni permanente (BL), hay casos publicados con afectación de ganglios, hígado, testículos y epidídimo, durante los episodios reaccionales.

Biopsia: tomar del borde activo de la lesión, se sugiere dos o más muestras.

H.P: de acuerdo al sitio y al momento evolutivo mostrará un infiltrado cercano al polo Tuberculoide o Lepromatoso.

BORDELINE LEPROMATOSA (BL):

Máculas, pápulas, placas infiltradas, color rojizo o parduzco, morfología y tamaño variable, superficie lisa y brillante, numerosas, con bordes externos mal definidos o difusos y límite interno neto.

Distribución bilateral no siempre simétricas. La pérdida de sensibilidad puede ser mínima o anestesia total especialmente en el centro de la lesión, y en algunos casos está conservada. Puede haber anestesia de manos y pies.

Afecta tronco y miembros y con frecuencia manos y pies, centro faciales y pabellón auricular.

Se palpan troncos nerviosos engrosados asimétricos.

No se observa alopecia de cola de cejas, fascie leonina o deformación de nariz típicos de los LL.

Baciloscopia: en las lesiones generalmente positiva. En algunos casos puede ser positiva M.N.

Mitsuda: negativa

H.P: epidermis adelgazada separada del granuloma por un área indemne. En el granuloma se observa un gran número de macrófagos la mayoría grandes con citoplasma granular y otros con citoplasma espumoso, en algunos focos puede haber linfocitos y algunas células epiteloides que infiltran irregularmente el granuloma o circundando nervios. Estos muestran en muchos casos laminación e infiltración linfocitaria del perineuro. Se pueden observar numerosos bacilos.

BORDELINE BORDELIN (BB)

Es la más inestable, con lesiones generalmente numerosas, rojizas o parduzcas o ferruginosas, ovaladas o redondeadas, algunas completamente infiltradas, otras

con un centro claro anestésico, o más de uno, borde elevado en declive que se pierde en la piel adyacente, algunos casos en placas o en banda engrosadas suculentas. Moderadamente anestésicas.

No suele observarse compromiso mucoso ni visceral.

Baciloscopia: positiva

Mitsuda: negativa

H.P: granuloma de células epiteloides difuso y no focalizado por linfocitos que se observan dispersos, ausencia de células de Langhans. Los nervios sin compromiso significativos. Zona subepidérmica respetada. Presencia moderada de bacilos.

BORDELIN TUBERCULOIDE (BT)

Máculas o placas eritematosas o hipocrómicas más numerosas, de mayor tamaño y más infiltradas que en los TT. borde definido, con lesiones satélites y en ocasiones lesiones en placas, la superficie puede ser lisa pero generalmente es áspera o escamosa. Mayor daño nervioso. Engrosamiento palpable. Sensibilidad disminuida

Baciloscopia: negativa o con escasos bacilos

Mitsuda: débilmente positiva o positiva

H.P: granulomas de células epiteloides que pueden estar focalizados y rodeados de zonas de linfocitos, pueden observarse algunas células gigantes indiferenciadas o de tipo Langhans. Infiltración linfocitaria del perineuro, pudiendo hallarse nervios fragmentados e invasión de anexos. Zona subepidérmica clara.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:

- Tener en cuenta algunos signos presentes en la Lepra
- Pérdida de la sensibilidad
- Engrosamiento nervioso
- Presencia de BAAR

Realizar una minuciosa correlación clínico-patológica para descartar otras patologías.

Entre los más frecuentes:

- Tiña corporis
- Granuloma anular diseminado
- Parapsoriasis en placas
- Micosis Fungoide
- Linfomas
- Necrobiosis Lipoídica
- Sarcoidosis
- Lupus Vulgar

LEPRA LEPROMATOSA

Isabel Soto

Jefa de Sección Leprología del Hospital "Dr. Baldomero Sommer", Buenos Aires

Esta forma clínica es la que presenta manifestaciones floridas y adquiere importancia desde el punto de vista epidemiológico ya que es abierta y contagiosa. Dada la anergia al *Mycobacterium leprae*, los bacilos se multiplican e invaden al huésped. La bacteriología en piel y mucus es positiva.

Si bien las primeras manifestaciones se observan en la piel y mucosas de vías aéreas superiores (nariz, boca, faringe, laringe), la lepra lepromatosa es una enfermedad sistémica y pueden comprometerse además de la piel y los nervios periféricos, órganos como el testículo y epidídimo, ojo, bazo, hígado, médula ósea y ganglios. El riñón solo es afectado secundariamente, a través de los episodios reaccionales e infecciones crónicas que llevan a la amiloidosis e insuficiencia renal crónica.

La epistaxis y la obstrucción nasal suelen ser manifestaciones tempranas de la lepra lepromatosa. La ulceración del tabique nasal es frecuente y la causa del posterior derrumbe de la pirámide nasal y sus deformidades. Si el tratamiento se atrasa, las lesiones pueden progresar hacia el cavum, los sitios más afectados son el velo del paladar, la pared posterior de la faringe y la laringe hasta el borde libre de la epiglotis.

Desde el punto de vista cutáneo, las lesiones son diseminadas, con tendencia a la simetría y de gran variedad en su presentación clínica: infiltraciones, máculas, placas, nódulos y tubérculos.

Las máculas normalmente son múltiples y simétricas en su distribución. Tienen una superficie lisa, sus límites son difusos, pueden ser eritematosas o color hoja seca y generalmente no tienen pérdida de la sensibilidad. Respetan corredera vertebral, cuello y grandes pliegues.

Las infiltraciones pueden ser difusas o en forma de placas y debido a las mismas el pelo de las cejas se cae, comenzando por su tercio externo y también hay pérdida del vello corporal. La caída de las pestañas se denomina madarosis. La pérdida de la sensibilidad superficial en estos casos es poca o insignificante.

Sobre las máculas e infiltraciones pueden asentar tubérculos (lepromas) y nódulos de distinto tamaño, aunque también pueden surgir en forma aislada sobre piel aparentemente sana. Son típicos de esta forma clínica de lepra y pueden presentar igual color que la piel o ser eritematosos, evolucionan en forma lenta, pueden ulcerarse o atrofiarse dejando al desaparecer cicatriz; se ubican en pabellones auriculares, cara, tronco, cara de extensión de miembros y con menos frecuencia en genitales. La piel de la cara difusamente infiltrada con acentuación del pliegue frontal, los lóbulos infiltrados, la alopecia de las cejas y pestañas y el enrojecimiento conjuntival configuran la facies leonina característica de la lepra lepromatosa.

El compromiso neural también está presente en esta forma clínica y afecta varios nervios periféricos (cubital, mediano, ciático poplíteo externo, tibial posterior, facial, trigémino) ocurre en forma más lenta, progresiva y con tendencia a la simetría. Al comienzo los nervios se palpan engrosados y en casos avanzados, delgados y duros debido a la fibrosis. El resultado es la anestesia extensa en los sitios de inervación, lesiones neurales severas por síndromes de compresión extrínseca o intrínseca, parálisis, atrofiaciones musculares y múltiples discapacidades como mano en garra, pie cavo, lagofthalmos, etc.

La afectación ocular puede producirse debido a las lesiones provenientes del compromiso neural del orbicular de los párpados (lagofthalmos) y del trigémino (anestesia de córnea), o por la invasión del *M leprae* de la cámara anterior del ojo, con lesiones específicas y reaccionales en sus diferentes componentes anatómicos, las mismas son el resultado de un diagnóstico y tratamiento tardío de

la lepra que disminuyen la calidad de vida del paciente. La participación del testículo y el epidídimo es causa de esterilidad y ginecomastia.

Los órganos como el hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea también son invadidos habiéndose demostrado histopatológicamente, la presencia de bacilos e infiltrados lepromatosos.

Los huesos pueden verse afectados por la presencia de lesiones específicas, en los casos graves y sin tratamiento. Sin embargo, las lesiones frecuentes son secundarias a traumas repetidos en regiones anestésicas, trastornos de la inervación, circulación ósea, etc. que van produciendo atrofia concéntrica de las falanges de los dedos y de los metatarsianos.

Existen formas especiales de lepra lepromatosa como la "lepra de Lucio". Se caracteriza por presentar infiltración difusa extensa de la piel, con baciloscopia positiva y debido a la anergia del huésped se produce diseminación bacilar que coloniza también a las células endoteliales de los vasos capilares, condicionando la aparición de vasculitis necrotizantes reaccionales (Fenómeno de Lucio).

La "Lepra de Wade" o lepra histioides, se manifiesta clínicamente por la formación de nódulos subcutáneos y dérmicos, eritematosos, firmes, de bordes bien definidos. Se presentan en pacientes con antecedentes de tratamiento irregular o en aquellos que recibieron monoterapia sulfónica y como formas de novo. Su denominación deviene del aspecto histológico con histiocitos fusiformes que contienen bacilos y muestran una disposición arremolinada.



Lepra lepromatosa, compromiso de lóbulo auricular y avanzada discapacidad y secuela por el diagnóstico tardío.

EPISODIOS REACCIONALES O REACCIONES LEPRÓTICAS

Ricardo Achenbach
Profesor Adjunto
Dermatología UBA

Definición: Fenómeno inflamatorio agudo o subagudo de naturaleza inmunológica que irrumpe en el curso habitualmente crónico de la lepra. Es una urgencia en dermatología.

De su rápido diagnóstico y tratamiento depende la posibilidad de evitar: secuelas permanentes en el o los nervios periféricos y daño en órganos internos. De no ser por las reacciones, todo sería más fácil, la lepra sería una infecciosa casi inocua.

No existen en el grupo indeterminado, pueden ser el motivo de primera consulta, por lo que se debiera no solo pensar en el diagnóstico, sino saber manejarlo. Se prestan a múltiples diagnósticos diferenciales.

Clasificación:

REACCIÓN TIPO I (RT 1): Aumento de la IMC (inmunidad mediada por células): reacción reversal o de reversa (hoy desaconsejada esta nomenclatura), si existe una disminución de la IMC: se la denominaba reacción en descenso de grado ("downgrading"). Puede ocurrir años post terapia (casos de 20 años) y si sucede intra tratamiento es un acontecimiento frustrante para el médico y el paciente. La RT1 es patrimonio de los dimorfos, especialmente BT y BL. No afecta el organismo en forma sistémica como la RT2, aunque la neuritis y la exacerbación del compromiso cutáneo son importantes, (especialmente el daño neural). Responde a los corticoides, NO a la talidomida (opinión personal). El mayor problema es el daño neural. Es inestable por naturaleza y el % es alto en nuestra experiencia (50-70%).

Etiopatogenia: mediada por IMC Th 1: IFN γ , IL 2, IL 12, IL17, CXCL10 (cxc quemoquina 10) y IL6.

Presentación exclusiva en el grupo dimorfo: BT, BB, BL. Es la causa más importante de discapacidad en lepra. Se caracteriza por el compromiso del nervio periférico y la piel. NO de órganos internos, NO es sistémica como la RT2.

Aspectos clínicos: Parte del curso evolutivo de la lepra, pero suele precipitarse

por el tratamiento, en realidad puede ocurrir antes, durante o después de iniciado el tratamiento, especialmente la TMD (terapia multi droga o poli quimioterapia).

Las lesiones de la piel se inflaman, edematizan y enrojecen, pueden ulcerarse. El enfermo puede quejarse de hormigueo, pinchazos, ardor y la queja de alteración de la sensibilidad y/o pérdida de la fuerza motora.

Los pacientes no se sienten sistémicamente enfermos como en la RT2. Buscar siempre el daño neural. Si el área afectada por la hipostesia, falta de sudor o atrofia muscular aumenta, puede ser signo de RT1 o de recaída. Los nervios periféricos deben ser evaluados, el facial, cubital, mediano, radial, ciático poplíteo externo y tibial posterior se inspeccionan rutinariamente.

Prueba de la motilidad muscular voluntaria: a mediados de los 60, con una gradación de 0 a 5, siendo 0: parálisis total y 5 movimiento completo, fuerza normal y resistencia. Para evaluar el nervio facial, tocar gentilmente la córnea con un algodón y hacer cerrar los ojos al paciente, ver si existen fasciculaciones o debilidad muscular.

Pruebas sensoriales: gradación con los pelos de cerda, hoy existen monofilamentos de nylon (Semmes-Weinstein) sobre un mapeo de las lesiones de la piel y efectuando un gradiente de daño, tedioso y no muy sensible ni específico. Poco útil para el trabajo de campo. Se necesita personal especializado.

Lo clásico funciona aún en terreno, el médico tratante es clave, con un objeto romo buscará la alteración sensitiva y las pruebas básicas de movilidad muscular; Ejemplo: interóseos sumados a la palpación en los sitios de atrapamiento mecánico, suelen bastar.

Es más frecuente en los primeros meses de la TMD, pero puede observarse antes, en el paciente virgen de tratamiento, o luego de finalizado éste: reacción reversal tardía, (casos de 30 años post alta). Mayor incidencia en BT y BB (Hastings, mayor del 50 %). En nuestra experiencia, mayor al 70%.

Existen pruebas especiales: en centros especializados: electrofisiología con medición de la velocidad de conducción. En la RT1 en general se afecta la conducción (retraso) y en la RT2 bloqueo de la conducción.

Laboratorio: niveles de IL 1, 2,6,10,13 y 17; Factor de necrosis tumoral α e Interferón γ . Medidas de fase aguda de respuesta inflamatoria (PCR). Medir activación de macrófagos. Nivel de anti cuerpos contra el M. leprae. Niveles de ligandos de quemoquinas. Pruebas de inmunidad mediada por células (transformación de linfocitos entre otras).

Todavía es el clínico quién puede detectar una RT1 precozmente. El diagnóstico diferencial entre RT1 y RT2: puede ser difícil en BL o LLsp, la RT2 es generalizada (órganos internos, ojos, articulaciones, entre muchos otros). no se observa un compromiso general en la RT1. En la RT1 suele haber pérdida de sensibilidad y son más homogéneas que en la RT2. En la RT1 el frotis muestra mayormente linfocitos y en la TR2 neutrófilos. RT1: dispersión temporal y en la RT2: bloque de la conducción neural.

Compromiso cutáneo: Exacerbación de las lesiones preexistentes, lesiones previas desapercibidas pueden hacerse más evidentes y parecer que surgen "de novo". Si el "brote" es intenso puede resolver dejando cicatriz post ulceración. Con tratamiento, en días las lesiones toman su aspecto inicial. Las formas BT y algunos BB más asimétricos que en la LLp y en general, menos número de lesiones y menor IB (índice Bacilosκόpic). Las BL pueden progresar y confundirse con LLp si no se tratan, amén del enorme daño neural que suelen poseer. (Ver Figuras)

Neuritis: La neuritis puede ser la única manifestación o asociarse al compromiso cutáneo.

¿Qué observar en el nervio periférico?: dolor, engrosamiento, irregularidad y aumento de la consistencia. La instalación de la discapacidad puede ser rápida en el curso de horas o días. Neuritis en RT1: 43 al 73% de los Borderline (o más). Se la constata en tres niveles: terminales nerviosas cutáneas, nervios subcutáneos y troncos nerviosos: en la piel destruyen las terminaciones nerviosas los granulomas.

En la BL los granulomas en la dermis profunda perianexiales y proliferan las células de Schwann en y alrededor del perineuro, conduciendo a un edema y un mayor número de células inmuno competentes con "expansión" del granuloma.



Reacción tipo 1, las lesiones iniciales se exacerban tornándose máculas en placas, apareciendo lesiones nuevas que previamente no eran evidentes. En este paciente que es de CABA, se acompaña de neuritis cubital severa.

Especialmente si se acumula líquido extra e intra, peri, y epi neural → nervio rígido con daño axonal.

En los troncos nerviosos se agrega la compresión anatómica.

Diagnóstico: compromiso cutáneo-neural, histopatología con un acercamiento al polo T, disminución de la carga bacilar, rápida respuesta al tratamiento con corticoides.

REACCIÓN REVERSAL	RECAÍDA
Aparece en lesiones preexistentes	Nuevas lesiones
Disminuye IB e IM	Aumenta IB e IM
BT BB BL	Todo el espectro
Frecuente	Rara
Mejora con corticoides	No mejora con corticoides
Aumento IMC	TMD inapropiado o resistencia
Tratamiento: corticoides	Tratamiento: antibioticoterapia

Tratamiento:

Inicial: metilprednisona de 20 a 40 mg diarios.

Posterior: ajustar la dosis de acuerdo a la respuesta clínica. Neuritis!

Duración: en general varios meses, No menos de 3 a 6, hoy se aconsejan 12 a 20 meses, ↓ 5 a 10 mg por mes, lentamente.

Medidas generales, fisioterapia. Si bien 30-40 mg de meprednisona es lo clásico, la duración, es algo controvertida, se aconseja una dosis única matutina, al menos 3 a 6 meses, reducir 5 mg cada 1 a 2 meses. Ciclosporina y tratamiento con biológicos, falta experiencia. Útiles las pruebas motoras y sensoriales, monitoreo.

REACCIÓN TIPO II (RT 2): mediada por inmunidad humoral y celular (FNT) elevación de IL6 y PDFGB. Se presenta entre el 15% y 50 % de LLp. El eritema nodoso leproso es su forma de manifestación cutánea más frecuente; compromete el estado general y órganos diana, sistémico y con potencial de matar al enfermo y/o dañar órganos nobles. A mayor número de lesiones cutáneas y mayor IB (4+), se cree mayor riesgo de reacción. Depende del área o País.

Compromiso cutáneo: eritema nodoso leproso, es característica su localización extendida que lo diferencia del EN de otras etiologías. No asienta sobre lesiones preexistentes como la RR, en el ENL los nódulos aparecen sobre piel clínicamente sana, pueden clasificarse con fines docentes y prácticos en: eritema papuloso, eritema polimorfo, paniculitis crónica, ENL necrotizante y fenómeno de Lucio y Alvarado.

