

6.1.3.- Resultados sobre el tratamiento específico y leprorreacciones de la 3° etapa. Desde las recomendaciones de la OMS hasta la actualidad.

6.1.3.1.-Recomendaciones en Poliquimioterapia.

Antes de hablar de los diferentes esquemas utilizados en Fontilles, quiero hacer mención de las diferentes recomendaciones en poliquimioterapia de la OMS, pues son las que el sanatorio ha tenido en cuenta para tratar a sus enfermos.

6.3.1.1.-Recomendaciones de la OMS en 1977(1)

En 1977 el comité de expertos de la OMS en su quinto informe, recomendó para prevenir la resistencia secundaria a la sulfona, su administración en los nuevos casos diagnosticados desde el comienzo a dosis completas, de forma regular y sin interrupción, y recomendó tratamiento combinado a los casos lepromatosos (LL) y borderline (BL;BB).

Las recidivas por resistencia secundaria a la dapsona eran raras antes de los cinco años de iniciado el tratamiento e hubieron incluso recidivas hasta 20 años.

También habían recidivas por la supervivencia de bacilos leproso viables, “persistentes”.

Recomendaron la dapsona a dosis de 6-10 mg/kg de peso corporal por semana, lo que equivale a 50-100 mg diarios en adultos, en niños las dosis serán proporcionalmente menores. Si se preferían las inyecciones de dapsona se recomendaban en dosis de 300-400 mg dos veces por semana o 600mg una vez por semana. En pacientes adultos con lepra indeterminada y tuberculoide , bacteriológicamente negativos dosis de 50 mg diarios.

Se recomendaban las combinaciones siguientes:

- Dapsona a dosis completas con Clofazimina a dosis de 100 mg diarios o 100 mg tres veces por semana, para los pacientes de lepra lepromatosa y borderline durante los primeros cuatro a seis meses de tratamiento, seguida de dapsona en las mismas dosis.
- Dapsona con Rifampicina. Se recomendó la Rifampicina a dosis de 300 a 600 mg diarios durante dos semanas por lo menos.
- Para el tratamiento de la resistencia a la Dapsona se proponía combinación de Rifampicina 600 mg diarios y Clofazimina 100 mg diarios. El tratamiento se prolongaba de 2 a 3 meses y a continuación se continuaba indefinidamente con Clofazimina. Se sospechaba la resistencia secundaria cuando un paciente lepromatoso o borderline en tratamiento con Dapsona recaía clínica y bacteriológicamente. Si después de 3 a 6 meses tratado con Dapsona no respondía se confirmaba la resistencia.

Para el tratamiento de las reacciones se recomendó en caso de eritema nudoso leproso leve que se tratase ambulatoriamente con analgésicos y que periódicamente se le examinara por el personal del servicio antileproso una vez cada dos semanas. En caso del eritema nudoso grave existían los esteroides, la Talidomida y la Clofazimina.

La Prednisolona atajaba rápidamente el eritema nudoso pero requería dosis continuas y crecientes, y con frecuencia se observaba toxicidad y dependencia a ellos.

La Talidomida era relativamente económica, escasos efectos tóxicos y sus contraindicaciones eran por su teratogenicidad.

La Clofazimina tardaba de 4 a 6 semanas en ejercer su efecto máximo e incluso en dosis de 300 mg era menos eficaz que los esteroides y la Talidomida.

En el tratamiento de las reacciones de reversión se recomendó, en caso de reacción leve, la administración de analgésicos necesarios, poner los miembros afectados en reposo y volver cada dos semanas al médico para que examinase la evolución de la reacción. Si estuviéramos ante una reacción de reversión grave se recomendaba la hospitalización, poner en reposo los nervios afectados, colocación de férula en el miembro afectado si era preciso, continuar con el tratamiento de la Dapsona e iniciar la administración de Prednisolona. La dosis inicial era de 10 mg tres veces al día. Se les enviaría a casa al cabo de dos meses aproximadamente, siempre que hubieran respondido bien al tratamiento con una pequeña dosis de Prednisolona, que debía de administrarse hasta que desapareciera la reacción.

6.1.3.1.2.-Recomendaciones de la OMS en 1982(2)

En Agosto de 1982 la reunión de expertos de la OMS en quimioterapia en lepra celebrada en Nueva Delhi dió lugar a las siguientes recomendaciones:

-Lepra multibacilar(I.B.>2 según la escala de Ridley).(LL,BL,BB)

-Rifampicina 600mg una vez al mes y supervisada.

-Dapsona 100mg día autoadministrada.

-Clofazimina 300mg una vez al mes supervisada y 50 mg día autoadministrada.

Se recomendó mantener esta asociación 2 años y si era posible hasta que los exámenes bacteriológicos fueran negativos.

Si se rechazaba la terapia recomendada en la lepra multibacilar con la combinación de Clofazimina por la coloración de lesiones cutáneas, se sustituía por Prothionamida-Ethionamida 250mg-375 mg. día autoadministrada. Se tendría que persuadir al sujeto del tratamiento con la Clofazimina, pues no se había demostrado aún la aceptabilidad de la Etionamida y Protionamida.

Se recomendó para los pacientes recién diagnosticados que no habían sido tratados, pacientes que habían respondido satisfactoriamente a una monoterapia anterior con dapsona, pacientes que no habían respondido satisfactoriamente a una monoterapia anterior con dapsona, pacientes que habían tenido una recidiva después de haber finalizado la monoterapia con la dapsona.

Se recomendó junto a la Dapsona 2 fármacos más, pues si se asociaba sólo uno podría haber resistencia múltiple. Uno de los medicamentos asociados debía ser Rifampicina, por su gran actividad.

Dosis recomendadas: rifampicina 600 mg diarios o mensuales más de 35 kg y 450 mg para los de menor peso. Dapsona 1-2 mg/kg diariamente. Clofazimina 50 o 100mg diarios o a intervalos más largos si las dosis eran mayores. Etionamida o la Protionamida se administraba en dosis de 5-10 mg/kg de peso, sea cual fuere el intervalo entre las dosis.

-Lepra paucibacilar(I.B <2 según escala de Ridley).

-Rifampicina 600mg una vez al mes supervisados.

-Dapsona 100 mg.(1-2 mg/kg) al día autoadministrada.

-La duración era de 6 meses.

En caso de interrupción del tratamiento, el régimen se volverá a empezar en el mismo punto en que se dejó, hasta completar el ciclo terapéutico total. Si se diagnosticaba recidiva se volverá a comenzar. No se interrumpirá en caso de aparición

de leproreacciones. A veces era difícil de ver la diferencia. Por lo general aparecen las reacciones de reversión al cabo de pocas semanas o meses de comenzar el tratamiento. Es raro, pero pueden aparecer después de 6-24 meses. En el caso de recidivas ocurren al cabo de varios meses o años de haber interrumpido el tratamiento.

Se recomendó en todos los pacientes paucibacilares diagnosticados por primera vez, a todos los pacientes paucibacilares tratados con dapsona y que recidivan, y a todos los pacientes paucibacilares que se hayan sometido a una monoterapia con dapsona y que no hayan completado dos años de tratamiento.

Éstos esquemas eran mínimos exigidos y debían aplicarse estrictamente.

Esta diferencia en el tiempo de duración entre las dos clasificaciones de lepra era debida al fallo del sistema inmunitario celular en la lepra multibacilar para el control de la infección. Siempre existía el riesgo de recidivas.

6.1.3.1.3.-Recomendaciones OMS 1988(3)

Las recomendaciones eran las mismas que en el 82, pero se recomendó que en los pacientes multibacilares que llevaban tratamiento con monoterapia con dapsona de forma indefinida, se le administrara poliquimioterapia dos años y se diera por finalizada la quimioterapia.

Se recomendó que nunca se administrara la Rifampicina sola o combinada con Dapsona sin un tercer medicamento bactericida, debido a la elevada prevalencia de resistencia a la Dapsona, ya sea primaria o secundaria y el gran riesgo consiguiente de desarrollar resistencia a la Rifampicina.

No se recomendó agregar dosis mensuales supervisadas de Etionamida/Protionamida, ya que la terapia medicamentosa triple era adecuada por sí misma. Tampoco se recomendó sustituir la Clofazimina por la Etionamida/protionamida por los efectos tóxicos de éstas.

Se recomendó que el paciente debía reconocer los signos iniciales y síntomas de una posible leproreacción y de una recidiva.

Se debían vigilar los casos después de la finalización del tratamiento. Se recomendaba examinar clínicamente una vez al año durante dos años en los casos paucibacilares, y en los casos multibacilares examinar clínica y bacteriológicamente una vez por año y un mínimo de cinco años.

En el congreso Internacional de Leprología del 88 propusieron que en los 5 años siguientes se debía implantar la poliquimioterapia en todos los países y para todos los pacientes. Se habló de los nuevos medicamentos que estaban en experimentación como las dos fluorquinolonas el pefloxacino y el ofloxacino, la minociclina, y se iban a organizar ensayos para medir el potencial de ofloxacina y minociclina en la poliquimioterapia. También opinaban que se debía proseguir el desarrollo de agentes inmunomodulantes, incluyendo vacunas para potenciar la quimioterapia e inmunoprofilaxis.(4)

6.1.3.1.4.-Recomendaciones de la OMS en 1993(5)

El grupo de estudio de la OMS sobre quimioterapia de la Lepra se reunió en Ginebra del 1 al 5 de noviembre de 1993. Recomendaron que los pacientes multibacilares recibieran el régimen estándar de la OMS durante 24 meses, ya que consideró que esa modificación era inocua e incrementaría el empleo del régimen en las condiciones del terreno. No era necesario que los frotis cutáneos fueran negativos. No

modificaron ni dosis, ni frecuencia. El régimen estándar para paucibacilares se mantuvo igual en tiempo, dosis y frecuencia. Los pacientes multibacilares debían de recibir 24 dosis mensuales de terapia combinada en 36 meses y los paucibacilares seis dosis en nueve meses. Si alguno abandonaba debía ser reevaluado cuando se le recuperaba, con el fin de determinar si se le prolongaba el tratamiento. Se dieron regímenes alternativos. Éstos fueron:

1.-Resistencia a la Rifampicina o toxicidad de ésta.

-Administración diaria de 50 mg de Clofazimina, junto con dos de los siguientes medicamentos: 400 mg de Ofloxacino, 100 mg de Minociclina o 500 mg de Claritromicina, durante seis meses.

-Administración diaria de 50 mg de Clofazimina, junto con 100 mg de Minociclina o 400 mg de Ofloxacino, durante 18 meses más.

Este régimen debía ser administrado bajo supervisión directa en un centro para el envío de pacientes.

2.-Toxicidad grave a Dapsona.

En los multibacilares se interrumpía la administración de la Dapsona y se mantenía el resto de tratamiento. En los paucibacilares se sustituyó por Clofazimina en la dosis empleada en el régimen estándar de multiterapia para multibacilares.

3.-Intolerancia a la Clofazimina

-400 mg diarios de Ofloxacino o 100 mg diarios de Minociclina como sustitutos de la Clofazimina.

También el grupo de estudio de la OMS recomendó que cuando los recursos lo permitieran, dar multiterapia recomendada por la OMS a los pacientes multibacilares tratados con monoterapia con dapsona y con frotis negativos. Esto fue a raíz de que cada vez había mayor número de casos de recaídas de este tipo de pacientes.

En el tratamiento de leprorreacciones con esteroides y que vaya a durar más de cuatro meses se recomendó que se asociase Clofazimina 50 mg diarios durante la terapia de los esteroides para prevenir el riesgo de recidivas en pacientes multibacilares que ya habían terminado su poliquimioterapia. No se recomendó quimioprofilaxis con Rifampicina u otro medicamento antileproso para las personas que estuviesen en contacto con los pacientes en los programas de lucha antileprosa.

6.1.3.1.5.-Recomendaciones de OMS en 1997.(6)

Luego en 1997 la OMS recomendó el mismo régimen estándar del 93, pero concluyó que era posible la reducción de la duración de tratamiento para los multibacilares(número de lesiones igual o superior a 5, más de un tronco nervioso afectado, baciloscopia positiva) a 12 meses sin que aumentara el riesgo de que apareciese resistencia.

Se mantuvo los seis meses para los paucibacilares (menos de 5 lesiones dermatológicas, no más de un tronco nervioso afectado, baciloscopia negativa).

Entre las conclusiones que llegaron el 7º encuentro de Expertos en lepra sobre quimioterapia fueron:

-Que era posible usar la dosis única ROM(600 mg de Rifampicina,400 mg de Ofloxacino y 100 mg de Minociclina) para la lepra paucibacilar con lesión única.

-Que posiblemente fuera factible el reducir el tiempo de tratamiento de los multibacilares aún más de los 12 meses.

-Que los pacientes con intolerancia a la Clofazimina podían recibir una dosis mensual ROM durante 24 meses.

-Que los pacientes multibacilares que no podían tomar Rifampicina podían recibir Ofloxacino y Minociclina.

-Flexibilidad para proveer medicación de 1-2 meses.

-Que la aplicación de la BCG disminuyó la incidencia en algunas poblaciones, pero no la recomendaban en todos los casos por ser poco coste-efectivas, existir dificultades operacionales y contraindicaciones en sujetos HIV+ sintomáticos.

- Se recomendó en caso de recidivas, la administración por segunda vez de un tratamiento de poliquimioterapia, pues los bacilos seguían siendo susceptibles a la Rifampicina y Clofazimina.(2)

Se recomendó para las Reacciones de Reversión la Prednisolona, corticoide más barato y fácilmente disponible. El ciclo terapéutico habitual comenzaba con 40-60 mg diarios (máximo de 1 mg/kg de peso corporal) y la reacción se controlaba en unos pocos días. Luego se va reduciendo por semanas o quincenas y se detiene al cabo de cierto tiempo. La mayoría de reacciones de reversión y neuritis podían tratarse satisfactoriamente con doce semanas de tratamiento.