Compromiso sistémico: fiebre, astenia, leucocitosis, neuritis, artritis, orquiepididimitis, epistaxis, úlceras bucales, iridociclitis, glomerulonefritis, adenitis, periostitis, hepatitis (menos estudiada).

Diagnóstico: clínica característica y la histopatología: infiltrado denso en dermis superficial, profunda y sub cutáneo predominantemente por neutrófilos (en relación a un granuloma LL "antiguo"). ENL necrotizante puede haber necrosis y ulceración epidérmica. Disminución de carga bacilar, IB e IM. A medida que la lesión "envejece" en su actividad, los neutrófilos disminuyen y ↑ linfocitos. Interviene en parte también la IMC.

Diagnósticos diferenciales:

Eritema nodoso de otras etiologías (Sospechar Hansen en área endémica!!)

Síndrome febril prolongado

Sepsis

Colagenopatías

Farmacodermias

Sífilis secundaria

Síndrome de Sweet

Pioderma gangrenoso

Linfomas, entre muchos otros.

Tratamiento:

Mujer edad fértil: leve: AINES (aspirina 2 gr/día).

Moderado a severo: metilprednisolona 40 a 60 mg/día.



Eritema nodoso leproso severo, con importante compromiso del estado general, en paciente estudiada previamente por casi un año por "síndrome febril prolongado", sin diagnóstico etiológico al momento de la consulta con dermatología, derivada por la aparición reciente de nódulos.

De su **rápido diagnóstico y tratamiento** depende la posibilidad de **evitar: secuelas permanentes** en el o los nervios periféricos y daño en órganos internos.

rePOAK

Diclofenaco 3%, Ácido Hialurónico 2,5%

INNOVACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS QUERATOSIS ACTÍNICAS



Cassará

Ahorrador de esteroide: clofazimine (poca eficacia). Talidomida con las medidas anticonceptivas adecuadas (doble anti concepción). Para mí de elección! 50-100/día. 7 años. (En LLp con IB 6+.).

Varón y mujer postmenopáusica: leve: "ídem". Moderado a severo: talidomida 100 a 400mg/día (infrecuente dosis).

Fenómeno de Lucio: se presenta en la "Lepra de Lucio" o en una LLp con infiltración difusa, en general con pocos o sin lepromas. Pequeños infartos cutáneos que progresan a úlceras profundas, de borde triangular o irregular y que pueden afectar gran parte de la superficie corporal. Histología: importante presencia de BAAR en el endotelio capilar. La lepra de lucio y Alvarado (eritema necrotizante, lepra Lazarina o bonita) es una variante difusa, moteada que se observa en áreas de México y Venezuela, aunque se han comunicado casos en la Argentina, Brasil, Costa Rica, Jamaica, Hawái, Cuba, Paraguay, Portugal, Francia, Japón y Holanda, entre otros Países.

Casi siempre se necesita una combinación de corticoides con la talidomida, al igual que en los casos de neuritis grave, iridociclitis, orquiepididimitis, traqueitis, los corticoides se disminuyen gradualmente. Los midriáticos son importantes para evitar sinequias oculares y si la neuritis cubital es rebelde, la infiltración local con corticoides es de gran utilidad, antes de la cirugía de transposición del cubital bajo electromiograma (micro cirugía para no dañar los vaso nervorum).

Hoy se observa un evento denominado síndrome de reconstitución inmunológica, en pacientes con SIDA o inmuno suprimidos: tanto en la RT1 como en la tipo2, se deben cumplir los siguientes criterios: presentarse antes de los 6 meses de comenzada la TARV (terapia anti retroviral), VIH avanzada (SIDA) y bajo contaje de CD4 antes y elevación de los mismos post TARV.

La Reacción tipo I parte del curso evolutivo de la lepra, pero suele precipitarse por el tratamiento, en realidad puede ocurrir antes, durante o después de iniciado el tratamiento, especialmente la TMD (terapia multi droga o poli quimioterapia).

“

No me duelen los actos de la gente mala, me duele la indiferencia de la gente buena.

”

Martin Luther King



Clarisa Roncoroni
Hospital "Dr. Baldomero
Sommer", Buenos Aires

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Innumerables procesos inmunológicos, neurológicos, dermatológicos e histológicos pueden confundirse con alguna de las formas clínicas de lepra, debido a la gran variedad de signos y síntomas de esta enfermedad.

La falta de un alto índice de sospecha conducirá a una interpretación errónea de los datos y por lo tanto, a un tratamiento ineficaz.

Si se vive en un país endémico, como la Argentina, la enfermedad siempre deberá sospecharse en todo paciente con los datos clínicos sugerentes, por ello no debe pensarse en la lepra como un padecimiento raro.

- Existen diversas dermatosis que pueden ser confundidas con lepra, y a la inversa, formas clínicas de lepra que pueden ser erróneamente diagnosticadas como otras patologías
- Hay que destacar la importancia de la sospecha de lepra para el diagnóstico precoz, el tratamiento oportuno y de esa manera evitar la progresión de la enfermedad a formas discapacitantes

Lepra indeterminada: Se caracteriza por la presencia de una o escasas máculas de límites poco definidos, generalmente hipocrómicas o débilmente eritematosas. La sensibilidad termoalgésica puede estar ligeramente disminuida.

Estas lesiones pueden ser confundidas con otras patologías como

- Pitiriasis alba.
- Pitiriasis versicolor.
- Dermatitis solar hipocromiante.
- Nevos hipocrómicos.
- Hipocromías residuales.

Lepra tuberculoide y borderline tuberculoide: presentan lesiones cutáneas en escaso número, asimétricas de coloración rojiza o eritematosas en forma de mácula o placas levemente infiltradas, con borde bien diferenciado de la piel normal. Algunas lesiones presentan configuración anular con límites

internos más netos que el externo y con bordes mejor delimitados en algunos sectores que en otros. En la lepra borderline tuberculoide es frecuente la presentación de reacción reversal, tornando las lesiones inflamatorias, edematosas y aparición de neuritis.

Este tipo de lesiones lleva al planteo de diferentes diagnósticos diferenciales como:

- Psoriasis.
- Pitiriasis rosada.
- Granuloma anular.
- Eritema anular centrífugo.
- Lupus vulgar.
- Tuberculosis cutánea.
- Lupus discoide.
- Sarcoidosis (constituye un reto porque clínica e histológicamente son muy parecidas).

Lepra borderline borderline y borderline lepromatosa:

presenta incontable número de lesiones, tendencia a la forma anular, debe diferenciarse de eritema polimorfo, urticaria, micosis fungoide, farmacodermias, mastocitosis, granuloma anular diseminado, entre otras diversas patologías.

Lepra lepromatosa: se caracteriza por lesiones diseminadas, con tendencia a la simetría con gran polimorfismo en su clínica: infiltraciones difusas, máculas, placas, nódulos tubérculos. Generalmente no tienen pérdida de la sensibilidad y suelen respetar corredera vertebral, cuello y grandes pliegues. Los diagnósticos diferenciales más frecuentes debe hacerse con:

- Neurofibromatosis.
- Leishmaniasis.
- Linfomas.
- Prúrigo solar o dermatosis solares.
- Sweet.
- Queloides.

Episodios reaccionales:

De comienzo agudo, con aumento de lesiones cutáneas preexistentes que se hacen más edematosas, brillantes y calientes. Puede haber fiebre, mal estado general, mialgias y artralgias con leucocitosis, aumento de la VSD y alteración del hepatograma. Si se presenta como forma de inicio de la enfermedad puede confundirse con:

- Lupus sistémico.
- Vasculitis.

- Artritis.
- Enfermedades febriles.
- Sepsis.

Neuritis hanseniana:

Produce un deterioro funcional progresivo y alteraciones motoras discapacitantes, si no se realiza el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno. Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son:

- Neuropatía diabética, por fármacos o por alcohol.
- Amiloidosis neural primaria.
- Notalgia parestésica (síndrome de Bernhardt).
- Síndrome de túnel carpiano.
- Tromboangeítis obliterante.
- Siringomielia.
- Neuritis periférica (neuritis hipertrófica familiar progresiva).

Innumerables procesos inmunológicos, neurológicos, dermatológicos e histológicos pueden confundirse con alguna de las formas clínicas de lepra, debido a la gran variedad de signos y síntomas de esta enfermedad.

HISTOLOGÍA DE LOS GRANULOMAS HANSENIANOS

Roberto Schroh

Docente Autorizado UBA. Ex Jefe de Dermatopatología, Hospital "Dr. José María Ramos Mejía", CABA

Los histiocitos (macrófagos) son parte de la población celular normal de la dermis. Son generalmente identificados sobre la base de rasgos no específicos a la microscopía óptica. Cuando son inmaduros se parecen a los linfocitos y cuando maduran es difícil diferenciarlos de células endoteliales prominentes o fibroblastos. Se sostiene que los histiocitos no se pueden identificar con certeza en cortes de rutina en ausencia de fagocitosis.

La expresión clínica e histopatológica de la lepra depende de la respuesta inmunológica del huésped. La LL se caracteriza por la ausencia de toda manifestación de inmunidad celular frente al *Mycobacterium leprae*, tanto in vivo como in vitro. Las otras formas clínicas presentan un grado variable de compromiso inmunológico.

La expresión de la inmunidad celular depende de dos líneas celulares, los linfocitos T y los macrófagos. Esta expresión es modulada por diferentes subpoblaciones de las mismas líneas celulares o por mediadores solubles producidos por ellas y por otros factores que incluyen inmunoglobulinas, complejos inmunes, histamina, prostaglandinas, etc.

Se ha demostrado que los linfocitos T de los pacientes lepromatosos no reaccionan "in vitro" frente a los antígenos del *M. leprae* y se atribuyó el defecto inmunológico de la lepra a la ausencia de linfocitos T específicamente sensibilizados en estos pacientes. En estudios más recientes se ha atribuido la falta de reactividad a la presencia de una subpoblación de linfocitos T supresores.

El defecto macrofágico es el trastorno celular observado en las formas progresivas de la lepra. Los macrófagos lepromatosos poseen la maquinaria enzimática necesaria para digerir al *M. leprae* si están activados por otro proceso inmunológico, el cual requiere la intervención de linfocitos sensibilizados. Pero la importancia del macrófago no se limita a su respuesta a estímulos linfocitarios; estas células juegan un papel fundamental en el procesamiento y presentación de antígenos al sistema linfático en la inducción de la respuesta inmune.

Hanseniasis indeterminada (HI).

Se caracteriza por la presencia de discretos infiltrados mononucleares en torno a vasos sanguíneos, anexos cutáneos y nervios, levemente engrosados. En algunos casos se pueden demostrar BAAR en nervios, músculo piloerector y en los infiltrados subepidérmicos. (Foto 1).

Hanseniasis tuberculoide (TT).

Se observa la presencia de granulomas focalizados de células epitelioides rodeados por densos infiltrados linfocitarios. Los granulomas se pueden extender y comprometer la capa basal epidérmica. Los anexos cutáneos y nervios están afectados y pueden ser irreconocibles. Pueden estar presentes algunas células gigantes de Langhans. BAAR negativos.

Hanseniasis dimorfa tuberculoide (BT).

Se aprecian granulomas focalizados de células epitelioides rodeados por linfocitos, que dejan una zona clara subepidérmica. Las células gigantes de Langerhans pueden ser numerosas. Los anexos dérmicos y nervios están densamente infiltrados, sin dejar de ser reconocibles. Pueden observarse algunos BAAR intraneurales.

Hanseniasis dimorfa borderline (BB).

Se evidencian granulomas difusos de células epitelioides no focalizados, dejando una zona clara subepidérmica. Los linfocitos son escasos y dispersos. Las células de Langhans están ausentes. Los nervios pueden estar parcialmente afectados y con laminación del perineuro. Moderado número de BAAR.

Hanseniasis dimorfa lepromatosa (BL).

Se advierten granulomas de histiocitos epitelioides y de células de Virchow rodeados por infiltrados linfocitarios, dejando una zona clara subepidérmica. Los nervios pueden exhibir laminación e infiltración del perineuro. Los BAAR generalmente son numerosos.

Hanseniasis lepromatosa subpolar (LLs).

Caracterizada por granulomas de histiocitos epitelioides asociados a células de Virchow rodeados por discretos infiltrados de linfocitos y plasmocitos dispersos, dejando una zona clara subepidérmica. En este caso las células gigantes multinucleadas son tipo Touton. Los nervios pueden exhibir infiltración y laminación del perineuro. Los BAAR generalmente son numerosos.

Hanseniasis lepromatosa polar (LLp).

Los granulomas dejan una zona clara subepidérmica (muro de contención de Unna). Están formados por histiocitos grandes de citoplasmas no espumosos en lesiones activas. Éstas son espumosas (Células de Virchow) en lesiones inactivas. Los linfocitos son muy escasos o ausentes. Los nervios pueden no mostrar alteraciones,

estar hialinizados o fibrosados. Los BAAR son numerosos con formación de globis y/o paquetes de cigarrillos.

Leproma histoide de Wade.

Formado por haces entrelazados de histiocitos fusiformes y poliédricos. La epidermis suprayacente es aplanada o atrófica y se observa una zona clara subepidérmica. Generalmente no se aprecian nervios y anexos en la lesión. Los BAAR usualmente son numerosos formando "paquetes" elongados.

Reacción tipo I:

Son las manifestaciones agudas que interrumpen el curso crónico de la enfermedad. Consisten histológicamente en edema, neoformación vascular, infiltrados leucocitarios, necrosis de tipo fibrinoide en capilares y en el tejido conectivo, en relación con la severidad del cuadro clínico. Pueden agregarse destrucción de células parenquimatosas y formación de granulomas típicos (Miescher).

Reacción tipo II: Eritema nodoso leproso (ENL).

Caracterizado por un proceso inflamatorio severo que compromete dermis reticular e hipodermis. Se advierte marcado edema, extensos infiltrados neutrofilicos formado microabscesos. Se agregan cambios vasculares como edema, infiltración parietal de neutrófilos, hiperplasia de células endoteliales y disminución de los diámetros lumenales (arteriolitis obliterativa). La histología es similar al fenómeno de Arthus. Suelen encontrarse escasos BAAR fragmentados.

Granulomas hansenianos estudiados con liozima.

Se estudiaron 37 enfermos de lepra de los cuales 20 fueron biopsiados pre-tratamiento y 17 en el curso de tratamientos con diferentes drogas. Del total de enfermos estudiados, 7 correspondieron a LL, 6 a BL, 4 a BB, 5 a BT y 3 a TT. Asimismo se estudiaron 3 ENL, 5 lepromas histoides y 4 HI, utilizando la denominación sistemática de Ridley y Jopling.

- La intensidad de la marcación mostró picos en las regiones TT-BT y LL con un valle en la región BB.
- Se definió un tipo de depósito de liozima para LL (Foto 3), cuyo patrón es "sacular", y otro para TT cuyo patrón se lo definió como "granular" (Foto 2).
- El patrón granular posee granos pequeños o gránulos distribuidos en forma difusa en el citoplasma (Foto 2), mientras que en el patrón sacular encontramos

DELTACORT

MEPREDNISONA

RAPIDEZ DE ACCION EN CORTICOTERAPIA ORAL

EN PROCESOS INFLAMATORIOS Y ALERGICOS ASOCIADOS A:



8MG



40MG



Cassará

- la lisozima dentro del citoplasma, en la pared de pequeñas bolsas o sacos y encima de los globis (Foto 3). El patrón mixto es una combinación de ambos.
- (d) La intensidad de la marcación de la lisozima en el patrón granular varió de una a cuatro cruces y en el patrón sacular de trazas a tres cruces, al igual que el patrón mixto. (La intensidad de la marcación fue graduada de cero a cuatro cruces).
- (e) En los episodios reaccionales se pierde sensiblemente la positividad y en estos últimos se marcan intensamente los neutrófilos, que poseen una carga de lisozima mayor que los histiocitos.
- (f) Los granulomas correspondientes a lepromas histoides poseen una carga de lisozima mucho menor a sus homónimos de LL.
- (g) En los preparados de HI sólo se marcaron células aisladas del infiltrado histiomonocitario perianexial y perineural.

La característica secretoria de las células epitelioides sugieren que el depósito granular de lisozima representa una síntesis rápida en el retículo endoplásmico. En los TT y BT se encontró un patrón de depósito granular en relación con una respuesta mediada por células contra antígenos del *M. leprae*. Esta positividad del depósito granular correspondería a la activación de células epitelioides y gigantes por linfocitos T sensibilizados. En las marcaciones con depósitos saculares no se observó relación entre resistencia, activación macrófaga y aumento de lisozima sérica. Se encontró gran cantidad de bacilos y globis dentro de los sacos lisozima positivos, lo que nos sugiere que dichos sacos representan lisosomas secundarios dilatados o vacuolas fagocíticas. Abulafia propuso que la "resistencia" es determinada por la existencia de macrófagos lisadores del *M. leprae*. En la especie humana existen seres con predominio de dichos macrófagos, en directa vinculación con la positividad de la reacción de Mitsuda. Las bases celulares de cualquier forma de resistencia residirían en la posibilidad de que el sistema macrófaga pueda obtener información antigénica bacilar capaz de estimular a los sistemas inmunológicos linfocitarios T y B. Los seres humanos poseerían diferentes porcentajes de macrófagos lisadores o no lisadores del *M. leprae*. Aunque la inmunidad en lepra se deba primariamente a la mediada por células, los factores humorales juegan un rol importante en la modulación o depresión de la respuesta inmune, especialmente en la LLp.