Para el ENL se recomendó si era leve fármacos analgésicos y antipiréticos como la aspirina, y si era grave Prednisolona como las reacciones de reversión. La Talidomida se utilizaría sólo en varones y mujeres postmenopáusicas que hubiesen adquirido dependencia a los corticosteroides, y sólo bajo estrecha supervisión médica, nunca en mujeres en edad fértil. La Clofazimina tardaba de cuatro a seis semanas en desarrollar su efecto máximo con lo que nunca se utilizaría sola en caso de ENL grave.

La Clofazimina sería útil para reducir o retirar los corticosteroides a los enfermos que hubiesen adquirido dependencia de ellos. Si se utilizaban los 300 mg diarios se recomendaba dividirlos en tres dosis para reducir los efectos digestivos secundarios, y la duración del tratamiento no debía superar los 12 meses.(6)

Representantes de la OMS se reunieron con los de ILEP, Nipón Foundation y Novartis Foundation for Sustainable Development y se redactó “ Construir una colaboración para eliminar la lepra. Plan estratégico 2000-2005”.(7)

La asociación Internacional de Lepra(ILA) convocó en París en febrero de 2002 un foro técnico formado por un grupo de expertos para examinar detalladamente la base científica de las directrices y recomendaciones actuales en el campo de la Lepra. Este informe fue debatido el Congreso Internacional de la lepra celebrado en Salvador, Brasil.

Tocó temas como la organización de los servicios de la lepra, el diagnóstico y clasificación de la lepra, quimioterapia, prevención de discapacidades y rehabilitación.

En cuanto a la quimioterapia se habló de “la MDT acompañada”. Consistía en dar más de la dosis mensual de MDT. El informe del foro afirmó que el suministro de la MDT debía realizarse de la forma más conveniente para el paciente, que la flexibilidad era importante, pero que el contacto continuo paciente-personal sanitario debía de mantenerse. Sólo en casos excepcionales, en los que no fuera posible ver a los pacientes mensualmente, debía suministrarse una dosis superior a un mes de envases de MDT.

Con este continuo contacto a parte de recibir el tratamiento adecuado con las dosis correspondientes podían detectarse precozmente complicaciones del tratamiento como son las leprorreacciones. Con una detección precoz de éstas y rápido tratamiento se prevenía las incapacidades que podrían provocar.

La MDT- acompañada (AMDT) la recomendó la OMS en la que el paciente en el momento del diagnóstico recibía toda la medicación MDT (multiterapia o poliquimioterapia) 6 meses para paucibacilares y 12 para multibacilares. Al mismo tiempo se pedía a alguien cercano para que asumiera la responsabilidad para completar el tratamiento.

Este sistema obviaba la administración supervisada de las dosis mensuales de los tratamientos de MDT Standard y podía deteriorar la calidad del tratamiento por MDT.

Hay un trabajo publicado en la revista de Leprología de Fontilles en Enero de 2003 de Baohong Ji que revisa los fallos del sistema AMDT. Concluye que el tratamiento farmacológico supervisado constituye la única manera de asegurar la regularidad del tratamiento debido al incumplimiento terapéutico de muchos pacientes con la autoadministración de la MDT.

También se habló en el foro técnico sobre las recomendaciones del Grupo Técnico Asesor de la OMS en la implantación de un régimen de 6 meses de MDT (multiterapia) de tipo multibacilar para todos los pacientes de lepra paucibacilares y multibacilares. Desde 1998 se trataron casi todos los pacientes con un régimen de MDT de 12 meses, y aún no se sabía los índices de recaída a largo plazo y por tanto no existían evidencias para acortar aún más el régimen. El informe del foro concluyó que esta terapia tenía que ser primero ensayada en ensayos controlados antes de ponerla en práctica.

También el informe recomendó la administración de esteroides para el tratamiento de las reacciones y afectaciones neuronales recientes, el índice estimado de recuperación de la función neural era de aproximadamente el 60%. (8,9)

Los resultados con la Poliquimioterapia recomendada por la OMS fueron muy buenos, con el índice de recidivas de 1,07% por año para los Paucibacilares y de 0,72 por año para los multibacilares. Tras la instauración de la Poliquimioterapia ha cambiado la disminución de número de casos de 12 millones en 1982 hasta 228474 en 2010. (10)

6.1.3.2.-Esquemas utilizados en Fontilles desde el 82.

Hasta emplear la poliquimioterapia nos encontrábamos en una situación en que con la monoterapia de sulfonas se tardaba mucho en conseguir la negativización bacteriológica. Sólo en un 50% lo conseguían antes de los 5 años. El resto necesitó a veces hasta 10 años. La lepra lepromatosa es una enfermedad sistémica con afectación de múltiples órganos, con intenso deterioro de la inmunidad celular y gran número de micobacterias (10^{10} - 10^{11}) en los tejidos. A parte del gran nº de micobacterias, presentaban después del tratamiento con sulfonas, bacilos muertos durante mucho tiempo porque el organismo era incapaz de eliminarlos. La resistencia medicamentosa cada vez más frecuente complicaba también la negativización y ésta constituía un serio problema para la curación y erradicación de la enfermedad. (11)

Esto lleva a la utilización de poliquimioterapia o terapia combinada que permitía:

1º.-Prevenir las resistencias medicamentosas y tratar las recaídas. Habían cepas de *M.leprae* resistentes a la terapéutica sulfónica.

El organismo que es resistente a una de las drogas, será susceptible a las otras dos, al ser mecanismos diferentes.

2°.- La curación completa en el menor tiempo posible y sin secuelas neurotróficas. El tratamiento con monoterapias se prolongaba de 5-10 años o incluso toda la vida. Se detiene la frecuencia de las reacciones de tipo I y tipo II, con lo que se evita la aparición de nuevas lesiones y neuritis.

3°.- Reducir la potencialidad infecciosa del enfermo, rompiendo la cadena epidemiológica bacilo- huésped, ya que en el inicio del tratamiento el bacilo se vuelve inviable para la infección de otras personas. Esto se conseguía por una rápida negativización del índice morfológico.

4°.- Posible reducción de las dosis individuales de los fármacos, con el fin de disminuir los riesgos de toxicidad y los efectos colaterales.

5°.-El tratamiento es más corto con lo que la adhesión al tratamiento es mayor y los abandonos menores.

6°.-Se consigue una supervisión parcial con dosis mensuales supervisadas que permite la realización de acciones programadas de educación sanitaria sobre el paciente, familiares y la comunidad.

Según una publicación del año 83 de Terencio se disponía de los siguientes fármacos(11):

-Medicaciones de primera línea: Sulfonas, Clofazimina y Rifampicina.

-Medicaciones de segunda línea: Protionamida, Etionamida, Sulfonas Retard y Thiambutasina.

Terencio afirmaba que la combinación de éstas sería el futuro de la erradicación de la lepra, pero que iba a complicar los programas de salud en países endémicos por el mayor coste del empleo de esta asociación, por la necesidad de personal sanitario más cualificado que supiera manejarlas y por sus efectos colaterales que podían provocar.

El criterio de Terencio de las Aguas a principios de los 80 era:

- Dar terapia combinada en la lepra multibacilar (LL. BL y BB) tanto en los casos nuevos como en los que se hacía monoterapia (Sulfonas, Clofazimina o Rifampicina) y persistía su actividad bacteriológica y con más razón en los casos de recidivas y resistencia secundaria.