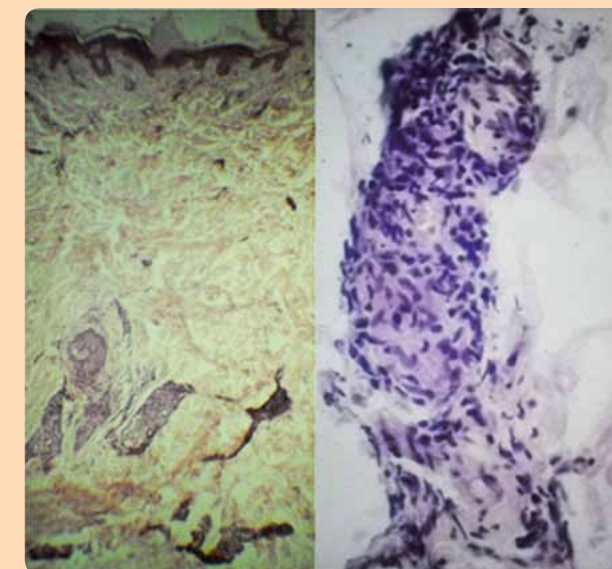


Foto 1: Hanseniasis Indeterminada; H&E

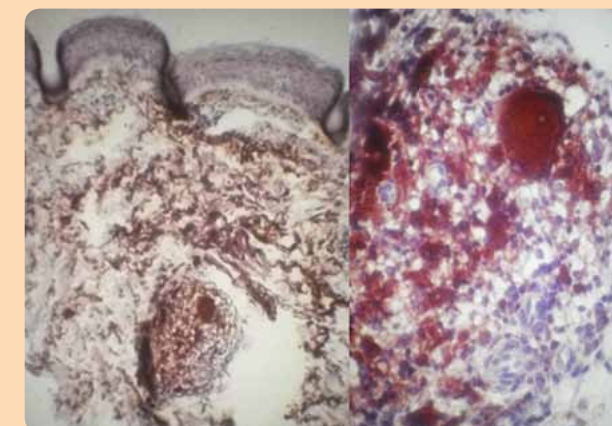


Foto 2: TT. Lisozima (patrón granular)

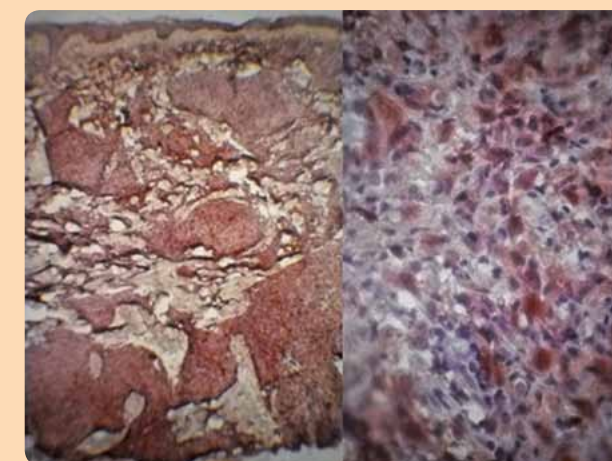


Foto 3: LL. Lisozima (patrón sacular)

BACTERIOLOGÍA

Roque A. L. Pasetto

Dispensario dermatológico
"Hersilia H. de Blaquier",
Corrientes

La lepra presenta un amplio espectro de signos y síntomas que dependen de la resistencia que posee la persona frente a la enfermedad. En los individuos susceptibles que desarrollan la enfermedad existen algunos que tienen gran resistencia, donde la mayoría de los bacilos son destruidos dando lugar a la lepra paucibacilar P.B., que tienen pocas lesiones, y de límites bien determinados, en cambio existen otros individuos, que tienen escasa o nula resistencia, donde los bacilos se multiplican en gran cantidad produciéndose múltiples lesiones en piel, mucosas, nervios periféricos y también en órganos internos como hígado, ganglios linfáticos, ojos, testículos etc., que dan lugar a la llamada lepra multibacilar M.B. Para realizar el diagnóstico de la lepra nos basamos en los siguientes pilares: **1-Anamnesis 2-Exámen clínico 3-Bacteriología 4-Histopatología y de ser posible también realizar: 5-Reacción a la lepromina 6-Otros métodos** (Serología, PCR, Inoculación en animales de laboratorio, Prueba de viabilidad de bacilos). El diagnóstico y clasificación se establecerá luego de los distintos exámenes efectuados.

(1, 2) ANAMNESIS Y EXÁMEN CLÍNICO: Generalmente son realizados por el médico y sirve para conocer si el paciente procede o no de áreas endémicas, antecedentes de contactos con otros enfermos, tiempo de evolución de lesiones, síntomas (Hiperestesia, hipoestesia, hormigueo, disminución de fuerza, etc.) que junto con el exámen clínico, donde se constatará la presencia de lesiones cutáneas (manchas o máculas, tubérculos, nódulos, placas, infiltrados, ampollas, úlceras) y se explorará si existen trastornos de la sensibilidad, compromiso del sistema nervioso periférico y en algunos casos lesiones mucosas y viscerales.

En función de esto, el médico solicitará los estudios o exámenes complementarios de laboratorio.

(3) BACTERIOLOGÍA: Es un complemento del exámen clínico que contribuye al diagnóstico, clasificación y elección del esquema terapéutico adecuado.

Baciloscopia: es un método sencillo que no requiere de gran infraestructura para realizarla y puede ser llevada a cabo en cualquier servicio de análisis

clínicos y sólo se necesitaría de un determinado entrenamiento y destreza para la toma de muestra y la lectura de los preparados. Consiste básicamente en la búsqueda de bacilos en frotis de piel y mucosa nasal del paciente.

Frotis de piel: deben ser tomados de lóbulos de orejas, piel (pliegues de codo, de rodilla, cola de cejas, glúteos etc.), en pacientes con lesiones se deben tomar también de las mismas. Se deben anotar con claridad los sitios de toma en el informe, puesto que en los pacientes en tratamiento las tomas para las baciloscopías de control se realizarán de los mismos lugares que las tomas anteriores.

Frotis de mucus nasal: la toma se realiza en ambas narinas, raspando ambos lados del tabique nasal.

En caso de ser posible también es importante realizar una Impronta, con material obtenido de la toma de muestra para anatomo-patología, la misma consiste en: una vez obtenido el material por incisión o sacabocados, y antes de colocarlos en el conservante (formol) retirar con una gasa el resto de sangre y presionar la muestra sobre el portaobjeto, "descargando" ese material sobre el mismo. Procesarla como si fuera una muestra más de piel y consignarla en el informe. Suele ser una muestra "calificada" e importante debido a la profundidad que se alcanza al tomar el material para biopsia.

Técnica de extracción del material

Materiales necesarios: Mechero de alcohol, torundas de algodón, gasa estéril, alcohol (para desinfección), cinta adhesiva, guantes de látex, hoja de bisturí, mango para el mismo, pinza sin dientes, hisopos, portaobjetos nuevos, caja para guardar y transportar preparados, lápiz para identificarlos.

Técnica para frotis de piel y moco nasal:

- Realizar la toma en un ambiente con buena luz para apreciar mejor las lesiones, con el paciente sentado o acostado.
- Limpiar el área elegida con un trozo de algodón mojado en alcohol y dejar secar.
- Hacer un pliegue en la piel con una pinza sin dientes (también se lo puede realizar con los dedos pulgar e índice) ejerciendo presión.
- Mantener la presión firmemente hasta que la piel se torne blanca con el objeto de isquemiar o anemizar la región evitando el sangrado.
- Sin aflojar la presión, con una hoja de bisturí estéril, hacer un corte de aproximadamente de 5 mm de largo por 2 mm de profundidad.
- Sin aflojar la presión, girar la hoja

del bisturí y raspar el fondo y los lados de la incisión, evitando el sangrado de modo de llegar a dermis y obtener linfa sin sangre y algo de material sólido.

- Repetir el raspaje 2 o 3 veces y recién entonces puede soltarse la presión. Realizar una adecuada hemostasia, con gasa estéril y cinta adhesiva.
- Entre frotis y frotis del mismo paciente la hoja del bisturí se limpia con algodón y se esteriliza flameándolo en el mechero.
- Utilizar una hoja de bisturí por cada paciente. Técnica para frotis de mucosa nasal: generalmente se realiza por hisopado.
- Armar un pequeño hisopo de algodón.
- Con el paciente sentado se hace reclinar la cabeza hacia atrás para que el tabique nasal se haga visible.

- Introducir el hisopo en ambas cavidades y raspar suavemente la parte superior del tabique. Extendido:
- Se debe realizar sobre un portaobjeto nuevo, sin rayaduras y desengrasado.
- Cada toma de material se extiende mediante movimientos circulares en un área de 5 a 6 mm dejando un espacio de 3-4 mm entre cada toma. Es conveniente no realizar más de 4 extendidos por portaobjetos.
- En el extendido debe estar perfectamente consignado el lugar de toma de muestra y debe ser acompañado por un protocolo que lleve: apellido y nombre del paciente, fecha de realización, médico tratante, servicio que remite, forma clínica y tiempo de tratamiento. Fijación:
- El material se fija por calor pasando 3 veces por la llama del mechero del lado opuesto adonde se descargó la muestra.
- Guardar en recipientes adecuados que los proteja de la humedad, el polvo, la luz etc.
- Remitir al laboratorio donde se efectuará la tinción y lectura de los preparados.

Observación y lectura:

- El Bacilo de Hansen mide 0,2-0,5 μm de ancho por 1-8 μm de largo, de lados paralelos y extremos redondeados. Es un bacilo ácido alcohol resistente B.A.A.R. que con la coloración de Ziehl-Neelsen se tiñe de color rojo-rosado sobre un fondo azul celeste. Se puede presentar en forma aislada o agrupado uno al lado del otro "paquete de cigarrillo" o bien aglutinados en masas globulares de tamaño variable que se conocen como "globi". De acuerdo a su morfología se clasifican en:

- **Sólidos:** son los que aparecen uniformemente teñidos en toda su extensión. Denominados también homogéneos y se consideran que son los bacilos viables o vivos.
- **Fragmentados:** son aquellos que presentan soluciones de continuidad en su coloración y el

resto del bacilo permanece teñido.

- **Granulosos:** son los que presentan muchas zonas sin teñir, dando la imagen de pequeños gránulos dispuestos en rosarios. Tanto los bacilos fragmentados como granulosos se cree que no son viables.

Lectura del preparado:

La lectura de los preparados se realizan al microscopio con objetivo de inmersión 100 x. Estudiar cada uno de los preparados por turnos, contando los bacilos en hileras de campos microscópicos adyacentes. Es aconsejable comenzar en el cuadrante superior izquierdo del frotis y siguiendo un movimiento en zig-zag examinar entre 25 y 100 campos de todo el extendido. Evitar aquellos campos donde existen muchos glóbulos rojos y dar preferencia a aquellos que presentan macrófagos bien dispersos. No debe calificarse un frotis como negativo hasta ver examinado 100 campos o el extendido completo si no es muy grande. Informe: El informe se realiza a través de los Índice bacteriológico (I.B.) e Índice morfológico (I.M.).

• **Índice bacteriológico:** es un índice que indica la cantidad de bacilos, e involucra a los sólidos, fragmentados y granulosos, nos da una idea de la cantidad bacilar ya sean viables o no. Su descenso depende generalmente del propio organismo, que lo hace a través de sistema reticuloendotelial en forma lenta.

Se informa según la escala logarítmica de Ridley: 0 / Ningun bacilo en 100 campos 1(+) / 1 -10 bacilos promedio en 100 campos 2(+) / 1-10 bacilos promedio en 10 campos 3(+) / 1-10 bacilos en cada campo 4(+) 10-100 bacilos en cada campo 5(+) / 100-1000 en cada campo 6(+) / más de 1000 bacilos como promedio en cada campo

Este índice se calcula para cada frotis y se informa el promedio. Por ejp. Si tengo en lóbulo de oreja 4(+), en codo 2 (+) en rodilla 3(+) y en mucus nasal 1(+), se suman todas las cruces y se divide por el número total de muestras: $4+2+3+1=10$ en este caso sería $10:4$ (número de muestras)=2.5. El índice bacteriológico del paciente sera IB.: 2.5.

• **Índice morfológico:** Es un índice que sirve para describir la morfología bacilar. Nos indica el porcentaje de bacilos Sólidos u homogéneos sobre el total de bacilos del paciente. La importancia de este índice radica en la

correspondencia entre los bacilos sólidos y los bacilos vivos. Su descenso depende del tratamiento instaurado y nos da una idea de la efectividad y continuidad del mismo. De manera que su determinación nos informa a cerca del avance del mismo. Su disminución es mucho más rápido que el del I.B. Se debe realizar sobre realizar sobre porciones bien teñidas del frotis, que contengan un buen número de bacilos aislados o en grupos pequeños. Se deben contar de 100 a 200 microorganismos, e ir anotando la morfología de los mismos. El porcentaje de bacilos sólidos respecto al número total de bacilos examinados es el I.M. $I.M. = \frac{N^\circ \text{ de bacilos sólidos}}{N^\circ \text{ total de bacilos examinados}} \times 100$ Se debe realizar para cada frotis del paciente por separado y luego se suman, y se obtiene el promedio que será el I.M. total del paciente. Ejp. Lobulo de oreja: 30 % ,codo 40% , rodilla 20 % y mucus nasal 10 %. Será $100:4$ (N° de muestras)= 25. por lo tanto el I.M. del paciente es 25 %.

(4) HISTOPATOLOGÍA: Constituye un método complementario importante para el diagnóstico y la clasificación de la lepra, especialmente en aquellos casos precoces, así como también en las formas clínicas PB y en las situaciones donde la exploración de la sensibilidad se torne dificultosa. Las mejores zonas para la toma de biopsia cutánea son las mismas que para el examen bacilosκόpico, principalmente de las lesiones.

La toma de muestra la debe hacer un profesional médico, ya sea por el método de incisión o con sacabocados. Una vez obtenida la muestra y colocado en el recipiente adecuado, con el conservador pertinente se debe enviar al laboratorio para su procesamiento. En una hoja aparte se enviarán los datos de identificación del paciente, lugar de la extracción, tratamientos previos efectuados, diagnósticos presuntivos y demás datos que consideren necesarios.

(5) REACCIÓN A LA LEPROMINA: Si bien no es una prueba diagnóstica, contribuye a la clasificación de las formas clínicas y tiene un valor predictivo respecto a la sensibilidad de los posibles contactos. Se recomienda para trabajos de campos usar lepromina bacilar (A) que contiene de 30 a 40 millones de bacilos por ml. Y es de mayor especificidad que la lepromina integral. Técnica de realización: se inocula por vía intradérmica 0,1 ml de lepromina con jeringa descartable de tuberculina, con aguja corta y fina en la cara anterior del antebrazo

derecho. Lectura de la reacción: se realiza a los 21 días (Reacción de Mitsuda) se mide con una regla milimetrada el diámetro mayor de la induración producida y el resultado se expresa en milímetros. Puede ser:

- Reacción negativa: ausencia total de reacción local.
- Reacción dudosa (+): nódulo palpable menor a 3 mm de diámetro
- Reacción positiva (+): nódulo palpable de 3 a 5 mm de diámetro.
- Reacción positiva (++) : nódulo palpable de 6 a 10 mm de diámetro.
- Reacción positiva (+++) : nódulo palpable mayor de 10 mm de diámetro.
- Si apareciera ulceración debe añadirse la letra U. Respecto al comportamiento de los pacientes frente a la reacción distinguimos:
- Los casos lepromatosos o lepromatosos limitrofes son negativo
- Los casos tuberculoides o tuberculoides limitrofes son positivos.
- Los casos indeterminados pueden reaccionar tanto positivo como negativo, de acuerdo al polo al que viraran.
- Los casos borderline o dimorfos la respuesta es variable y un número grande de ellos dan reacciones negativas.

(6) OTROS MÉTODOS: Serología: los métodos serológicos utilizados actualmente para la detección y evaluación de un enfermo de lepra se basan en la capacidad de los mismos para poner en evidencia la presencia de anticuerpos específicos. Los principales son:

- Hemoaglutinación con partículas de gelatina: se utiliza como antígeno el glicolípidio fenólico (PGL-1), derivado de la pared celular, siendo este el primer antígeno específico del *Micobacterium leprae* que se pudo purificar y sintetizar. Existen kits comerciales.
- Elisa: este método basado en la utilización de conjugados enzimáticos, permite cuantificar la presencia de los anticuerpos de acuerdo a la densidad óptica obtenida. Se pueden utilizar como antígenos, polisacáridos como el PGL1 y lipoarabinomano (LAM) y proteínas como la de 35,36 y 18 kda que son específicos para la lepra y el complejo 85 formado por proteínas de distintos pesos moleculares que es un antígeno metabólico aunque no específico.
- FLA-ABS. Test de absorción de anticuerpos leproso fluorescentes, detecta anticuerpos específicos de *Micobacterium leprae*. Es importante el antígeno

utilizado como vehículo de absorción y el empleado para la preparación de la impronta, es un método de elevada especificidad y sensibilidad.

Es necesario para el empleo de la serología conocer que los pacientes multibacilares tienen serología positiva, en cambio, los paucibacilares tienen escasa o nula respuesta serológica, también que no existe una correlación exacta entre el descenso de nivel de anticuerpos y la destrucción de bacilos por la poliquimioterapia y que tampoco distingue entre infección pasada y presente.