-Dar tratamiento con dos o tres drogas, de forma regular, con dosis máximas desde el inicio, y con un control bacteriológico competente, que era uno de los defectos en las campañas por no hacerse bien. Se mentalizaba al enfermo de que uno de los medicamentos se lo tenía que tomar indefinidamente, pues los enfermos inactivos muchos años seguían presentando bacilos en vísceras, ganglios y nervios.

-Dar cantidades máximas toleradas, no se fiaba de las dosis efectivas mínimas de los modelos experimentales. Según él las dosis altas matarían las bacterias más rápidamente y los niveles útiles sanguíneos se prolongarían más tiempo.

-Dar medicación diaria y oral, dejando la administración parenteral u oral intermitente para después de varios años de poliquimioterapia y asociada a la administración bucal.

-No interrumpir la terapéutica más que en casos excepcionales y olvidarnos de los descansos dominicales, vacaciones, disminución de dosis o supresión de ésta en los periodos reaccionales.

Según las memorias anuales en Fontilles se empezó a utilizar las recomendaciones de la OMS en el año 1984, y se fue cada vez ampliando el número de pacientes hasta que en 1989 se empleó en todos los enfermos bacteriológicamente activos. En los lepromatosos negativizados con tratamiento de monoterapia de dapsona, se pasaron durante seis meses el tratamiento paucibacilar para prevenir posibles

recidivas. Los que estaban negativizados hasta ese momento tomaban de forma continuada la DDS oral. Incluso muchos de forma voluntaria quisieron seguir haciéndolo, pues lo habían estado tomando durante muchos años.

Esto lo he podido comprobar por las memorias anuales en las que en 1989 habían 70 enfermos con terapia paucibacilar y 11 con multibacilar. También lo he podido comprobar por el personal que estuvo allí en esa época.

En 1992 desciende el nº de enfermos con tratamiento sólo 2 con tratamiento paucibacilar y 11 con multibacilar. De ahí hasta la actualidad se van disminuyendo el número de enfermos activos.

Se instauran los esquemas de la OMS, y los mantienen en los multibacilares hasta su negativización y en los paucibacilares, como mínimo, un año.

Recomiendan vigilancia siete años para los multibacilares y cinco para los paucibacilares.

En Fontilles en los años 1980 y 1981 se utilizó la asociación de las tres drogas que recomendó en 1982 la OMS. Esta asociación la utilizó en dosis diferentes, 300 mg de DDS semanales, 300 mg de Clofazimina a la semana y 900 mg Rifampicina por semana con buena tolerancia. Probablemente los médicos de Fontilles ya intuían que la asociación de estas tres drogas resultaría eficaz.

Según una publicación de Terencio en la Revista de Leprología en 1990, se utilizaba la terapia combinada de varios principios activos en las formas multibacilares (LL, BL y BB), tanto en los casos nuevos, como en los que hacían monoterapia con persistente positividad bacteriológica y en los que presentaban recidivas e igualmente en las formas paucibacilares (LI, TT y BT).

Aquí hace mención de que se pasó la PQT de paucibacilares a los enfermos inactivos tratados con monoterapia. (12)

La forma comercial de administración más práctica que había entonces era el uso de las "plaquetas calendario" (Blister Calendar packs), donde cada unidad contenía las tres drogas para cuatro semanas para multibacilares y dos drogas para cuatro semanas para los paucibacilares. Estos blisters son los que actualmente se utilizan.

Utilizaban esquemas similares a los de la OMS con mayor tiempo de administración de las drogas que se podían controlar bien en países con buen nivel económico y sanitario.

El esquema que fue utilizado en Fontilles según publicación de Terencio de 1990 (12) era:

Lepra multibacilar:

Rifampicina 600mg diarios autoadministrados ó 600 mg. mes controlados durante un año.

D.D.S. 100 mg. diarios hasta 10 años después de negativizarse o indefinidamente autoadministrados.

Clofazimina 50 mg. diarios, autoadministrados hasta negativización.

En caso de sustitución de la Clofazimina se utilizaba Prothionamida-Ethionamida 250mg-375 mg. con riguroso control hepático, porque podía dar hepatitis tóxica.

Se utilizaban al inicio los tres con una administración diaria, oral y a dosis completa sin interrupción ni disminución, más que en casos excepcionales, todo ello con un excelente y periódico control bacteriológico y mentalizando al enfermo multibacilar que aún inactivo debía tratarse con un fármaco a veces indefinidamente.

Lepra paucibacilar

Rifampicina 600 mg.diarios autoadministrados ó 600 mg. mes controlado 6 meses.

D.D.S. 100 mg día autoadministrada 5 años.

Utilizaban el esquema de la OMS pero alargándolo en tiempo. En la lepra multibacilar daban la Rifampicina autoadministrada o supervisada 1 año, la Clofazimina y DDS se dió hasta que se negativizara bacteriológicamente. La OMS en su recomendación de 1988 recomendaba la Clofazimina 2 años. Hay que considerar que la OMS daba unas recomendaciones de mínimos exigidos.

En el esquema de lepra paucibacilar también hay diferencias en el tiempo de tratamiento, la D.D.S se prolonga cinco años.

Terencio en su publicación del 98 escribe sobre los principales medicamentos utilizados, los nuevos esquemas alternativos, efectos secundarios de la poliquimioterapia y de las nuevas investigaciones en la inmunoterapia. Algunos son los mismos esquemas que recomendaron la OMS en el 93 y los he citado anteriormente, son los referentes a casos de resistencia o intolerancia a la rifampicina, que rechazan la clofazimina o son intolerantes. (13)

Otros esquemas que nombra Terencio son:

Pacientes que viven en áreas inaccesibles que no pueden recibir mensualmente la PQT.(11)

-Rifampicina 600 mg(mes.

-Ofloxacino 400 mg/día.

Diario 4 semanas.

Enfermos Paucibacilares con lesión única.(Esquema ROM).

-Rifampicina 600 mg.

-Ofloxacino 400 mg.

-Minociclina 100mg.

Dosis única.

En India en 1997 se compararon dos grupos de Paucibacilares con lesión única tratados de diferente manera, uno con ROM y otro con esquema OMS, sin observar diferencias.

La OMS recomendó desde la Reunión de Junio de 1997 la multiterapia en los multibacilares durante 12 meses. Según OMS la mayoría(90-99%) de los M. leprae en los multibacilares estaban muertos y no era necesario la multiterapia más de 24 meses, aunque los frotis no fueran negativos.

Otros autores no recomendaban este acortamiento del tratamiento por posibilidad de desarrollar rifampicino-resistencia.

Después del tratamiento durante 24 meses en multibacilares y 6 meses los paucibacilares, los enfermos se daban por curados y se bajaban del censo, y si tenían alguna lesión se harían inactivas en 1 o 2 años.

A los enfermos multibacilares que no recibían sus 24 dosis se les consideraban como “defaulter” o “perdidos de vista”, y la tasa de abandono era de 10 a 20%.

FAMET, en 1995, en el Instituto Marchoux, expone su experiencia del riesgo de recaídas en los multibacilares que inician la multiterapia con índices bacteriológicos de 4 o más cruces.

Actualmente en el tratamiento de la lepra se utilizan drogas de primera y de segunda línea.