Reacción en cadena de polimerasa: el PCR es una técnica de amplio uso general para detección y análisis de ácidos nucleicos, la misma permite, amplificar hasta más de un millón de veces regiones definidas de ADN o ARN. Su empleo en lepra abre muchas expectativas sobre todo cuando se lo usa asociado a material de biopsia para el diagnóstico de la lepra subclínica. Inoculación en animales de laboratorio: existen 2 modelos experimentales, el armadillo y la almohadilla plantar del ratón. Su utilización requiere de bioterios y grandes infraestructuras para su manejo. La principal acción que se realizaría por este método, sobre todo el de la almohadilla plantar del ratón, es el estudio de la resistencia a antibióticos. Métodos para evaluar la viabilidad de *Micobacterium leprae*: como el *M. leprae* no puede ser cultivado in vitro debe buscarse otro método de evaluar su viabilidad. El I.B. es una medida semicuantitativa de la carga bacteriana pero sin embargo no provee información acerca de la viabilidad bacteriana.

El I.M. es el indicador más usado para medir los efectos de la terapia y es el indicador de viabilidad más simple, económico y útil para la rutina; pero no es el más preciso puesto que existen comunicaciones científicas sobre cultivo exitoso en almohadilla plantar del ratón con bacilos provenientes de biopsias de pacientes que presentaban I.M.=0. Por este motivo se han desarrollado técnicas más precisas con el propósito de evaluar la viabilidad del bacilo de Hansen. Para su implementación se requieren del montaje de laboratorios de alta complejidad, ellos son:

- oxidación del ácido palmítico
- dosaje de adenosina-5-trifosfato ATP
- incorporación de timidina tritiada
- medida de la actividad de la esterasa bacilar y
- tinción con rodamina-bromuro de etidio

ÍNDICES BACTERIOLÓGICOS: SU UTILIDAD EN LA ACTUALIDAD

Ricardo Achenbach
Profesor Adjunto
Dermatología UBA

Tinción para el bacilo: es ácido alcohol resistente, la mejor tinción es la de Ziehl-Neelsen (no la de Fite Faraco (utilizada en los EEUU), en mi experiencia), utilizar un lápiz de diamante para identificar cada portaobjeto. Es mejor dejar la Fucsina 30-40 minutos y NO flamear por el riesgo de “quemar” la preparación, (en temperatura ambiente y la fucsina debe cubrir todo el porta). Dejar secar al aire. Colocar el alcohol con el ácido clorhídrico luego de lavar la fucsina, esperar un instante y lavar, por último el azul de metileno, al cual yo dejaba 30 a 40 minutos para lograr un buen contraste. Es importante que durante la extracción de material tanto en la piel como en la mucosa nasal, no haya sangrado, lo cual dificulta la visión de los bacilos. El bacilo se observará siempre a 1000X de color rojo, el fondo azulado.

ÍNDICES BACTERIOLÓGICOS:

Los bacilos que se tiñen mal están bajo “degeneración”.

El **índice morfológico (IM):** constituye una forma rápida y eficaz de valoración de la efectividad de una droga.

Definición: es el porcentaje de bacilos sólidos, si se observan más de 100, o el cociente entre los sólidos/totales. Ejemplo: (se expresa siempre en %) si sobre 100 BAAR, 40 son sólidos, el IM será de 40%. Se aconseja contar entre 100 a 200 BAAR. Los valores basales son de 0 a 5% (se alcanzan en 1 mes de PQT), 40% de IM es lo característico de una LLp virgen de tratamiento.

Solo se deben contar baar aislados, no en globias o “empaquetados”. Perfectamente teñidos en toda su superficie y de tamaño normal (2 a 5 μ). Ignorar los cortos, bipolares o granulosos.

Es práctico comenzar en el ángulo superior izquierdo del portaobjeto y efectuar el conteo en forma de “guarda griega” o zigzag.

ÍNDICES BACTERIOLÓGICOS:

Índice Bacilosκόpico (IB) (Ridley): mediría la carga bacilar, o “masa”

bacteriana según el promedio de BAAR por campo microscópico, a 1000X (aceite de inmersión) de acuerdo a una escala logarítmica ideada por Ridley.

Cada unidad indica un aumento bacilar 10 veces mayor que la anterior:

1+: 1 a 10 BAAR en 100 campos

2+: 1 a 10 BAAR por 10 campos

3+: 1 a 10 BAAR por campo

4+: 10 a 100 BAAR por campo

5+: 100 a 1000 BAAR por campo

6+: más de 1000 BAAR por campo y numerosos globis.

Con la TMD (terapia multi droga) el IB disminuye un punto por año, aproximadamente, si lo hace más rápidamente, el enfermo estaba mal clasificado y era un dimorfo, y si lo hace lentamente, o no toma la droga (no supervisado) o es resistente al tratamiento.

Índice Biópsico de Ridley (BI): 1955, idea el índice en base a biopsias seriadas, que reflejan la “carga bacilar” y el tamaño del granuloma (su reducción o fragmentación), ambos procesos son independientes uno del otro. Se calcula multiplicando el Índice Biópsico de la biopsia por la fracción de dermis que ocupa el granuloma, dividiendo a la dermis en 10 partes iguales. Ej.: una biopsia con un IB de 5+ (100 a 1000 BAAR por campo) por 8/10 de granuloma, el BI será de $5 \times 8/10 = 4$. Típico de un LLp virgen de tratamiento. Con el tratamiento el granuloma se “encoje” por la fragmentación del mismo.

Detección de la resistencia bacilar: inoculación en la almohadilla plantar del ratón, laboriosa, necesita tiempo y dinero, (Shepard, 1960). Con el desarrollo del genoma del bacilo, numerosas técnicas de biología molecular se han desarrollado, con ellas se logra detectar la mutación más frecuente que determina la resistencia al DAPS (dapsona), RFP (rifampicina) y ofloxacina, entre los más importantes. PCR del ADN amplificado del M. leprae, se puede utilizar la biopsia de la piel o frotis.

En el 2008, la OMS recomienda una guía para vigilar la resistencia bacilar a nivel global utilizando PCR / Secuencia de ADN.

1. Aislamiento 1- aislamiento del ADN de las biopsias de pacientes MB sospechosos.

2. Amplificación por PCR de fragmentos blancos, apropiados conteniendo DRDRs de M. leprae.
3. secuenciar automáticamente esos fragmentos con “primers” adecuados.
4. comparar esas secuenciadas con las de referencia con DRDR de M. leprae cepa NC002677 banco genético para determinar resistencia bacteriana. foIP1 mutación para resistencia al DAPS. Rpo β resistencia a la RPM gyrA a las quinolonas.

OTROS MÉTODOS:

Detección de mutación por susceptibilidad del ADN en su reordenamiento (LDS-DA)

ADN-strip test: detecta mutación a la RPF, ofloxacina y dapsona.

Modernos pero caros y no disponibles en todos los Países con endemia de lepra. (se les otorga menos importancia a los IB, I Biópsico e IM?).

Índices bacteriológicos ¿qué utilidad pueden tener hoy?: En el paciente LLp virgen de tratamiento son ideales para evaluar-monitorear la eficacia del tratamiento y detectar recaídas.

Diferenciar recaída de reacción en MB.

Fundamental las biopsias seriadas.

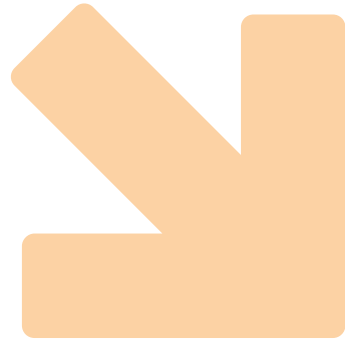
Clasificar bien los MB y el PB.

Enseñar al personal que trabajará en campo, sea para efectuar los índices o para la extracción-envío de material a centros especializados.

Todo dermatólogo debiera conocerlos y efectuarlos en su pasantía por el sector Hansen.

Para esto es fundamental: elegir el sitio adecuado para efectuar los frotis, áreas activas o en sitios estándar como lóbulos auriculares, codos y rodillas.

Extraer el material de la piel y/o mucosa nasal correctamente, sin sangrado. Colorear los frotis bien y tomarse el tiempo para el conteo adecuado de los bacilos. Entrenarse para ese fin, es sencillo y no insume mucho tiempo de aprendizaje.



Raúl Franco

Jefe Servicio de Microbiología
Hospital "Dr. Baldomero
Sommer", Buenos Aires

MÉTODOS MOLECULARES APLICADOS AL DIAGNÓSTICO DE LEPPRA

Cuando se busca una justificación para el uso de métodos moleculares para diagnóstico se piensa en la rapidez de ellos en relación con la lentitud del aislamiento y tipificación. Sin embargo, en el caso de *M. leprae*, estos métodos adquieren una especial importancia ante la imposibilidad del aislamiento por tratarse de una micobacteria no cultivable.

Este bacilo ya fue un problema para su descubridor, Gerhard Henrik Armauer Hansen, quien publicó su hallazgo en 1874, pero la comunidad científica se mostró reticente para aceptarlo como agente etiológico de la lepra ya que debía cumplir con los postulados de Koch y *M. leprae* no cumple con ninguno de estos postulados.

En primer lugar, no se encuentra en todos los casos de lepra, ya que como sabemos la baciloscopia es negativa en los casos paucibacilares. En segundo lugar, no puede ser aislado de las lesiones porque no se puede cultivar y por lo tanto no es posible disponer de gérmenes aislados para inocular en animales de laboratorio. Por último, aun usando bacilos obtenidos directamente de lesiones no fue posible la reproducción de la enfermedad mediante inoculación a animales y humanos sanos, hasta que hace cinco décadas se descubrieron algunos animales susceptibles.

En los pacientes multibacilares el diagnóstico se puede realizar con la baciloscopia. Esta metodología, simple y económica, no debe ser sustituida, no solamente es útil para hacer el diagnóstico, sino que mediante el índice morfológico sirve para monitorear la evolución del tratamiento.

El extraordinario aporte de la biología molecular se ve en el diagnóstico de los casos paucibacilares mediante PCR.

Sin embargo, un aporte novedoso es la metodología capaz de demostrar resistencia a antibióticos a través de la comprobación de mutaciones en los genes de las proteínas blanco. Antes del desarrollo de estas técnicas

la única manera de hacer antibiograma era in vivo, por inoculación en la almohadilla plantar del ratón blanco, aplicable únicamente a pacientes multibacilares con índice bacilosκόpico alto. Era un método engorroso y muy lento, requería un bioterio con ratones y tardaba más de seis meses. Además, solo era posible en multibacilares que permitieran obtener un inóculo de 10^4 bacilos por mL.

La mayoría de las técnicas moleculares que empleamos están constituidas o incluyen una amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta reacción requiere una extracción previa de ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico de los bacilos de una lesión. Debido a que la usaremos principalmente para diagnóstico de casos paucibacilares dicha extracción deberá hacerse a partir de una toma biopsia de una lesión.

La biopsia es colocada en un medio adecuado y se trata durante 12 horas con una proteinasa a una temperatura de 60°C. Al final todo el tejido se encuentra digerido, al igual que las paredes de los bacilos. Este producto se somete a un proceso de purificación de modo que solamente quede ADN y algunas sales. Finalmente, mediante la precipitación en alcohol se separa el total de ADN puro, entre el que se encontrará el de *M. leprae* si lo hubiera.

El ADN precipitado deber ser resuspendido en alrededor de 25µl de agua (1 gota) para ser usado luego en la reacción de PCR. Para los que no están relacionados con el laboratorio es importante que sepan que los volúmenes usados en estas reacciones son ínfimos. Toda la reacción de PCR se hace en un volumen total de 50µl (aproximadamente 2 gotas) y los componentes involucrados en la reacción se agregan en volúmenes que van de 0,2 a 2µl (es decir entre un centésimo y un décimo de una gota).

Una fracción del ADN purificado de la biopsia se usa como molde para formar las primeras copias durante la amplificación que se realiza por ciclos en un aparato llamado ciclador térmico. Este equipo tiene una placa con receptáculos para pequeños tubos la cual cambia rápidamente de temperatura.

El tubo en el que se amplifica el ADN molde contiene otros componentes que ahora citaremos.

Los nucleótidos serían los ladrillos con los que se construirá la nueva cadena de ADN. Estos nucleótidos son deoxiadenosina trifosfato (dATP), deoxitimidina trifosfato (dTTP), deoxicitidina trifosfato (dCTP) y deoxiguanosina trifosfato (dGTP). A la mezcla de los cuatro nucleótidos en partes iguales le llamamos dNTP.

Todo esto, ADN molde y dNTP, se mezcla con un buffer que tiene el PH adecuado y contiene todas las sales necesarias para la reacción.

Ahora es necesario fijar dónde comienza la copia y dónde termina. Esto se logra con dos pequeñas cadenas de pocos nucleótidos (18 a 20 nucleótidos) Una de ellas es complementaria al comienzo del segmento a amplificar sobre una cadena y la otra lo es al final de este segmento sobre la cadena complementaria.

A estos oligonucleótidos se los denomina primers (se traduciría como iniciadores) y son específicos para un sitio del genoma de *M. leprae*

Por último, solo falta la enzima que es capaz de sintetizar ADN, es una ADN polimerasa o sea fabrica ADN y es ADN dependiente porque copia desde otro ADN.

Pero además se llama Taq polimerasa y eso es porque proviene de una bacteria llamada *Thermo aquaticus*, que fue aislada en aguas termales por lo que es capaz de soportar temperaturas cercanas a los 100°C sin inactivarse. De no existir esta enzima termorresistente para hacer una PCR habría que reponer la polimerasa termolábil en cada ciclo. Ahora coloquemos el tubo y encendamos el ciclador, la temperatura subirá a 95°C y permanecerá durante unos minutos, de modo que las cadenas de ADN genómico se separen totalmente, luego la temperatura bajará rápidamente a la óptima que permita que los primers encuentren su lugar complementario y se adhieran al ADN genómico. Esta temperatura depende de cada juego de primers. Para completar el ciclo la temperatura volverá a subir a 72°C, que es la óptima para que la Taq polimerasa entre en acción.

En este momento la polimerasa comienza a sintetizar ADN a partir de cada primer colocando nucleótidos complementarios (que habíamos llamado ladrillos) a una velocidad aproximada de 80 nucleótidos por segundo.

Después de 30 a 45 segundos el ciclo se repite y esta vez los fragmentos amplificados en el paso anterior también sirven de molde y en este caso el producto tendrá un primer o su complemento en cada punta, por lo tanto, los segmentos amplificados, que llamaremos amplicones, ya tienen toda la longitud definida. Este proceso (ciclo) se repite 35 ó 40 veces.

Hagamos un poco de números, si partiéramos de un solo molde, es decir una sola hebra de ADN (un solo bacilo) al cabo de 40 ciclos tendríamos 238 copias idénticas (274.877.906.944 moléculas) del fragmento flanqueado por los primers que llamamos amplicón.

Ahora debemos buscar la manera de ver estos amplicones. La forma más frecuente y económica es hacer una electroforesis de este producto de amplificación en un gel de agarosa, este gel se hace solidificar con un peine especial que luego se retira y deja unos pequeños pocillos donde se siembra el producto a analizar. Este gel queda colocado en un buffer alcalino adecuado que protege el ADN y conduce la corriente eléctrica aplicada. Como el ADN es un ácido nucleico, al igual que cualquier ácido tiene carga negativa y por lo tanto viaja por dentro del gel hacia el polo positivo de la fuente. El recorrido lineal del ADN a partir del pocillo lo llamamos calle. Para saber si la distancia recorrida es suficiente, agregamos un colorante, generalmente azul, que se mueve en la misma dirección que el ADN como si fuera un amplicón de 80 nucleótidos.

Por último, para ver el ADN agregamos un colorante fluorescente, habitualmente bromuro de etidio, que es capaz de intercalarse en las cadenas de ADN. Colocando el gel sobre un transiluminador de luz ultravioleta de 310nm el ADN se verá emitir luz naranja. Existen otros colorantes como el SYBR Green (Verde SYBR) que se excita con luz azul y emita fluorescencia verde.

Hay que aclarar que, durante la electroforesis, los fragmentos de ADN amplificados se ordenan según su peso molecular, bastante equiparable a su longitud, de modo que los más cortos migran más rápido y llegan más lejos en el gel. Un amplicón de 100pb (pb=pares de bases) puede haber llegado casi al final del gel, mientras uno de 500pb estaría a un tercio del fin y uno de 1000 pb estaría cerca del origen de siembra (pocillo).

Hemos introducido la terminología de pares de bases y es importante aclararla. Las bases nitrogenadas forman parte de los nucleótidos y es frecuente decir que un oligonucleótido tiene 20 bases en lugar de decir que está formado por 20 nucleótidos. Los oligonucleótidos están formados por una sola cadena de ADN, pero el ADN genómico, al igual que el sintetizado en la PCR, son de doble cadena y por eso para indicar la longitud de los amplicones se da el número de pares de bases (pb)

Volviendo a la visualización de ADN en geles de agarosa diremos que teóricamente el límite de detección por esta técnica sería una banda de una masa de 2ng, esto es en condiciones óptimas, transiluminador nuevo, luz UV 310nm, agarosa ultra pura y buena vista del observador.

Este límite es importante en el momento de tener en cuenta la sensibilidad del método.

Si bien, como vimos, el número de amplicones es enorme, debemos transformar este número de moléculas de ADN en masa y esto depende del largo del amplicón. Por ejemplo, si tuviera 530pb la masa sería 13 ng, si fuera de 129pb la masa correspondiente sería 3 ng. Como vemos, aún en el utópico caso de que el ADN extraído esté extremadamente puro y no estuviera fragmentado justo en el sector a amplificar es bastante difícil que baste solo un bacilo para un resultado seguro.

Para aumentar la sensibilidad del método se buscan secuencias repetitivas, que son zonas del ADN genómico que se encuentran repetidas varias veces.

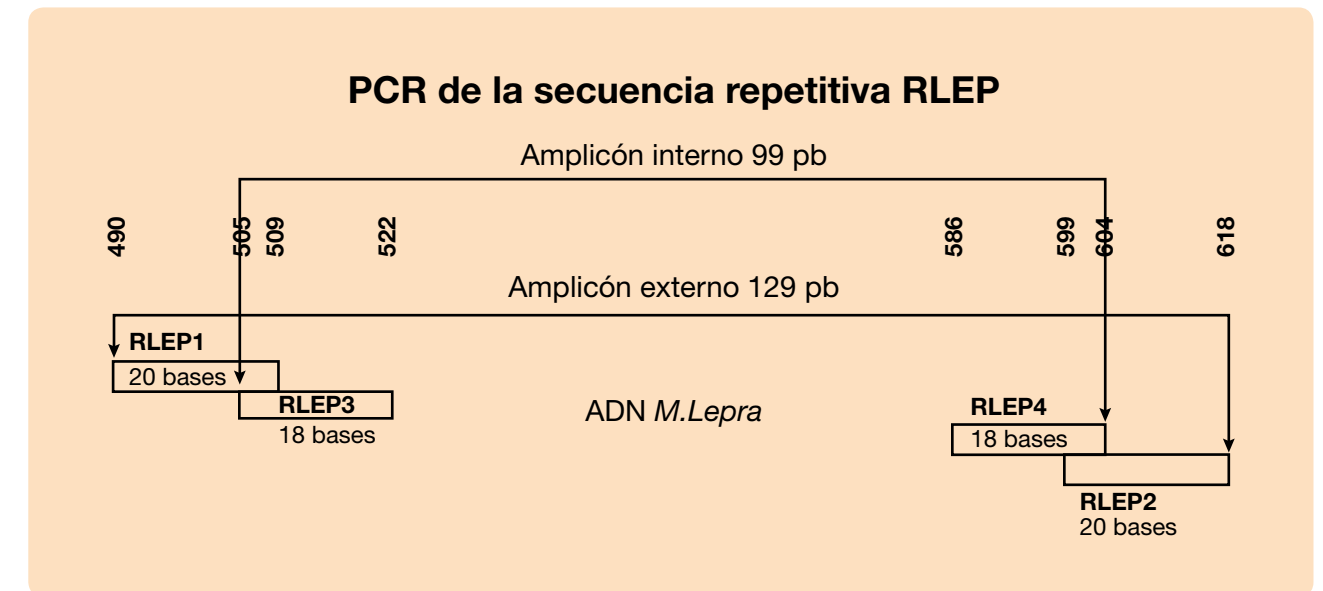
Hay una secuencia llamada RLEP que se encuentra replicada 28 veces en las 3.268.203pb que tiene el ADN de *M.leprae*. Se han elegido primers que pertenecen a esta secuencia, entre los cuales están RLEP1 y RLEP2, que tienen un largo de 20 bases (nucleótidos) cada uno y flanquean un fragmento de 129 pb. Ya dijimos que a partir de un solo bacilo (1 genoma) se podía lograr en 40 ciclos una masa de 3 ng de este amplicón, pero al estar repetido 28 veces es como si tuviéramos 28 bacilos, ya que hay 28 moldes y obtendríamos una masa de 84ng, es decir hemos aumentado 28 veces la sensibilidad.

Supongamos que hemos alcanzado la masa suficiente para ver bien una banda fluorescente en el gel, ahora necesitamos saber si tiene la longitud esperada, en este

caso (RLEP 1-2) 129pb. Para eso en una calle cercana a la que se sembró la amplificación de la muestra a analizar colocamos en el gel un marcador de peso molecular llamado Ladder (escalera). Este tiene gran cantidad de fragmentos (500 a 1000ng de masa) en 10 medidas que van de 100 en 100, desde 100pb a 1000pb. Comparando la ubicación de la muestra con estas bandas se puede calcular la longitud. Habitualmente también se siembra una amplificación de un *M.leprae* control conocido.

De este modo la especificidad está dada por la coincidencia de los 2 primers (40 bases) y el largo del amplicón.

Por último, hay otra manera de aumentar la sensibilidad con una segunda PCR denominada nested (anidada). Consiste en efectuar una segunda PCR usando como molde el amplicón de la anterior. Los primers usados en esta nueva PCR son complementarios a fragmentos interiores del primer amplicón. De este modo ahora hay muchísimos moldes disponibles y el nuevo amplicón será algo más corto. También aumenta la especificidad ya que en la primera PCR debieron coincidir 20 bases en cada cadena y dar un largo preciso y en la segunda deben coincidir los nuevos primers y también dar un producto con un largo definido.



Este es un método de alta sensibilidad y especificidad. El único inconveniente de la PCR anidada o nested es que aumenta exponencialmente la posibilidad de contaminación ambiental en el laboratorio, lo que podría ocasionar falsos positivos. Recordemos que un solo molde genera alrededor de 280.000 millones de copias y todas estas se encuentran dentro del tubo de la amplificación en un volumen de 50µl.

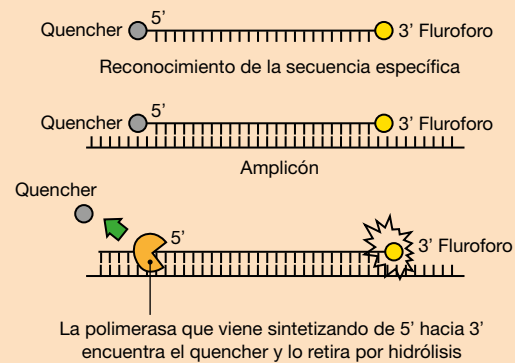
Para evitar la contaminación es necesario habilitar ambientes separados para cada tarea. El primero se usa exclusivamente para preparar el reactivo de PCR, que llamamos mix, dentro de una cabina de flujo laminar especial para esto. En este sector se agrega el ADN genómico para la primera PCR. En otro cuarto está el ciclador donde se realiza la reacción y de allí se lleva el tubo a un tercer ambiente, el cuarto oscuro, donde se prepara el gel de agarosa, se siembran los productos de

amplificación y se realiza la electroforesis. Allí también se visualizan las bandas en el transiluminador. Este tubo no debe regresar nunca a la zona limpia donde se prepara la mix. Para la segunda PCR se prepara la mix en forma habitual en el primer cuarto y luego se lleva este tubo al cuarto oscuro donde quedó el producto de la primera amplificación, de este se toman 2 l de material amplificado, que será el molde para la segunda amplificación, el tubo va al ciclador y de allí, luego de la reacción, vuelve al cuarto oscuro para ser sembrado en un nuevo gel. Una vez efectuada la electroforesis este es observado con el transiluminador.

La visualización de las bandas en un gel de agarosa no es el único método para revelar los resultados, existen otros más costosos, pero que no requieren un operador especializado que interprete el gel, además estos métodos aumentan más aún la sensibilidad. Están

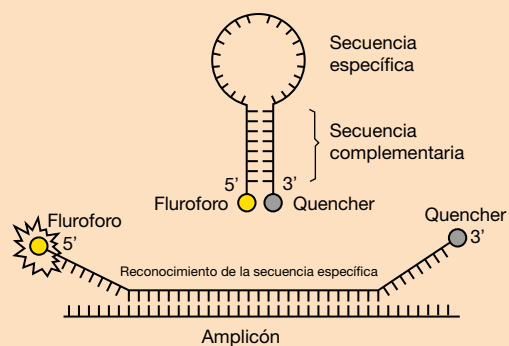
basados en sondas que son oligonucleótidos como los primers y que son complementarias a segmentos internos de los amplicones, estas sondas tienen un fluoróforo (molécula fluorescente) en un extremo y un quencher (inhibidor de la fluorescencia) en el otro, ambos extremos están lo suficientemente cerca como para estar inhibida la fluorescencia. Hay varios tipos de sondas, las llamadas hidrolizables o TaqMan que se pegan al molde al mismo tiempo que los primers y cuando la polimerasa sintetiza el ADN llega al extremo donde está el inhibidor y lo retira, de este modo la copia se vuelve fluorescente.

Sonda tipo TaqMan hidrolizable



Hay otras, llamadas Hairpin (horquillas) que incluyen las sondas tipo Beacon (faro) y Scorpion, estas son más largas y tienen plegamientos en sus moléculas de modo que el fluoróforo y el inhibidor quedan ubicados muy cerca uno del otro, recién cuando se pegan a un amplicón se extienden y al alejarse el fluoróforo del inhibidor adquieren fluorescencia, esta fluorescencia se puede ver a simple vista en el tubo sin abrir colocándolo en el transiluminador. Si se ve con un fluorómetro aumenta la sensibilidad.

Sonda tipo Beacon de una sola molécula



Es importante notar que al agregarse una sonda que debe reconocer un segmento interno se agrega aún más especificidad al requerir mayor homología.

Finalmente, existe un tipo de ciclador que contiene un fluorómetro interno que analiza todos los tubos después de cada ciclo, de este modo se detecta justo el momento cuando se comienza a producir fluorescencia, si había mucho ADN fluorecerá en pocos ciclos, si hay muy poco requerirá más ciclos. Este sistema se llama PCR en tiempo real (Real time PCR, RT-PCR)

La RT-PCR además de ser más específica y sensible tiene la importantísima ventaja de ser cuantitativa. Los cicladores en tiempo real verifican la fluorescencia de fondo (background) y luego comienzan a medir la emisión después de cada ciclo, de modo que en los primeros no habrá fluorescencia, luego será muy baja y estará debajo del valor del fondo y por fin lo superará. Si graficáramos el proceso, la línea que limita el fondo es la línea umbral (threshold line) y decimos que el punto de intersección de la línea de fluorescencia con esta línea es el valor Ct (threshold cycle o ciclo umbral) Si este valor es muy bajo quiere decir que había muchos bacilos y si es muy alto había muy pocos. Se puede realizar una curva de calibración de modo de saber a cuantos bacilos equivale un valor Ct.

Aún con esta tecnología existe gran imprecisión cuando el número de bacilos es entre uno y algunas decenas, en este caso se verifica que es positiva, pero el error es muy grande a la hora de cuantificar.

Hagamos ahora una rápida revisión de los primers más empleados para amplificación por PCR de *M.leprae*. Ya mencionamos una secuencia repetitiva para la cual hemos usado los RLEP 1 y 2 que determinan un amplicón de 129pb y los RLEP 3 y 4 que flanquean un segmento de 99pb que es interno al anterior, ambos en conjunto constituyen una PCR anidada muy sensible.

Otra secuencia útil corresponde al gen del antígeno de 18KD. Se puede amplificar un fragmento de este gen con 2 primers que dan un amplicón de 136pb y también se puede hacer una segunda amplificación con otros 2 primers internos al anterior que dan amplicones de 110pb. Es muy específica, pero tiene menos sensibilidad que la RLEP por no ser repetitiva.

También podemos nombrar el gen del antígeno de 36KD, cuyos primers dan un amplicón de 530pb, el de 15KD, con primers que dan un amplicón de 321pb y el gen de la proteína de 65 KD, cuyos primers limitan un segmento de 204pb.

Al comienzo mencionamos la utilidad de los métodos moleculares para detectar resistencia a antibióticos (dapsona, rifampicina y ofloxacina) si bien son complejos resultan la única manera de detectarla. Están basados en la amplificación de unos segmentos de ADN de los genes en los que codifican las proteínas blanco de los antibióticos. Los primers usados en estas PCR flanquean las zonas donde ocurren las mutaciones que ocasionan la resistencia. Hay dos juegos de primers para cada antibiótico, un par externo y un par interno, con estos se hace una PCR anidada de la cual se obtiene una gran cantidad de amplicones que tienen la secuencia requerida, estos productos son purificados de modo que queden solamente los amplicones.

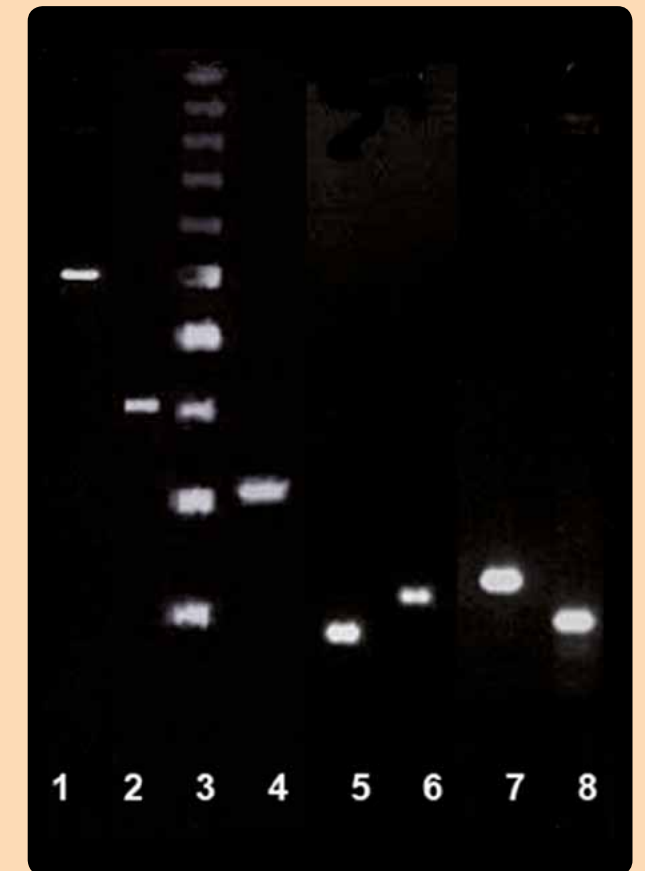
Para cada antibiótico existen otros dos primers complementarios a sectores cercanos a los extremos de los amplicones. Con estos primers se realiza la secuenciación de estos fragmentos de ADN en ambas direcciones. La secuencia hallada se analiza en busca de mutaciones.

La resistencia a dapsona es producida por mutaciones en el gen folp1 gen que codifica a enzima dihidropteroato sintetasa. La mutación en el codón 55 de CCC por AGC (prolina reemplazada por arginina) ocasiona resistencia a la dapsona.

La resistencia a rifampicina es producida por mutaciones en el gen rpoB, gen que codifica la subunidad beta de la RNA polimerasa bacteriana. Las mutaciones ocurren en el codón 531 y pueden ser TCG por ATG (Serina reemplazada por Metionina) o TCG por TTC (Serina por Fenilalanina) o TCG por TTG (Serina por Leucina) todas ellas confieren resistencia a la rifampicina.

La resistencia a ofloxacina es producida por mutaciones en el gen gyrA que codifica la subunidad A de la DNA girasa bacteriana (topoisomerasa II) La mutación en el codón 91 de GCA por GTA (Alanina reemplazada por valina) ocasiona resistencia a la ofloxacina.

Primers frecuentemente usados en PCR para *M.leprae*



Calle 1: Antígeno de 36 kDa de *M.Leprae* Longitud del amplicón: 530 pb

Calle 2: Antígeno de 15 kDa de *M.Leprae* 321 pb

Calle 3: Ladder de 100 pb (100 a 1000 pb)

Calle 4: Proteína de 65 kDa de *M.Leprae* 204 pb

Calle 5: Secuencia repetitiva RLEP Longitud del amplicón: 99 pb (interna)

Calle 6: Secuencia repetitiva RLEP Longitud del amplicón: 129 pb (externa)

Calle 7: Antígeno de 18 kDa de *M.Leprae* Longitud del amplicón externo: 136 pb

Calle 8: Antígeno de 18 kDa de *M.Leprae* Longitud del amplicón interno: 110 pb

“ Un pueblo que olvida su historia está condenado a repetirla. ”

Cicerón

TRATAMIENTO

Olga Gabriela Pérez
Sección dermatología y
patología Hospital Municipal
"Dr. José María Peña", CABA

La *Estrategia mundial de eliminación de la lepra, 2016-2020* tiene entre sus objetivos, la detección temprana de la enfermedad lepromatosa y el tratamiento oportuno con el fin de evitar la discapacidad y disminuir la transmisión de la infección en la comunidad. (1)

La proporción de casos con discapacidad de grado 2 en los pacientes recién diagnosticados y la tasa de discapacidad de grado 2 en una población reflejan la eficacia de la detección temprana de la lepra.

Este objetivo se logrará al trabajar para introducir un tipo único de tratamiento en todas las categorías de lepra, con una duración acortada, dirigiendo las actividades de detección de casos a los focos con alta endemicidad y dando prioridad a la detección sistemática de los contactos.

Desde el punto de vista terapéutico, para detener la lepra y evitar sus complicaciones, tales objetivos se lograrían:

- al procurar un comienzo oportuno del tratamiento y fomentar su cumplimiento, incluido el trabajo en busca de mejores pautas terapéuticas;
- al fortalecer la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, incluida la red de laboratorios.

Las campañas de difusión y concientización de la existencia actual de lepra en el mundo hacen hincapié en el tratamiento multidroga (poliquimioterapia), gratuito y disponible en todos los centros de salud.

La situación actual de la lepra en nuestro país muestra un marcado descenso de la prevalencia y un leve descenso en la tasa de diagnóstico (incidencia).

Historia (2)

- 1500 a.c. hasta mediados del siglo XX: Incurabilidad, aislamiento, aceite de chaulmogra (Libros de los Vedas, India)
- 1908 Emil Fromm, profesor de química orgánica y Jacob Wittmann sintetizaron las sulfonamidas en Friburgo, Alemania, pero no las utilizaron como medicamento. A principios de la década de 1940, Faget y colaboradores emplearon a un derivado de la dapsona inyectable endovenosa (Promin^R y solapsona) para tratar la enfermedad de Hansen en un leproso en Carville, Louisiana (Estados Unidos).
- 1947 primer uso de la dapsona oral (sulfona sintética) para el tratamiento de la lepra en Nigeria.
- 1949 se aprobó el uso clínico de la dapsona o sulfona madre.
- 1954 Barry et al. sintetizan clofazimina (Iamprene^R).
- 1965 Sheskin comunicaron efecto de la talidomida en eritema nodoso leproso.
- 1968 se introduce rifampicina (Rimactane^R).