Primera línea: Dapsona, Clofazimina, Rifampicina.

Segunda línea: Ofloxacino, Minociclina, Claritromicina.

Siguen utilizando las pautas aconsejadas por la OMS de 1997, en la que la duración del tratamiento es de 12 meses para Multibacilares y 6 para Paucibacilares.

-Lepra paucibacilar:(14)

Rifampicina 600 mg en dosis mensual supervisada.

Dapsona 100 mg dosis diaria auto-administrada.

Duración del tratamiento es de seis meses.

El tratamiento se tomará durante 6 meses administrado como máximo en un tiempo límite de 9 meses.

En caso de enfermos paucibacilares con lesión única, y sin afectación de tronco nervioso, se utiliza el esquema ROM. Contraindicado en mujeres embarazadas y niños menores de cinco años.

-Lepra multibacilar: (14)

Rifampicina 600 mg en dosis mensual supervisada.

Clofazimina 300 mg en dosis mensual supervisada y 50 mg diarios auto-administrados.

Dapsona 100 mg diarios auto-administrados.

Duración del tratamiento será como mínimo de 12 meses.

Estas dosis son de adulto y siempre se debe administrar a nivel ambulatorial.

Se recomiendan las duraciones del tratamiento de la OMS.

La duración del tratamiento es como mínimo de 12 meses debiendo completarse el mismo en un tiempo máximo de 18 meses.

Los tratamientos utilizados en los niños han sido siempre los mismos que los utilizados en los adultos a las dosis correspondientes.

En caso de **niños**, las dosis que debemos utilizar son las siguientes: **(14)**

-Dapsona: 1-2 mg/kg/d.

-Rifampicina 10 mg/kg/mes.

-Clofazimina 1mg/kg/d.

No se recomiendan las quinolonas tipo Ofloxacino y Pefloxacino por posible efecto sobre el crecimiento.

Pautas alternativas Actuales.(14)

Son utilizados en caso de que algún paciente presentara alguna contraindicación a los medicamentos del esquema habitual, intolerancia a alguno de los mismos durante el tratamiento o resistencia comprobada.

-Intolerancia a la dapsona.

Si el paciente es paucibacilar se sustituye la Dapsona por la Clofazimina a la dosis de 50mg/día. En caso de pacientes multibacilares se retira la Dapsona

y se continúa el tratamiento tan sólo con la Rifampicina y la Clofazimina a las dosis habituales.

-Intolerancia a la Rifampicina.

Se puede sustituir por el Ofloxacino a dosis de 400 mg/día o por la minociclina a dosis de 100 mg/día. En los casos de enfermos multibacilares se utilizará esta pauta durante 24 meses.

-Intolerancia a la Clofazimina.

Se debe sustituir por el Ofloxacino a dosis de 400 mg/día junto con la Minociclina a dosis de 100 mg/día autoadministrada durante 12 meses. Otra alternativa es usar el esquema ROM mensual durante 24 meses.

-Intolerancia a la Rifampicina y Dapsona.

Se debe administrar 3 drogas juntas Ofloxacino 400mg/día, Minociclina 100mg/día y Clofazimina 50mg/día durante 6 meses en el caso de pacientes paucibacilares. En caso de pacientes multibacilares se utilizará también esta pauta durante los 6 primeros meses continuando con una de las 2 drogas primeras junto a la Clofazimina por 18 meses más completando 2 años de tratamiento.

Otro esquema utilizado actualmente en el sanatorio en dos enfermos que tuvieron mala evolución es Moxifloxacino 400, Rifampicina 600mg, Minociclina 100 mg en una toma mensual. Éstos se le sometieron a poliquimioterapia 1 año y como aún no se habían negativizado se trataron con este tratamiento anterior un año más.

Los enfermos han tenido y tienen un control bacteriológico y hematológico muy bueno. Ante cualquier sospecha de algún síntoma nuevo, no sólo referente de la enfermedad, sino de posibles infecciones, otras patologías nuevas o cambios en las patologías ya preexistentes se le realiza un examen hematológico y bioquímico.

En cuanto los enfermos de lepra una vez que inician el tratamiento se les realizan revisiones cada cuatro meses, desde el punto de vista clínico y bacteriológico. Si después del tratamiento, presenta restos y su índice bacteriológico se mantiene alto se continúa el tratamiento dos años. Si es un dimorfo con un índice bacteriológico bajo y que tiene buena evolución se le mantienen un año.

Casos especiales.

a)En Embarazo.(15)

En la lepra los signos clínicos de la enfermedad son fundamentalmente debidos a la situación del estado inmunológico más que al estado evolutivo de la enfermedad. Todas aquellas circunstancias que alteren el equilibrio entre la micobacteria y el huésped son las de mayor riesgo. Durante el embarazo debido a los niveles de hormonas esteroides, tiroideas, y estrógenos se produce una disminución de la inmunidad celular.

Muchas veces es el parto el factor desencadenante, aunque el periodo crítico es desde el tercer trimestre hasta los tres primeros meses de lactancia.

Las reacciones leprosas están aumentadas en el periodo perigestacional, y las reacciones reversas, ligadas al aumento de la inmunidad celular, ocurren inmediatamente después del parto, con el pico más alto a los 40 días. Ellas son las de mayor riesgo y pueden provocar daño cutáneo y neuronal grave, con anestesia, parálisis muscular y discapacidad secundaria.

Las reacciones de tipo eritema nodoso (ENL) también son frecuentes en la gestación y lactancia y pueden ser confundidas con una exacerbación de la enfermedad. Esto ocurre sobre todo entre el último trimestre y en el post-parto debido a la tensión del parto y a la caída brusca del cortisol plasmático.

Presentan riesgo aumentado de neuritis.

No hay mayor incidencia de aborto, gestaciones múltiples o malformaciones congénitas.

El tratamiento debe ser el usado de forma habitual en esta enfermedad.

Debemos prestar especial atención a la anemia que puede aparecer por el uso de la dapsona y que se suma a la anemia “fisiológica” del embarazo.

La dapsona ingerida es excretada por la leche materna (67%), pero no constituye contraindicación para la lactancia.

Tanto la Dapsona, Clofazimina y Rifampicina son de categoría C, pero no deben ser suspendidas en el periodo de gestación. También son eliminadas en la leche, pero su uso no está contraindicado en la lactancia.

La Rifampicina está recomendada preferentemente después del primer trimestre. Se ha asociado recién nacidos con bajo peso, así como(en el caso de que usemos la Clofazimina la cual se elimina por la leche materna) una pigmentación transitoria en los bebés.

b) En niños (16,17)

Terencio publica en 1994 un artículo de la lepra en la infancia.

Explicaba que eran más frecuentes las formas paucibacilares, con lo que un diagnóstico precoz llevaba a una rápida curación.

La lepra infantil se observaba sobre todo en los países o regiones de gran endemia y en un ambiente familiar de enfermos multibacilares.

La aparición no era frecuente antes del año.