- 1970 Leiker y Kamp, Rees et al. comunicaron sus buenos resultados con rifampicina.
- 1982: Terapéutica multidroga OMS
- En nuestro país 1983: Ciudad de Santa Fe y Htal. Ramos Mejía, Bs As Dr. Merlín y Dr. Achenbach

Evolución de la indicación terapéutica

1949	→ Dapsona x vida (Brasil, Nigeria, G.Francia)
1982	→ TMD 2 años, hasta IB SE NEGATIVICE
1994	→ TMD 2 años CUALQUIER IB
1998	→ MD → MB 12 meses → PB → 6 meses
Siglo XX	→ Nuevos esquemas

Malcom Hooper enumeró los criterios que debía reunir un nuevo agente terapéutico (3):

1. Que su acción sea más bactericida que bacteriostática
2. Que sea efectivo contra microorganismos resistentes y persistentes
3. Con pocos efectos colaterales
4. De bajo costo económico

Se deben recordar los problemas que surgen al hablar de terapéutica:

1) Resistencia

2) Persistencia bacilar

3) Recaída

1) Resistencia bacteriana

- Secundaria: cepas de M leprae no droga susceptibles (+MB). DAPS 1964.
- Primaria: bacilos de M leprae drogaresistentes provenientes de pacientes que han recaído con resistencia secundaria a una droga. Estos contactos que desarrollen lepra tendrán Resistencia primaria a dicho agente terapéutico. Debido a mutaciones escalonadas. DAPS 1977.
- Causas: monoterapia (considerada iatrogénica por resistencia bacteriana), dosis insuficiente, ingesta irregular, niveles séricos bajos, etc.
- Es fundamental que el esquema terapéutico sea combinado

2) Persistencia bacilar

- Pequeña proporción de bacilos viables en un paciente multibacilar (MB) que escapan a la acción de agentes bactericidas, a pesar de ser susceptibles

a la droga y a dosis adecuadas. Estos bacilos permanecerían "dormidos" por largos períodos siendo eliminados por el huésped, pudiendo ser reactivados dando lugar a las recaídas.

- Se ha estimado que el 9% de los pacientes MB con IB>5 antes del tratamiento, pueden tener bacilos persistentes en número de 10³ a 10⁵.

3) Recaída

El diagnóstico de recaída se basa en hallazgos clínicos, bacteriológicos e histológicos (aparición de nuevas lesiones, presencia de bacilos sólidos y de ser posible desarrollo en la almohadilla plantar del ratón).

Causas: fracaso terapéutico (es más precoz por insuficiente destrucción bacilar), selección de organismos resistentes a drogas, reactivación de bacilos persistentes.

RECOMENDACIÓN ACTUAL OMS:

TMD regular (6 meses pb y 12 meses mb)

Ventajas

Estrecho monitoreo del paciente (dosis supervisada)

Extensa cobertura de poblaciones afectadas

Bajo índice de recaídas

Seguro en embarazo y lactancia

Practicidad (blister, provisión, bajo costo)

Desventajas

Efectos adversos que pueden llevar a la suspensión del TMD

Utilización de una sola droga bactericida

Duración:

TMD REGULAR OMS (primera elección)

Régimen para adultos

Paucibacilares: (TT, HI-, OMS hasta 5 lesiones)

Rifampicina: 600 mg dosis mensual

Dapsona: 100 mg diarios

Duración: seis meses

Multibacilares:(LL, BL, BB, BT, HI +, OMS 6 o más lesiones)

Rifampicina: 600 mg dosis mensual

Clofazimina: 300 mg dosis mensual, y 50 mg diarios

Dapsona: 100 mg diarios

Duración: 12 meses

Niños de 10 a 14 años:

Paucibacilares:

Rifampicina: 450 mg dosis mensual

Dapsona: 50 mg diarios

Duración: 6 meses

Multibacilares:

Rifampicina: 450 mg dosis mensual

Clofazimina: 150 mg dosis mensual y 50 mg día por medio

Dapsona: 50 mg diarios

Duración: 12 meses

Niños menores de 10 años:

Rifampicina 10 mg/Kg/dosis mensual

Clofazimina: 1 mg/Kg/ día y 6 mg/Kg/dosis mensual

Dapsona: 2 mg/Kg/día

Con este tratamiento se observaron bajas tasas de recaída estimadas desde el 0,3% al 1,7%. (4,5)

Una de las posibles causas de fracaso terapéutico se debe a resistencia bacteriana hacia diferentes drogas, la más temida por ser una droga bactericida es hacia la rifampicina, detectada en el gen *rpoB*, región conocida como Región determinante de Resistencia a la Rifampicina (RRDR). (6,7). Mutaciones en el gen *folP* da como resultado resistencia a la dapsona y la región *gyrA* (la región determinante de resistencia a las quinolonas) a la ofloxacina. (8)

AGENTES TERAPÉUTICOS

Rifampicina (RFP): la de mayor acción bactericida, inhibe la síntesis del ARN bacteriano uniéndose a la ARN polimerasa.

- Efectos adversos: hepatotoxicidad, falla renal aguda (hipersensibilidad), trombocitopenia, orina rojiza, sme. pseudo gripal (fiebre y malestar general 1-2 horas luego de la administración de rifampicina).
- Se recomienda ingerirla 1 a 2 hs antes del desayuno y puede inhibir la acción de anuvolutarios, lo cual es importante en mujeres en edad fértil que reciben talidomida.
- Ante la suspensión de RFP: por ser la droga bactericida, debe ser reemplazada por otras drogas bactericidas:
- Ofloxacina 400 mg + Minociclina 100 mg + Clofazimina 50 mg día por 6 meses, seguidos por Clofazimina 50 mg + Ofloxacina 400 mg o Minociclina 100 mg día por 18 meses. (9)

Dapsona (DAPS): *bacteriostática*, compite y sustituye al ácido para-aminobenzoico (PABA) impidiendo la

formación de ácido fólico. Antiinflamatoria (inhibición neutrófilo, B2 integrinas, oxidación vía mieloperoxidasa). En hígado, N- acetiltransferasa acetila dapsona en monoacetildapsona (MADDS) y mediante la hidroxilación del citocromo P-450, se produce dapsona hidroxilamina (DDS-NOH). Ésta última es el factor más importante para determinar la eficacia, así como la inducción de efectos adversos.

La velocidad de acetilación está determinada genéticamente y puede ser lenta o rápida lo cual también sería la etiología de su toxicidad medicamentosa.

- Efectos adversos: metahemoglobinemia, anemia hemolítica (hidroxilaminas) síndrome dapsónico *, hepatotoxicidad, agranulocitosis. (10)
- Ante la suspensión de DAPS:
- En MB: a) continuar con RFP y clofazimina o b) supervisado: RFP600 mg+CLO300 mg+Ofloxacina 400 mg y diariamente Ofloxacina 400 mg día o Minociclina 100 mg día o Claritromicina 500 mg día. + CLO 50 mg.
- En PB reemplazar por Clofazimina 50 mg día.

* Sme. Dapsónico (DRESS): dermatitis exfoliativa y/u otra forma de erupción cutánea generalizada +infadenopatía+ fiebre+ hepatoesplenomegalia+ eosinofilia+ hepatitis. Ocurre entre las 6-8 semanas de iniciada la terapia.

Clofazimina (CLO): es un compuesto rimino, derivado de la anilinoaproxafanina, bacteriostática, se une a la guanina del DNA. Altamente lipofílico, depositándose en el tejido adiposo, en el sistema reticuloendotelial y en los nervios.

Efectos adversos: fármaco poco tóxico, cuyo mayor inconveniente es la pigmentación de tono rojizo (en pacientes blancos) o castaña (en pacientes morenos) que provoca en piel y mucosas (estigma). La misma reversible con la supresión del fármaco pudiendo necesitar entre entre 6 a 12 meses, siendo más acenuada en zonas fotoexpuestas (fotosensibilidad) y en las lesiones específicas. Se debe al depósito de cristales birrefringentes a nivel del sistema reticuloendotelial. Además: xerodermia (ictiosis) y a nivel gastrointestinal diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal como consecuencia de tratamientos prolongados y a altas dosis.

- Ante la suspensión de CLO, reemplazar por Ofloxacina 400 mg/d o Minociclina 100 mg/d o Claritromicina 500 mg día.
- Otra opción: esquema ROM.
- TMD REGULAR OMS
- Duración: 1998 OMS: PB 6 meses MB: 12 meses

- IB: decrece 1 log/año
- IM: técnicamente demandante, requiere una condición de tinción muy precisa, microscopio de alta calidad, personal entrenado. Pero es una herramienta muy útil para el seguimiento de los pacientes.

Estudios experimentales en almohadilla plantar de ratón sugirieron que el TMD OMS durante 2-3 meses es capaz de matar al 99,9% de los bacilos viables de *Mycobacterium leprae*. Esto fue posteriormente demostrado en ensayos clínicos en los cuales se documentó la pérdida de infectividad de *M. leprae* luego de un mes de TMD OMS o con una única dosis de rifampicina. (11,12)

- Hacia el comienzo de 1997 8,4 millones de casos de lepra habían sido curados con TMD en el mundo.
- Recordemos: [...] Este objetivo se logrará al trabajar para introducir un tipo único de tratamiento en todas las categorías de lepra, con una duración acortada [...]
- Para lo cual se está ensayando en regiones endémicas y con el objetivo de simplificar el control de la lepra el TMD UNIFORME (TMD-U): TMD OMS durante 6 meses tanto a pacientes MB como PB.

Ensayos clínicos demostraron que la TMD- U es una opción terapéutica aceptable en países endémicos, con bajas tasa de recaída, efectos adversos esperables, bajos Índices Baciloscópicos que llegaron a negativizarse, compliance del 99% y pigmentación por clofazimine de corta duración y aceptable. (13,14,15,16)

SITUACIONES ESPECIALES

- Embarazo y lactancia (puede exacerbar lepra) » TMD OMS
- Comorbilidad: lepra y TBC » Tratar ambas simultáneamente, rifampicina dar a dosis de TBC
- Comorbilidad: lepra y HIV » TMD OMS. Síndrome de reconstitución inmune
- Lepra histiote de Wade (17,18) »
 - NO consenso formal acerca del tto.
 - MDT-MB 2 años
 - Terapia ROM
 - Ofloxacina MB-MDT
 - Perfloxacin sola.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Quinolonas, macrólidos y tetraciclinas

Bactericidas frente a *M leprae*, pero de menor poder en comparación a rifampicina

Quinolonas (Ofloxacina, sparfloxacin, pefloxacin, moxifloxacin)

Son derivados del ácido piridoncarboxílico y del ácido nalidíxico. Actúan por inhibición de la síntesis de ADN, durante la replicación bacteriana, interfiriendo la acción de la ADN girasa.

La más difundida es la Ofloxacina. Cuando se administra diariamente durante 22 días produce la muerte del 99% de los microorganismos viables.

Por otra parte, la Sparfloxacin es más bactericida y con un índice terapéutico mayor que la Ofloxacina.

La dosis de Ofloxacina es de 400 mg/d, Pefloxacin 800 mg/d, Sparfloxacin 200 mg/d, Moxifloxacin 400 mg/d.

Claritromicina (cla): Macrólido derivado semisintético de la Eritromicina, con mayor estabilidad ácida y mayor vida media, interfiere en la síntesis de proteínas, por bloqueo de la fracción ribosomal (subunidad ribosomal 50 S).

No ofrece antagonismos contra la RFP, clofazimina o dapsona y es efectiva contra cepas rifampicina y sulfonoresistentes.

Minociclina (MIN): Bactericida contra *M. leprae* debido a su liposolubilidad a Ph neutro, lo que le permite penetrar a la cápsula externa y la pared celular bacteriana inhibiendo la síntesis proteica de la bacteria (a nivel de la subunidad ribosomal 30 S).

Efectos adversos: toxicidad vestibular reversible con la interrupción de la droga.

Esquema ROM

En 1997 se publicó un estudio randomizado doble ciego con dosis única de Rifampicina 600 mg, Ofloxacina 400 mg y minociclina 100 mg el cual fue rápidamente aprobado por el 7° Comité de Expertos en Lepra en 1998 como tratamiento de una única lesión de lepra.

Los efectos adversos de la TMD OMS, la Ofloxacina y minociclina más bactericidas que la dapsona y clofazimna, la incapacidad de supervisar las tomas diarias de clofazimna y dapsona, la única toma mensual y la carencia de pigmentación por clofazimna sumado a un descenso del índice bacilosκόpicos lo proponen como un excelente esquema terapéutico alternativo. Se administra mensualmente (1 a 2 años para MB y 6 meses para PB). (19,20)

Tratamiento ideal: corta duración, administración mensual, altamente bactericida, mínimos efectos adversos.

- Rifapentina: familia de la rifamicina, potente bactericida, vida media más larga que la rifampicina.
- Moxifloxacina: quinolona, la mayor bactericida de todas las fluorquinolonas.
- Gatifloxacina
- Linezolid
- PA 824: pretomanid
- R207910: diarilquinolina, potente bactericida
- Esquema PMM: RifaPentina + Moxifloxacina + Minociclina (minociclina menos bactericida) ha demostrado ser superior. (21)

EPISODIO REACCIONAL

Fenómeno inflamatorio agudo o subagudo de naturaleza inmunológica que irrumpe en el curso habitualmente crónico de la lepra. Es una urgencia en dermatología.

De su rápido diagnóstico y tratamiento depende la posibilidad de evitar: secuelas en el nervio periférico y daño en órganos internos.

Reacción Tipo 1

- Objetivo del tratamiento de la Reacción tipo 1 (reacción reversal)
- Prevenir daño neural
- Tratar compromiso cutáneo
- Tratamiento ER 1: corticoide dosis baja y mayor duración. La dosis alta influye menos que la duración en el resultado terapéutico. (22,23)

Reacción Tipo 2

- E R tipo 2 (eritema nudoso leproso (ENL), reacción lepromatosa)
- Compromiso cutáneo y visceral
- BL y LL
- IB > 2
- Gold standard: Talidomida (varón y mujer post menopáusica) Dosis: 100 a 400 mg/d.
- En mujer edad fértil: teratogenicidad (focomelia). Prescribir con doble anticoncepción.(24)
- EFECTOS ADVERSOS: Somnolencia, constipación, neuritis, edema de miembros inferiores, trombosis (administrar aspirina).
- Severidad:
 - Leve (hasta diez lesiones cutáneas sin síntomas

sistémicos): antipiréticos y analgésicos.

- Moderado: (entre diez y veinte lesiones cutáneas sin síntomas sistémicos): talidomida.
- Severo (más de veinte lesiones cutáneas y compromiso sistémico): uso de esteroides + talidomida. Compromiso de troncos nerviosos, edema inflamatorio en extremidades, lesiones oculares como iritis o iridociclitis, glomerulonefritis, orquiepididimitis, artritis y fenómeno de Lucio. Alta mortalidad con uso de esteroides.
- ENL crónico y recurrente/ moderado a severo: Esteroides: 10 a 60 mg/d. Ahorrador de esteroides: Talidomida. Dosis iniciales de talidomida 300 a 400 mg/d con descenso gradual hasta llegar a 100 mg/d mantenimiento. Prevención de trombosis: aspirina 75 mg/d. (25,26)
- Otras opciones:
 - Clofazimina: como agente antiinflamatorio a dosis de 300 mg/d. Con esta dosis aumentan los efectos adversos.
 - Azatioprina: puede reducir la frecuencia y severidad de los episodios de ENL. Efectiva como ahorrador de esteroides.
 - Inhibidores del FNT- alfa: tanto etanercept e infliximab escasas comunicaciones que muestran su efectividad.

QUIMIOPROFILAXIS E INMUNOPROFILAXIS

La idea de la quimioprofilaxis se remonta a los años 1960 y 1970 con ensayos con dapsona en Uganda e India respectivamente. Estudios que posteriormente continuaron con acedapsone.

La mayoría de los sujetos con infección subclínica regresan espontáneamente, pero una pequeña proporción puede desarrollar la enfermedad y eventualmente una forma MB, este sería el fundamento de incluir a la rifampicina (RMP) en los esquemas de quimioprofilaxis a los contactos de pacientes MB y en regiones de alta endemicidad. Para ello se propone una única dosis de RMP (600 mg= 10 mg/kg peso) con riesgo despreciable de cepas RMP- resistentes, demostrando un efecto protector del 60% con dos años de seguimiento (estudio COLEP). (27,28,29,30)

Cuando un contacto de paciente MB recibió previamente vacunación BCG y también recibe RMP el efecto protector es aditivo, estimado en un 80% (estudio MALTALP). (31)

MACODERM pasta

OXIDO DE ZINC, SUBSALICILATO DE BISMUTO

“ EL VERDADERO
PROTECTOR DERMICO
SIN RESISTENCIA
BACTERIANA ”



Cassará

PREVENCIÓN Y REHABILITACIÓN EN LEPRA

Silvia Paredes

Jefa del Programa de Dermatología Sanitaria y Control de Lepra, Santa Fe

El *Mycobacterium leprae* tiene alta infectividad, o sea, capacidad de penetrar en el organismo y sobrevivir.

Tiene baja patogenicidad, o sea, capacidad del agente de producir enfermedad, pero tiene alta virulencia, o sea, el daño del agente que produce en el enfermo y en lepra se mide por las discapacidades que genera.

CONCEPTOS

Deficiencias: Disturbios fisiopatológicos causantes de los daños a los tejidos nerviosos o a otras estructuras, causadas por la enfermedad, como las pérdidas sensitivas y motoras y sus consecuencias, como las retracciones músculo-esqueléticas y mutilaciones.

Deformidades: Directamente ligados a las alteraciones anatómicas como: atrofias musculares, deformidades esqueléticas, garras de manos y pies, rigideces articulares, pérdidas óseas.

Incapacidades: Están relacionadas a la función, a la capacidad de realizar algo.

Invalidez: Pérdida completa, total o parcial.

DEFICIENCIAS

Causas neurogénicas

PRIMARIAS: Acción directa del bacilo.
Pérdidas sensitivas.
Pérdidas motoras.
Pérdidas neurovegetativas.

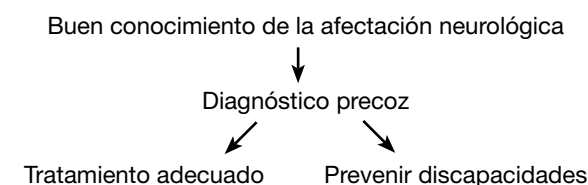
SECUNDARIAS: Consecuencia de ese compromiso.
Retracciones.
Traumatismos.
Infecciones post traumáticas.

Causas no neurogénicas o inflamatorias

Procesos inflamatorios específicos • crónicos: Infiltraciones, lepromas
• agudos. reacciones

Importancia de la afectación neurológica

- Puede ser el primer síntoma de la enfermedad.
- Marcan siempre el pronóstico funcional del enfermo.
- Pueden constituir, en algunos casos, la clínica predominante.



Lesión nerviosa en lepra

- “La lepra es una enfermedad neurológica cuyo diagnóstico es dermatológico”.
- Hay alteraciones neurológicas en todas las formas clínicas de lepra: Neuríticas puras.
- La neuropatía suele ser lenta, insidiosa, y de larga evolución, pero en las leporreacciones es aguda y puede agravar la discapacidad.

Signos de neuropatía

- Engrosamiento
- Alteraciones sensitivas, motoras y tróficas

Neuropatía en lepra

Parasitismo → Desmielinización → Conducción nerviosa

El bacilo llega por vía hemática o axonal

- A. Fenóm. Inflamatorios
- Específicos o difusos = L
 - Granulomatosos = B, T
 - Reaccionales
- B. Fenóm. no inflamatorios
- Desmielinización
 - Compresión
 - Fibrosis intersticial

Alteraciones sensitivas

- Compromiso troncular: sigue el territorio de distribución de un tronco nervioso.
- Compromiso insular: acompaña las lesiones cutáneas.
- Compromiso ramuscular: por afectación de las terminaciones nerviosas y de los receptores sensitivos

Subjetivos: Hiperestesia, sensación de hormigueos, calambres, dolores, luego hipoestesia y anestesia.

Objetivos: Alteraciones sensibilidad térmica, dolorosa, táctil y profunda.

Alteraciones motoras

Son posteriores a las alteraciones de la sensibilidad superficial. Se dan en partes distales, en manos, pies y cara.

- Torpeza de movimientos, debilidad muscular, parálisis y luego deformidades.
- Dependen del tronco nervioso afectado.

Alteraciones tróficas

Son posteriores a las anteriores y como consecuencia directa de éstas, junto con otras alt. vasculares y de SNA.

- En piel: anhidrosis, hiperqueratosis, fisuras, panadizos, piel ictiosiforme, hiperpigmentada.
- En el folículo pilo-sebáceo: alopecia de cejas, pestañas, antebrazos, piernas.
- En las uñas: adelgazamiento, estriaciones, fragilidad.
- En los huesos y articulaciones: acroosteolisis, osteoartritis, periostitis, osteomielitis, infecciones secundarias.
- En tendones y músculos: retracciones tendinosas y amiotrofias.
- Trastornos vasomotores: acrocianosis, edema, elefantiasis.

CLASIFICACION DE INCAPACIDADES (OMS)

Ojos

Grado 0: No hay problemas oculares debido a la lepra. No hay pérdida visual.

Grado 1: Hay problemas oculares debidos a la lepra, pero la visión no está gravemente afectada (puede contar los dedos a 6 mt.)

Grado 2: Pérdida visual importante, incapacidad para contar los dedos a 6 mts.

- Cada ojo debe ser evaluado y clasificado por separado.
- Cualquier discapacidad ajena a la lepra debe registrarse

Manos - pies

Grado 0: No hay anestesia, no hay deformidad ni lesión visible.

Grado 1: Hay anestesia, pero no hay deformidad ni lesión visible.

Grado 2: Hay deformidad y/o lesión visible.

- Cada mano y cada pie deben examinarse y clasificarse por separado.

- Lesión incluye: úlcera, acortamiento, pérdida de estructura, rigidez, desaparición total o parcial de mano pie.
- Cualquier discapacidad ajena a la lepra debe registrarse.

Monitoreo neurológico

Indica la dirección del caso

Auxilia a la decisión terapéutica

- Test sensitivo (Semmes Weinstein)
- Test motor (VMT)
- Palpación y evolución del nervio
- Electrofisiopatología (conducción nerviosa, EMG)

Electromiografía

Los impulsos nerviosos son alteraciones de polaridad de membrana que se propagan por toda la extensión del axon. Los axones de grueso calibre son envueltos por la célula de Swann → Mielina.

La alteración de la membrana genera un potencial de acción fácilmente detectable por electrodos ligados a equipos con capacidad de amplificar la señal.

Utilidad = Monitoreo de la neuropatía



Lesión del nervio facial

- Superior → Borramiento de arrugas.
- Medio → Orbicular párpados → lagofthalmos
- Inferior → Alteración de rasgos faciales

Lesión del nervio trigémino

- Oftálmico → Anestesia de córnea
- Maxilar superior → No afectado
- Maxilar inferior → No afectado

Lesión del nervio cubital

- Retracción en flexión de cuarto y quinto dedo.
- Atrofia de la eminencia hipotenar.
- Atrofia de interóseos.
- Hipoestesia o anestesia del área cubital de la mano.
- Froment. (+)
- Palpación: canal epitrocleo-olecraniano

Lesión del nervio mediano

- Pérdida de oponencia de pulgar.
- Atrofia de la eminencia tenar.
- Hipoestesia o anestesia en área del mediano.
- Deformidad en flexión del segundo y tercer dedo.
- Palpación: entre tendones palmar mayor y palmar menor

Lesión del nervio radial

- Mano péndula.
- Parálisis de los extensores de la muñeca.
- Hipoestesia o anestesia del dorso de la mano
- Palpación: canal de torsión del húmero.

Lesión de nervio ciático popliteo externo

- Parálisis de los dorsiflexores del pie.
- Marcha de stepagge.
- Anestesia en la zona de inervación.
- Palpación: P. post. rótula unión cabeza y cuerpo

Lesión del nervio tibial posterior

- Anestesia plantar.
- Atrofia de los intrínsecos.
- Dedos en garra.
- Palpación: detrás y debajo del maleolo interno.

Los episodios reaccionales no tratados a tiempo y correctamente son sinónimo de discapacidad.

PREVENCIÓN - ESTRATEGIA

EDUCACION PARA LA SALUD

Entendida no como una simple transmisión de información y sí como un proceso que intenta que el paciente modifique dudas conocimientos, actitudes y prácticas para: Evitar, detener o mejorar la discapacidad.

Rehabilitación

- “Restauración física y mental, en la medida de lo posible, de todos los pacientes tratados de modo que puedan retomar su lugar en la familia, en el trabajo y en la sociedad”. (OMS)
- “Estudiar como un todo al individuo y analizar sus potenciales residuales, desarrollando un programa integral de trabajo, dirigido a la reincorporación del paciente a la sociedad como un ser útil y productivo para sí mismo, para su familia y para la sociedad”. (Dr. J.J. Arvello)

Acciones del servicio de rehabilitación

- Evaluación Sensitiva → Manos, pies, ojos Test
- Evaluación motora → Manos, pies, ojos grados.
- Educación y autocuidado → Programa de Prevención.
- Tratamiento → Férula, parafina, ejercicios. Activos, aparatos.

Equipo rehabilitador ideal

- Médico Leprólogo
- Médico fisiatra
- Terapeuta ocupacional
- Psicólogo
- Asistente social
- Kinesiólogo
- Enfermero

El trabajo en equipo fortalece nuestro objetivo: “Dignificar al paciente”

PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE INCAPACIDADES

Ojos:

- Observar diariamente sus ojos con espejos y en lugar iluminado.
- Lubricar diariamente.
- Realizar los ejercicios indicados.
- Evitar la exposición al sol. Utilizar sombrero y proteger los ojos con anteojos.
- Para dormir utilizar anteojos de paño, confeccionados con tela que no permita pelusa.
- Evite lesiones

Manos:

- Observar las manos diariamente.
- Si se detectan retracciones, consultar.
- Lubricarlas con vaselina o crema.
- Realizar rutina de ejercicios indicados.
- No exponer las manos a superficies que emanen calor.
- Evitar roces con materiales posibles de lesionar la piel. Usar guantes y observar las manos permanentemente.
- Evite lesiones

Pies:

- Observar diariamente los pies, plantas, bordes externos e internos.
- Si se observan retracciones y/o desviaciones consultar.

- Mantener alejados pies y piernas de superficies que emanen calor.
- Evitar andar descalzo.
- Realizar los ejercicios indicados.
- Evite lesiones

REHABILITACIÓN BASADA EN LA COMUNIDAD. RBC

“Estrategia dentro del desarrollo de la comunidad general para la rehabilitación, igualdad de oportunidades y la inclusión social de todas las personas con discapacidad”. (OMS-UNESCO-OIT)

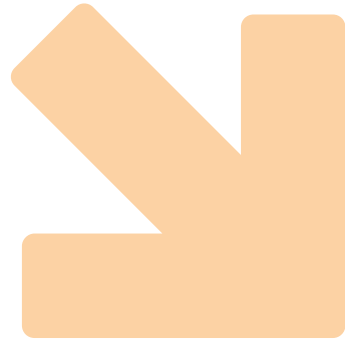
Enfatiza: participación comunitaria e intervención de individuos involucrados.

Estrategia mundial para la Lepra 2016-2020:

“Acelerar la acción hacia un mundo sin Lepra”

- En la estrategia se han fijado las siguientes metas para el año 2020:
- Ninguna discapacidad de grado 2 en los pacientes pediátricos con lepra.
- Disminución del número de casos nuevos de lepra con discapacidad de grado 2, a menos de un caso por millón de habitantes.
- Ningún país cuya la legislación permita la discriminación por causa de la lepra.

La lepra es una enfermedad neurológica cuyo diagnóstico es dermatológico. La neuropatía suele ser lenta, insidiosa, y de larga evolución, pero en las leprorreacciones es aguda y puede agravar la discapacidad.



Eduardo Restifo

Profesor Adjunto Dermatología
UBA. Jefe Sección Lepra del
Hospital "Dr. Francisco Javier
Muñiz", CABA

ASPECTOS PSICOLÓGICOS DEL PACIENTE CON LEPRA

Consecuencias de la historia medieval:

El modelo medieval de la lepra junto al de la peste continúan firmes con respecto al poder; el peligro no está en el invasor externo, sino que dentro de la misma ciudad.

El modelo leproso es de expulsión, de búsqueda de una ciudad segura y pura. Y el de la peste, incluye al enfermo pero es de cuarentena, de encierro.

El problema de la lepra es que la misma está rodeada de una atmósfera de ignorancia, temor, mitos y supersticiones que a menudo reduce la posibilidad de un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz. Además, muchas veces afecta a la propia actitud mental del enfermo hasta el punto de restringir marcadamente las probabilidades de que reanude una vida útil y productiva.

Trabajaremos algo de estas repercusiones psicosociales y pensaremos maneras de reducir o vencer sus efectos adversos.

Fundamentos:

1. No hay otra enfermedad tan plagada de mitos e información médica inexacta como la lepra. Incluidos en parte nosotros.
2. Tal vez haya sido objeto de estudios importantes en aspectos no de salud precisamente, sino sociológicos, teológicos entre otros.
3. Se puede pensar en que el mundo "occidental" se maneja de acuerdo a los modelos leproso y mismo de la peste.

Con el estigma que acompaña a la lepra son muchos los conceptos algunos válidos y otros basados en teorías y mentiras que jamás nadie probó sobre las actitudes de muchos pacientes afectados y del resto de la comunidad.

No sabemos por ahora cómo podría cambiarse de manera significativa una conducta para nosotros irrazonable por parte de los afectados.

Contamos con opiniones desorganizadas basadas en prejuicios y conocimientos fragmentarios.

Los médicos queremos que lo que se trasmite esté comprobado, sin embargo en Lepra permitimos que se repita sin interrogar, un saber transmitido oralmente.

La lepra tiene la peculiaridad de ser para una parte importante del imaginario popular, algo como la peor desgracia que le puede ocurrir a una persona. La imagen de la lepra es la de "enfermedad física máxima total", semejante al concepto de enajenación mental completa, expresada en términos de "locura" y "demencia". Para el enfermo de lepra, el concepto se expresa con el término "leproso".

No parece originar la muerte, sino un grave deterioro corporal que provoca las máximas reacciones sociales y emocionales negativas analogables a ella, a tal punto que en la edad media quien enfermaba hasta podía ser objeto de su propio funeral: protagonizar en vida su propia muerte.

La deformación que hasta puede resultarle repulsiva al mismo enfermo, junto al avance, al parecer, incontrolable de la enfermedad, provocan en él una reacción de pérdida de amor propio, tal que solemos verlos llegar vencidos tristes y maltrechos.

En general, el diagnóstico de cualquier enfermedad intensifica la sensación de culpabilidad de errores cometidos, viven la afección como un castigo.

Esa sensación de culpa tal vez pueda eliminarse generalmente con una explicación racional de la enfermedad y la mejoría visible al entrar en tratamiento.

Al conocer el diagnóstico:

Puede ocurrir que el paciente se enfrente con una nueva situación en la que posee una identidad doble y disyuntiva. El conocimiento secreto de sí mismo, y por lo tanto de su propia identidad, no está de acuerdo con su identidad social. El efecto de revelar la enfermedad es, psicológicamente, la fusión de las mencionadas identidades, con la consecuente reducción de tal fragmentación.

El acompañante:

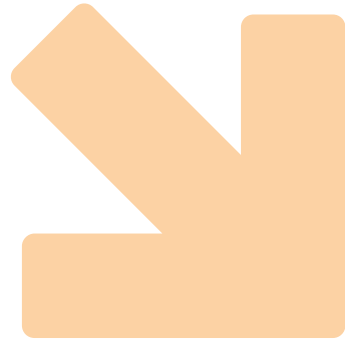
Acuden con un familiar que parece sentirse un adalid, o quién es el único que sabe sobre él y entrega su vida. El enfermo no sabe cómo considerarse, ni cómo

lo considerarán los demás, seguramente en forma no edificante y se entrega al supuesto saber de este enfermado familiar. Y el médico se dirige a éste, sin pensar el mal que hace a ambos (paciente y acompañante).

La relación médico paciente debe ser de sujeto a sujeto, y en este caso el paciente se despersonaliza y por consecuencia el familiar se ha enfermado (no de lepra) y el médico no lo incluye como tal, sino como un representante todopoderoso.

Hoy se empieza a comprender con más claridad la enorme importancia de los factores psicosociales que afectan al enfermo y a los que lo rodean, y sus efectos sobre el diagnóstico precoz, el tratamiento también precoz y regular, la vigilancia continua de los casos y la prevención de deformidades incapacitantes.

El problema de la lepra es que la misma está rodeada de una atmósfera de ignorancia, temor, mitos y supersticiones que a menudo **reduce la posibilidad de un diagnóstico precoz** y un tratamiento eficaz.



Julieta Fischer

Hospital "Dr. Francisco Javier Muñiz", CABA

DOLOR NEUROPÁTICO EN PACIENTES CON LEPRA

La lepra es una enfermedad infecciosa sistémica pero con predominio dermatoneurológico. La neuropatía es una de las características principales de la patología, por el tropismo del bacilo al SNP (sistema nervioso periférico). El daño neural se puede dar por el propio bacilo o por procesos inflamatorios, o ambos.

Cuando estamos frente al paciente al realizar el examen físico es importante valorar la sensibilidad, fuerza, ver lesiones tróficas y la observación de la marcha (modo de andar) del paciente que puede evidenciar compromiso neural (pié caído, marcha en stepagge).

La palpación de los troncos nerviosos, de los cuales los principalmente afectados son: en miembros superiores, cubital mediano radial y, en miembros inferiores tibial posterior ciático poplíteo externo, que pueden estar engrosados, palpables, y dolorosos.

En este punto se destaca la neuritis aguda que también es un dolor neuropático aunque agudo, exquisito, con pérdida aguda de la sensibilidad y parálisis motora del miembro afectado. Es, en el examen físico, que se confirma clínicamente, ya que el paciente no permite la palpación por el dolor. Ante la sospecha de neuritis es fundamental instaurar tratamiento inmediato a corticoides a 1 mg/kg para evitar mayor daño y secuelas posteriores. Tener el alerta clínica, para no dejar pasar estos cuadros.

La topografía de la afectación neural en la enfermedad de Hansen difiere según la forma clínica, distintos grados de alteración sensitiva motora y autonómica:

Recordemos que la forma clínica se da por la respuesta inmune celular del individuo.(32)

En lepra indeterminada solo se afectan las terminales libres, es la única forma maculoanestésica no hay compromiso de troncos nerviosos, en TT o BT puede afectarse un tronco periférico único dando lugar a mononeuritis, o varios conformándola mononeuritis múltiple, tal vez la más característica de todas. En los pacientes lepromatosos, puede observarse o bien un patrón difuso que se interpreta como mononeuritis múltiple extendida o la polineuropatía con compromiso simétrico que se asemeja a la neuropatía diabética.(32)

¿DOLOR EN LEPRA?