En los niños recién nacidos se pudo comprobar la presencia de micobacterias en placenta, sangre placentaria y cordón umbilical, y se podría admitir de contaminación intrauterina, pero se ha comprobado que si los niños eran separados de sus padres infectados no contraían la enfermedad. En los casos de menos de un año si se creía en la contaminación intrauterina. Harboe describió la presencia de anticuerpos antimicobacterianos IgM e Ig A, que era indicativo de infección.

En la lepra infantil se consideraba rara antes de los 4 años, y aún más en menores de 1 año. El periodo de incubación era de 2 a 5 años, aunque en zonas endémicas y cuando los padres eran multibacilares el periodo podía ser más corto.

En cuanto a la clínica predominaban las formas paucibacilares Tuberculoides e Indeterminadas, y las lesiones solían ser máculas hipocrómicas o eritematosas, únicas o poco numerosas, que podían plantear problemas de diagnóstico.

Entre los 0 y 4 años predominaban los casos Tuberculoides y los Indeterminados, siendo después los Dimorfos y poco frecuentes los Lepromatosos. Dentro de los Tuberculoides estaba la Tuberculoide Nodular Infantil que era inicial y nodular desde el principio, de carácter benigno e incluso de espontánea resolución.

Según Terencio en Fontilles se encontraron hasta 1994 19 casos de Lepra Infantil.

Tabla 14. N° de casos de lepra infantil y su clasificación

Años	N° de casos	Clasificación
1-4 años	2	Indeterminados
5-10	4	Tuberculoideos
11-14	13	Lepromatosos
Total	19	

La forma lepromatosa fue la más frecuente, y concuerda con el predominio de las formas lepromatosas en España.

Del total de los casos después de inactivados con monoterapia, hubo recaídas en 4 pacientes, 3 de ellos lepromatosos después de 25 y 27 años. La otra recaída era un enfermo con lepra indeterminada que al dejar el tratamiento se convirtió en forma lepromatosa. Todos los casos fueron tratados con multiterapia después de la recaída.

Los tratamientos utilizados en los niños han sido siempre los mismos que los utilizados en los adultos a las dosis correspondientes.

Actualmente las dosis utilizadas son las siguientes:

-Dapsona (DDS):1-2 mg/kg/d.

-Rifampicina 10 mg/kg/mes.

-Clofazimina 1mg/kg/d.

No se recomiendan las quinolonas tipo la Ofloxacino y Pefloxacino por posible efecto sobre el crecimiento.

c) Tratamiento de paciente con lepra y tuberculosis.(14)

En este caso se debe utilizar la Rifampicina a la dosis indicadas para la tuberculosis, es decir 600 mg/día durante un mínimo de 6 meses. Si el paciente es multibacilar y termina su tratamiento de la tuberculosis a los 6 meses, deberá continuar utilizando la Rifampicina a dosis de 600 mg/mes completando el esquema de la Poliquimioterapia Multibacilar.

d) Tratamiento de enfermos con lepra y sida utilizando terapia anti-retroviral.(14)

Se debe utilizar los mismos esquemas hasta ahora descritos. Es frecuente la aparición de mayor número de leprorreacciones. Los fármacos utilizados en el tratamiento de la lepra no interfieren la acción de los anti-retrovirales.

6.1.3.3.- Medicamentos utilizados.

La Dapsona, Clofazimina, Rifampicina, Tionamidas, Sulfonas Retard, la Thiambutosina están desarrolladas en la etapa anterior.

Voy a desarrollar los medicamentos nuevos utilizados.

Quinolonas.(18)

Las quinolonas fluoradas son derivadas de las quinolonas de primera generación como el ácido nalidíxico y son de gran actividad antimicrobiana.

El Ciprofloxacino no tiene actividad contra M.leprae. En lepra se utilizan el Pefloxacino, Ofloxacino, Sparfloxacino, Moxifloxacino que inhiben subunidad A de la enzima DNA girasa bacteriana, enzima esencial para la bacteria. Se experimentó en ratones con el Sparfloxacino sin mayor actividad. El Moxifloxacino es la quinolona más eficaz y también la más costosa.

Son de gran difusión tisular e intracelular, por lo que son útiles en infecciones de localización endomacrofágica y se eliminan únicamente por vía urinaria.

Su actividad se comprobó con la inoculación en la almohadilla plantar del ratón, comprobándose que la actividad bactericida de una dosis de Pefloxacino de 150mg/kg/día es idéntica a una dosis de Ofloxacino de 50 mg/kg/día.

Son después de la Rifampicina las más bactericidas. 22 dosis de 400 mg de Ofloxacino o 800 mg de Pefloxacino eliminan el 99,49% de los bacilos.

La tolerancia es buena, presentándose a veces alteraciones articulares. Los efectos secundarios son náuseas, diarrea y otros trastornos digestivos, y una serie de trastornos del sistema nervioso central como insomnio, dolor de cabeza, mareos, nerviosismo y alucinaciones.

No son frecuentes los problemas graves, por lo que no se requiere la interrupción de la administración del medicamento. No se recomienda en niños y embarazadas.

El Ofloxacino actualmente es un medicamento de segunda línea.(14)

Se debe incorporar al esquema de poliquimioterapia o sustituir a alguna de las otras drogas cuando haya contraindicaciones o resistencias a la Rifampicina.

Se utilizó por primera vez en el 1993 con un tratamiento combinado con Dapsona, Clofazimina y Ofloxacino.

Utilizado a dosis de 200mg/12 horas.

No debe ser utilizado en niños menores de 5 años, embarazadas o mujeres amamantando. Existe el riesgo de lesión del cartílago articular y retraso en la osificación.

Efectos secundarios:

-Manifestaciones gastrointestinales: como náuseas y diarrea.

-Manifestaciones neuropsíquicas como insomnio, cefalea, mareo, nerviosismo y alucinaciones.

Debe ser administrado con cuidado en pacientes con historia de convulsiones o déficit de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Minociclina(14,18)

Actualmente es un medicamento de segunda línea.

Es una tetraciclina que inhibe la síntesis proteica mediante una unión reversible en la subunidad ribosómica 30 S, con lo cual bloquea la unión de aminoacil-ARN transferente al complejo de ARN mensajero ribosómico.

Ha sido probada por Gelber en el ratón infectado y su acción es probablemente por su capacidad de solubilidad en los lípidos, que le permite atravesar las paredes.

Se absorbe bien y tiene una semivida de 11 a 23 horas.

Es la única tetraciclina con acción bactericida sobre el *M. leprae*. Su acción bactericida es superior a la de la Claritromicina pero inferior a la Rifampicina. Se utiliza a dosis de 100mg/d.

Entre los efectos secundarios destacamos la decoloración dentaria en lactantes y niños, pigmentación de la piel y mucosas, alteraciones gastrointestinales y mareos.

No se debe administrar a lactantes, niños o embarazadas.

Es un medicamento que se utiliza comúnmente para el acné, con lo que es bien tolerado, aunque se han dado casos de hepatitis autoinmune y un síndrome análogo al lupus eritematoso.

Clarithromicina.(14,18)

Actualmente es un medicamento de segunda línea.

Es un antibiótico macrólido alcanza un nivel sérico y tisular elevado e inhibe la síntesis proteica bacteriana al unirse a la subunidad 50S de los ribosomas, induce acumulación de los fagocitos y tiene actividad sobre los bacilos intracelulares.

Tiene acción bactericida sobre el *M. leprae* a dosis de 500 mg/d destruye el 99% de los bacilos viables en 28 días y 99,9% en 56 días.

Es menos bactericida que la Rifampicina.

Se absorbe fácilmente en el tubo digestivo y se convierte en su metabolito activo, 14 hidroxí-clarithromicina. Una dosis de 500 mg produce una concentración sérica máxima de 1,0 microgramos/ml en 1 a 4 horas, que posteriormente disminuye con una semivida de 6 -7 horas. Alrededor de 38% de la dosis es excretada en la orina y 40% en las heces. Las concentraciones titulares son más altas que las séricas.

Dosis.

La dosis es de 500 mg diarios y tiene pocos efectos secundarios.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios son más frecuentes si se administra en dosis de 2000 mg.

Entre los efectos secundarios destacamos: disturbios gastrointestinales de tipo náuseas, vómitos, diarrea. Otras se citan trombocitopenias, Síndrome de Steven Jonson y depresiones.

En Fontilles se inició con esta terapéutica en un paciente en el 1991 junto con Rifampicina.

6.1.3.4.-Forma de adquisición

La Clofazimina es un medicamento extranjero. Se consigue a través de la Conselleria de Sanidad. El Farmacéutico del Hospital de la Marina lo tramita. Cada enfermo tiene que tramitarlo a través de su hospital comarcal. Fontilles al ser de referencia pueden dar dos o tres meses de adelanto mientras tramitan la adquisición de su medicamento a través de su hospital. Es un trámite bastante largo, el farmacéutico lo pide a la Consellería de Sanidad, éste al Ministerio de Sanidad, éste a la OMS como medicamento extranjero.

Se piden los blisters para cada paciente. Fontilles tiene 10 blisters en stock más o menos para dar meses por adelantado mientras que se tramita la petición de adquisición de la Clofazimina.

En esos blisters ya viene toda la medicación para paucibacilares y multibacilares. Son blisters packs(en envases alveolados) y se podían almacenar a temperatura ambiente.

Existe un blister para mayores de 15 años para paucibacilares y otro para multibacilares.

Para niños existe un blister para niños de 10-14 años. El tratamiento es igual para adultos que para niños, sólo cambian las dosis. La duración es la misma.

La Dapsona la fabricaba Esteve. Venían en botes de 100 unidades. Hace un año dejó de fabricarla y es un medicamento extranjero.

La Rifampicina sí que está comercializado en España y se puede obtener por las farmacias.

Hasta finales de la década de los 90 se ha utilizado la Talidomida en Fontilles.

Sanidad suministraba con una cantidad fija de medicamento, concretamente 100 pastillas. Se registraba los movimientos de la Talidomida. Se reponían los comprimidos gastados por Sanidad.

Luego pasó a ser un medicamento extranjero, con lo que no se podía disponer de forma rápida, pues para su obtención se tenía que seguir todo el trámite de medicamento extranjero. Para cuando se disponía de él ya no era necesario, pues se había utilizado ya los corticoides.

La Talidomida actualmente no está autorizada por la Agencia Española del medicamento para su utilización en lepra. Sólo autoriza el uso de corticoides para el tratamiento de las leproreacciones.

Últimamente la FDA nortamericana (Food and drug administration) sí que tiene autorizada la Talidomida.



Foto 44. Blister de PB y MB.



Foto 45. Blister de Mb de adultos y niños de 10-14 años.

Foto 46. Blister de PB de adultos y niños de 10-14 años.

La dosis mensual supervisada de MB(multibacilares) del blister de niños tiene 450 mg de Rifampicina (una cápsula de 300 mg y una de 150 mg), 150 mg de Clofazimina (3 cápsulas de 50 mg cada una), y 50 mg de Dapsona (una tableta de 50 mg).

La dosis diaria no supervisada de MB del blister de niños tiene 50 mg de Clofazimina (una cápsula 50 mg.) días alternos y Dapsona 50mg (una tableta de 50 mg) todos los días.

La dosis mensual supervisada de PB (paucibacilares) del blíster de niños tiene 450 mg de Rifampicina (una capsula de 300 mg y una de 150 mg) y 50 mg de dapsona (una tableta de 50 mg).

La dosis diaria no supervisada de PB del blister de niños tiene 50 mg de Dapsona (1 tableta de 50 mg) todos los días.

6.1.3.5.- Técnicas para el control y seguimiento de la eficacia del tratamiento.

Actualmente no se dispone de técnicas para el control y seguimiento de la poliquimioterapia recomendada por la OMS para la detección precoz de resistencias. Se han intentado desarrollar métodos alternativos en el campo de la serología para detectar respuestas humorales y detección de antígenos específicos con la aplicación de técnicas de amplificación de DNA genómico.

Actualmente los test serológicos no se utilizan para el diagnóstico. El PCR sí que se utiliza en caso de Paucibacilares, que detecta el DNA. El PCR también se utiliza para detectar resistencias.

En **Fontilles** se realiza una analítica de control cada 3 o 4 meses.

Para control del seguimiento del tratamiento se utilizan las mismas técnicas que para el diagnóstico.

-Se realiza la baciloscopia de piel con la muestra extraída del lóbulo de la oreja y de una antigua lesión. Si no había tenido lesiones se sacará la muestra del lóbulo , parte posterior antebrazos y justo encima de las rodillas.



Foto 47 y 48. Extracción de muestra del brazo.



Foto 49 y 50. Extracción de muestra del lóbulo de la oreja

Se saca el índice bacteriano (IB) y el índice morfológico (IM).

El IB tiene una escala logarítmica de 0 a 6, que estima la cantidad de bacilos detectados en 100 campos microscópicos con objetivo de inmersión y previa tinción de la muestra por método de ácido-alcohol resistencia.

Si un tratamiento está siendo efectivo el número de bacilos desciende y hay cambios en su forma.

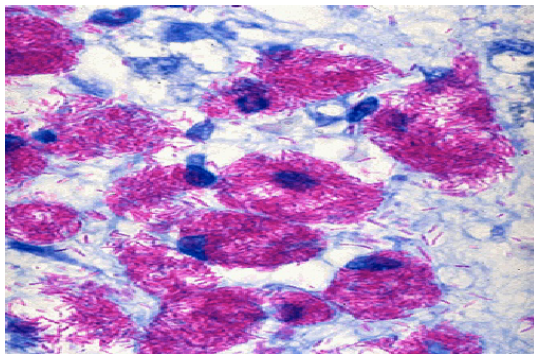


Foto 51. Bacilos en una muestra teñida.

Con el índice morfológico tenemos la proporción de bacilos teñidos uniformemente e intensamente (enteros) y considerados viables. Se realiza observando 100 bacilos aislados de la muestra y determinando que % son enteros.

Si la morfología de los bacilos no disminuye con el tratamiento es que el paciente no toma éste con regularidad o hay bacilos resistentes a la misma.

-Se observa la sintomatología clínica.

-Se realiza estudio histopatológico.

En caso de paucibacilares el tratamiento es más difícil de controlar porque no se ven bacilos en baciloscopia. Se sigue más por la clínica y como última novedad técnicas de PCR.