Es singular hablar de dolor crónico en lepra ya que la clínica está dominada habitualmente por la anestesia o la hipoestesia, sin embargo se plantea en cuanto a la morbilidad en lepra. La morbilidad comprende desde lo social por el estigma, lo emocional por los propios miedos y prejuicios hasta el plano físico, dentro de la carga de la enfermedad, con la discapacidad, se suma el dolor neuropático crónico. Dolor que es importante jerarquizar, diagnosticar y tratar. La asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) define al dolor como una experiencia sensitiva y emocional desagradable que se asocia a una lesión tisular real, posible, o que se describe como tal.

El dolor es una percepción, que alerta sobre una injuria posible. Esta es la definición del dolor nociceptivo. El que habitualmente los pacientes de lepra pierden, el que su mayor función es protectora (33)

El dolor nociceptivo que si se observa está relacionado generalmente con cuadros de inflamación cutánea, especialmente en episodios reaccionales.(32)

El dolor neuropático se da ya que en algunos pacientes, en los cuales el daño neural se traduce en síntomas positivos.(32)

El dolor neuropático se define como el causado por una lesión del sistema nervioso.(34) Es un dolor complejo, que se describe como punzante quemante con prurito, disestesias, alodinia, (dolor causado por un estímulo no doloroso) y hiperalgesia es la respuesta exagerada a un estímulo doloroso (35) e hiperpatia (descenso del umbral doloroso y respuesta exagerada ante un estímulo repetitivo).

Características del dolor neuropático:

- Continuo o en crisis
- No inflamatorio
- Interfieren el sueño
- Difuso o describe el trayecto del nervio que duele
- Rebelde al tratamiento
- Estimulación simpática que puede ocasionar dolor.
- Espasmos musculares.(35)

La fisiopatogenia no se conoce con precisión, se sugiere alteración de nervi nervorum, daño axonal y regeneración, cambios funcionales con descargas espontáneas y respuesta exagerada a los nociceptores El daño en los nervios periféricos puede provocar actividad anormal

en las fibras primarias nociceptivas (36) En la génesis se sugiere también el desbalance en los mecanismos reguladores en la transmisión del impulso nervioso, se afecta la vía descendente que es la vía que regula e inhibe los estímulos dolorosos una vez interpretados por la corteza cerebral.(33) En esta vía están implicadas la serotonina y la noradrenalina, y este es un concepto muy importante para comprender el enfoque terapéutico de dolor crónico.

Además la sustancia P y el glutamato de la fibra C aferente (que transmite dolor sordo) son regulados por los canales de calcio que también se alteran en esta vía y también pueden ser aun blanco terapéutico.

Liberación por la microglía activada de citocinas pro inflamatorias: TNF alfa, IL1, interferón gama, IL 10 podrían tener un rol en el daño neural y en perpetuar los cuadros dolorosos. (32)

Diagnóstico: Es importante poder hacer una buena anamnesis y un examen físico adecuado para arribar al diagnóstico, es decir para diferenciar el dolor nociceptivo del neuropático, para el planteo terapéutico ya que son diferentes enfoques.(34)

Para ello existen varias valoraciones, la más conocida y utilizada es el acrónimo "ALICIA".

- 1. A:** aparición. En qué momento aparece? Es constante? Así sabremos si es agudo o crónico. Si se da de noche, inferimos no se trata de algo mecánico.
- 2. L:** localización. Diferenciando así los de tipo inflamatorio o neuropáticos en el caso que se den a distancia o comprometiendo algún dermatoma.
- 3. I:** intensidad. Para ello existen múltiples escalas de valoración, según la edad y comprensión del paciente y en cuanto a la afección personal como afecta el medio en el que se encuentra.
- 4. C:** características del dolor. Escuchar lo que describe el paciente y como lo hace, para hacer también una evaluación cognitiva de cómo afecta su calidad de vida. En cuanto a la descripción tener en cuenta que el prurito puede ser por irritación, hipersensibilidad o ser un rasgo de irritación a nivel de los nervios periféricos, asociado a dolor neuropático.
- 5. I:** irradiación.
- 6. A:** que lo alivia y que lo agrava?

Quiero destacar la DN4 que nos orienta al dolor neuropático, es reconocido y valorado como una herramienta con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de dolor neuropático. No operador dependiente. (Anexo)

Los criterios diagnósticos de dolor neuropático incluyen la presencia de dolor con una distribución neuro anatómica, en un paciente con Hansen.

En otros cuadros de dolor neuropático que no sea lepra, se pueden profundizar estudios en pos de determinar la etiología y para ello solicitar EMG, biopsias entre otros. No es necesario en Lepra

PLAN TERAPÉUTICO

El dolor neuropático tiene gran afectación en la calidad de vida, si bien con tratamiento no mejora un alto porcentaje, la mejoría del 30 a 40 % de dolor, incrementa en un 80% la calidad de vida.

En el interrogatorio el paciente revive el dolor, con más queja y subjetividad, por eso es importante el registro familiar del dolor, y cómo influye ese dolor en las actividades cotidianas del individuo.

Si el síntoma principal es alodinia, lo más recomendado por la bibliografía son los parches de lidocaína al 5%. Las drogas de primera línea para el tratamiento incluyen agentes antidepresivos y gabapentinoides.(35)

Amitriptilina

Mecanismo de acción: el mecanismo de acción consiste, de forma predominante, en bloquear la recaptación de noradrenalina y serotonina (acción doble) además bloquea los canales de calcio y sodio de la membrana. También disminuyen la síntesis de citoquinas pro inflamatorias, aunque hasta el momento se desconoce el mecanismo preciso implicado en dicho efecto. Dosis: 12,5 a 75 mg/d. a la noche y se va titulando la dosis. Los efectos adversos (EA) más comunes son, boca seca, palpitations, cansancio, mareos, palpitations, sedación, constipación, retención urinaria, temblor, aumento de peso, visión borrosa, hipotensión ortostática, CI en pacientes cardiopatas, con bloqueos o arritmias. En caso de CI o intolerancia, se proponen venlafaxina (25 a 225 mg/d) o duloxetina (60 mg/d)(35).

Anticonvulsivantes

Mecanismo de acción: Pregabalina y gabapentin son análogos del ácido γ -aminobutírico (GABA), bloquean los canales de calcio, disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores como el glutamato, la noradrenalina, la calcitonina y la sustancia P, esto provoca la acción analgésica de la droga. Actuarían también sobre las células gliales y afectarían la expresión de las citoquinas proinflamatorias. (K) Son fármacos seguros, con baja interacción con otras drogas.

Gabapentin: Dosis: 300 a 3600mg/d.(35) y Pregabalina 75 a 600mg/d, dosis efectiva media recomendada 475mg/d Efectos adversos (EA): mareos, somnolencia, falta de atención y falta de nivel de alerta son similares en ambos fármacos, la diferencia tal vez es que en el caso de Pregabalina, los EA son directamente proporcionales a la dosis, y con una disminución del 50% de la dosis bajan a la mitad los EA, lo que le da un manejo más sencillo. CI en pacientes con clearance de creatinina menor a 30, y en lactancia (36)

Adyuvantes

Paracetamol + tramadol o tramadol hasta 400mg/d. Tramadol: Es un fármaco análogo a la codeína, produce analgesia por su efecto opioide y su capacidad de inhibir la recaptación de la serotonina y noradrenalina, se deben reducir en pacientes con insuficiencia renal o hepáticas moderadas (100-150 mg/d)(37) Como tratamiento invasivo se describen, bloqueos, y descompresión ablativa de nervio.(34) neuromodulación.

Rehabilitación: es muy importante considerar; ejercicios, ortesis, termoterapia, masajes, y terapia ocupacional entre otros enfoques.

Para finalizar, comentar los aspectos psicoemocionales de dolor crónico. Las personas con dolor crónico están adicionalmente afectadas por angustia, depresión y ansiedad. Es mucho más que la experiencia subjetiva de la intensidad de dolor. El sufrimiento del dolor crónico tiene consecuencias sociales, en las actividades de la vida diaria, la autoestima se afecta por la subsecuente inhabilidad de trabajar, con repercusión en el ambiente familiar y social. Es un círculo vicioso, el dolor crónico puede llevar a reacciones depresivas, que influyen la percepción y las reacciones al dolor.

La evaluación psicológica debe ser una parte inherente de la investigación para el diagnóstico del dolor en un ambiente multidisciplinario, el dolor compromete "cuerpo y el alma" de nuestros pacientes. Ya que la percepción del dolor es siempre algo más que sólo una señal de nuestros nervios, cada paciente con dolor crónico debe ser evaluado cuidadosamente: el paciente nunca debe sentir que el médico duda de su dolor.

El propósito principal de la evaluación psicológica es obtener una imagen completa del síndrome de dolor con todas las dimensiones afectadas: somática, afectiva, cognitiva, de comportamiento y, sobre todo, de las consecuencias individuales para el paciente (37).

CONCLUSIONES

Entender el dolor neuropático, jerarquizarlo como dolor crónico que puede sumar morbilidad a nuestros pacientes, física y emocionalmente. Frente a la complejidad del tratamiento es importante establecer expectativas reales, explicar el diagnóstico y las posibilidades terapéuticas.(35)

La lepra es una enfermedad infecciosa sistémica con predominio dermatoneurológico. La neuropatía es una de las características principales de la patología, por el tropismo del bacilo al sistema nervioso periférico.

Anexo:

DN4 CUESTIONARIO

Por favor, en las 4 preguntas de abajo, complete el cuestionario marcando una respuesta para cada número:

ENTREVISTA CON EL PACIENTE

Pregunta 1: ¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características

1. Quemazón
2. Sensación de frío doloroso
3. Descargas eléctricas

Pregunta 2: ¿Se asocia el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?

4. Hormigueo
5. Sensación de alfileres y agujas
6. Entumecimiento
7. Picazón

EXAMEN DEL PACIENTE

Pregunta 3: ¿Está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?

8. Hipoestesia al tacto
9. Hipoestesia a los pinchazos

Pregunta 4: En la zona dolorosa, el dolor puede ser causado o incrementado por:

10. Cepillado (Alodinia)

Suma de todos los puntos positivos.

Puntuación del paciente: ___ / 10

INTERPRETACIÓN:

Se confirma el diagnóstico y se considera caso de estudio si la puntuación es mayor o igual a 4/10

Bibliografía

1. Global Leprosy Strategy: *Accelerating towards a leprosy-free world*. World Health Organization 2016.
2. Thangaraj R. H. Yawalkar S.J. Leprosy for Medical Practitioners and Paramedical Workers. 1986. CIBA- GAIGY limited, Basle, Switzerland.
3. Olivares L. Tratamiento. En: "La lepra en la última década del siglo XX". Baliña, L. M.; Valdez, R. P Editores. *Act. Terap. Dermatol.* 1996; 19, Supl.: 93-98.
4. Machanoy A, Mallari I, Balagon M, Saunderson P. Relapse study in smear positive multibacillary (MB) leprosy after 1 year WHO-multi-drug therapy (MDT) in Cebu, Philippines. *Lepr Rev.* 2011; 82: 65-69.
5. Dogra S, Kumaran M, Narang T, Radotra B, et al. Clinical characteristics and outcome in multibacillary (MB) leprosy patients treated with 12 months WHO MDT-MBR: a retrospective analysis of 730 patients from a leprosy clinic at a tertiary care hospital of Northern India. *Lepr Rev.* 2013; 84: 65-75.
6. Honore N, Cole ST. Molecular basis of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob Agen Chemother.* 1993; 37: 414-418.
7. Williams DL, Waguespack C, Eisenach K, et al. Characterization of rifampin-resistance in pathogenic mycobacteria. *Antimicrob Agen Chemother.* 1994; 38: 2380-2386.
8. Lavania M, Jadhav R, Chaitanya V, Turankar R, Selvasekhar A, et al. Drug resistance patterns in *Mycobacterium leprae* isolates from relapsed leprosy patients attending The Leprosy Mission (TLM) Hospitals in India. *Lepr Rev.* 2014; 85, 177-185.
9. WHO Expert Committee on Leprosy: Seventh report, Geneva. World Health Organization, 1998. (WHO Technical Report Series N° 874)
10. Dupnik KM, Cardoso FJR, Macedo ALBBD et al. Intolerance to leprosy Multi Drug Therapy: More common in women? *Lepr Rev.* 2013; 84: 209-218.
11. Banerjee DK, et al. Experimental evaluation of possible new short-term drug regimens for treatment of multibacillary leprosy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 326-30.
12. Ji B, et al. Bactericidal activity of single dose of clarithromycin plus minocycline, with or without ofloxacin, against *Mycobacterium leprae* in patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40: 2137-2141.
13. Penna S, Bührer- Sékula MA, De Andrade Pontes, R. Cruz, H. Results from the clinical trial of Uniform Multidrug Therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Decrease in Bacteriological Index. *Lepr Rev.* 2014; 85, 262-266.
14. Liangbin Y, Jianping S, Meiwen Y, Guocheng Z, et al. Results of eight years follow up among multibacillary patients treated with Uniform Multidrug Therapy in China. *Lepr Rev.* 2016; 87, 314-321.
15. Manickam P, Mehendale SM, Nagaraju B, Katoch K, et al. International open trial of uniform multidrug therapy regimen for leprosy patients: Findings & implications for national leprosy programmes. *Indian J Med Res.* 2016; 144(4): 525-535.
16. Penna GO, Bührer-Sékula S, Kerr LRS, Stefani MMA, et al. Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(7): Epub 2017.
17. Gupta SK. Histoid leprosy: review of the literature. *Int J Dermatol.* 2015; 54: 1283-1288.
18. Mathur M, Jha A, Joshi R, Wagle R. Histoid leprosy: a retrospective clinicopathological study from central Nepal. *Int J Dermatol.* 2017; 56: 664-668.
19. Lockwood D, Da Graca Cunha M. Developing new MDT regimens for MB patients; Time to test ROM12 month regimens globally. *Lepr Rev.* 2012; 83, 241-244.
20. Kumar A, Girdhar A, Chakma JK, Girdhar BK. WHO Multidrug Therapy for Leprosy: Epidemiology of Default in Treatment in Agra District, Uttar Pradesh, India. *BioMed Research International.* 2015; 1-6.
21. Consigny S, Bentoucha A, Bonnafous P, Grosset J, et al. Bactericidal activities of HMR 3647, moxifloxacin, and rifapentine against *Mycobacterium leprae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44 (10): 2919-2921.
22. Rao PS, Sugamaram DS, Richard J, Smith WC. Multi-centre, double blind, randomized trial of three steroid regimens in the treatment of type-1 reactions in leprosy. *Lepr Rev.* 2006; 77: 25-33.
23. Van Veen NH, Nicholls PG, Smith WC, Richardus JH. Corticosteroids for treating nerve damage in leprosy. *Cochrane Database Syst Rev.* 20007; (2): CD005491.
24. Walker SL, Waters MF, Lockwood DN. The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev.* 2007; 78 (3): 197-215.
25. Nabarro L, Aggarwal D, Armstrong M, Lockwood D. The use of steroids and thalidomide in the management of Erythema Nodosum Leprosum; 17 years at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Lepr Rev.* 2016; 87: 221-231.
26. Darlong J, Govindharaj P, Charles D, Menzies A, Mani S. Experiences with Thalidomide for Erythema Nodosum Leprosum—a retrospective study. *Lepr Rev.* 2016; 87: 211-220.
27. Olivares L. Terapéutica de la lepra. Pasado, presente y futuro. *Act terap Dermatol.* 2000, 23: 394- 401.
28. Idema WJ, Majer IM, Pahan D, Oskam L, et al. Cost-Effectiveness of a Chemoprophylactic Intervention with Single Dose Rifampicin in Contacts of New Leprosy Patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 4 (11): e874.
29. Smith C, Richardus JH. Leprosy strategy is about control, not eradication. *Lancet.* 2008; 371: 969-970.
30. Rodrigues LC, Lockwood DN. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11: 464-470.
31. Richardus RA, Oskam L. The combined effect of chemoprophylaxis with single dose rifampicin and immunoprophylaxis with BCG to prevent leprosy in contacts of newly diagnosed leprosy cases: a cluster randomized controlled trial (MALTALEP study). *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 456.
32. Raicher I, Stump PR, Baccarelli R, Marciano LH, et al. Neuropathic pain in leprosy. *Clin Dermatol.* 2016; 34 (1) :59-65.
33. Raymond P, Andre N, Stump G; Da Silva Dalben G., Mechanisms and clinical management of pain. *Brazilian Oral Research.* 2012; 26 (1): 115-119.
34. Martínez Salio A, De la Cámara AG, Canudas MVR, Homs JM, y colab.. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Medicina clínica.* 2009; 133 (16): 629-636.
35. González Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, y colab. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 2009; 16 (8), 445-467.
36. Kopf A, Patel N. Guía para el manejo del dolor en condiciones de bajos recursos. Asociación Internacional para el estudio del dolor. 2010. Disponible en línea: https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/GuidetoPainManagement_Spanish.pdf
37. Arco RD, Nardi SM, Bassi TG, Paschoal Vdel A. Diagnosis and medical treatment of neuropathic pain in leprosy. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2016; 24: e2731.

Atopix

NACE LA FÓRMULA IDEAL PARA
TRATAR LAS **PIELES ATÓPICAS**



crema

emulsión

espuma

Cassará

Vocación científica. Compromiso social.



Human
Microbiome

GLICERINA

MANTECA DE KARITÉ

XILITOL

NIACINAMIDA

ÁCIDO HIALURÓNICO

Atopix

NACE LA FÓRMULA IDEAL PARA
TRATAR LAS **PIELES ATÓPICAS**