Se hace analítica de sangre con bioquímica, hematología. También se realiza análisis de orina.

En la bioquímica se detecta glucemia basal, urea, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, bilirrubina total, transaminasas como la GOT, GPT, Gamma GT, hierro, proteínas totales. En el apartado de hematología se determina la velocidad de sedimentación.

En el análisis de orina se determina densidad, ph, glucosa, bilirrubina, cuerpos cetónicos, sangre, proteínas, urobilinógeno, nitritos, leucocitos, observación microscópica del sedimento.

Es importante controlar los niveles de enzimas hepáticas que nos indican que el tratamiento es aceptado por el enfermo sin toxicidad hepática. Esta toxicidad hepática es típica de la Rifampicina.

También se controla el estado de la función renal.

En el tratamiento con sulfonas es importante controlar las anemias sobre todo en pacientes con déficit de la glucosa- 6-fostato- deshidrogenasa que puede provocar anemias hemolíticas graves.

Si se presenta toxicidad del tratamiento o resistencia al medicamento se instaura terapia alternativa.

En el caso de detectar una posible resistencia se envía la muestra a un laboratorio de referencia, que utilizan técnicas de PCR para determinar si presenta resistencia a algunos de los medicamentos. Existen diez laboratorios en todo el mundo. Fontilles ha enviado recientemente una muestra y está a la espera de resultados.

En la reunión de Octubre del 2011 de la OMS declaró que no disponía de recursos económicos para sostener los programas de resistencia y que sería ILEP la que iba a financiarlos.

6.1.3.6.- Cómo actuar en caso de detectar un posible caso de resistencia.(19)

La OMS ha realizado una guía para la vigilancia global de resistencias de drogas en lepra. Los programas de vigilancia se realizan en países endémicos seleccionados, pero si se detectase alguna recaída en países no endémicos puede enviarse de igual forma a los mismos laboratorios de referencia.

La aparición de drogas resistentes amenaza a muchos programas de intervención en enfermedades infecciosas como la lepra, los cuales utilizan la poliquimioterapia como el principal componente en su estrategia de control de la enfermedad.

La poliquimioterapia ha provocado el descenso de la prevalencia en países endémicos y la detección de nuevos casos ha empezado a disminuir en algunos países.

Por eso es imprescindible para contener la enfermedad y mantener la tendencia de disminución de casos en países endémicos el mantener una vigilancia de las posibles resistencias de los medicamentos.

Las muestras se recogen en lugares centinelas y se mandan a laboratorios de referencia.

Se detectan resistencias a la Rifampicina y a la Dapsona en pacientes multibacilares que han terminado su tratamiento de poliquimioterapia recomendado por la OMS y han tenido recaída. También se detectan resistencias para el Ofloxacino. La resistencia a la Clofazimina aún no ha sido descrita, porque no se sabe su mecanismo de acción.

Definición de recaída por la OMS

Vuelta a la enfermedad después de algún tiempo de haber completado todo el tratamiento de poliquimioterapia recomendado por la OMS. Se diagnostica por la aparición de nuevas y definidas lesiones y /o el Índice bacteriológico (IB) es de 2 a más unidades tomando la muestra en el mismo sitio que el anterior examen.

Para ser incluidos como casos de recaídas tiene que ser un individuo que haya finalizado las 12 dosis de poliquimioterapia para multibacilares y que muestre signos y síntomas de recaída sin una evidencia de leproreacción. Considerando la actual limitación de la sensibilidad del PCR, sólo son incluidos los casos de recaídas de multibacilares que presenten el IB +2 o más.

El paciente debe dar su consentimiento para la realización del análisis.

Para la recogida de la muestra se utiliza la misma técnica que para la obtenida para medir el índice bacteriológico. Se deben obtener dos muestras de frotis de piel que serán obtenidas de las lesiones más prominentes o de antiguas lugares donde se obtuvieron un alto IB en anteriores exámenes.

Una vez obtenida la muestra se introduce en un tubo de ensayo y se lava con 1 ml de etanol al 70% (preparado con etanol absoluto al 70% y agua destilada al 30%).

Cada muestra irá en un tubo diferente. Los bacilos son inactivados con alcohol con lo que se pueden enviar por transporte ordinario sin control de temperatura.

Si la extracción de DNA no ha sido satisfactoria puede pedirse otra muestra.

Se rellena un informe que consta de cinco partes.

En la primera se recoge el número de identificación del caso dado por las autoridades nacionales, nombre del país, la fecha del informe, el instituto que lo envía.

En la segunda parte son los datos de edad y sexo.

En la tercera es la presentación clínica del caso en el momento de la recaída.

Características clínicas, número de lesiones antiguas, número de lesiones nuevas, consentimiento del paciente, resultados de los frotis de las muestras diciendo el lugar de la obtención, índice bacteriológico y la fecha de cada uno, en el caso de haber hecho biopsia su informe y su clasificación.

En la quinta parte se escribe el código numérico de cada tubo que se envía, su índice bacteriológico y el lugar de donde se ha extraído. Agradecen si se añaden fotos de las lesiones.

Una vez que el laboratorio de referencia tiene los resultados se los envía al centro de referencia que envió las muestras. Le indica la presencia o ausencia de mutaciones en el DNA que le podría conferir resistencia a la droga. Se envía también al centro de referencia de París donde recopila todos los datos que podrán ser utilizados por programas nacionales u otros laboratorios con la finalidad de investigar.

Los laboratorios de referencia tendrán un control de calidad y las muestras serán guardadas por los menos 10 años.

Aquellas sustituciones de aminoácidos en las regiones que determinan la resistencia a la droga, y que han sido confirmadas por el método de la almohadilla plantar del ratón para la Rifampicina, Dapsona y Ofloxacino, son las que se considerarán que provocan resistencia a la respectiva droga.

Todos los casos de recaída que se incluyen en el programa deben ser tratados sin esperar los resultados del laboratorio de referencia.

Si una vez que los resultados se conocen y sale que es susceptible a la Rifampicina se continua el tratamiento igual, si es resistente a la dapsona se continúa sin ésta.

Si se presenta resistencia a Rifampicina se pueden dar 2 opciones:

-50 mg de Clofazimina, junto con 400 mg de Ofloxacino y 100 mg de Minociclina diariamente durante seis meses.

-50 mg de Clofazimina, junto con 100 mg de Minociclina o 400 mg de Ofloxacino diariamente durante 18 meses.

Son regímenes utilizados también para pacientes que presentan resistencia a la Dapsona y a la Rifampicina a la vez.

El centro de referencia envía la información de las muestras recibidas a la OMS quien publica anualmente los resultados.

6.1.3.7.- Detección de fármaco-resistencias con métodos basados en biología molecular.(20)

El actual método de referencia para evaluar la susceptibilidad farmacológica es la técnica de inoculación en almohadilla plantar de ratón, muy lenta y laboriosa, que sólo está disponible en algunos laboratorios del mundo y requiere hasta un año en algunos casos para poder obtener resultados. Éste método necesita disponer de una cantidad mínima de organismos viables del paciente para poder inocular en las almohadillas plantares de 20-40 ratones (dependiendo de la cantidad de medicamento a analizar) inoculando en cada almohadilla plantar 5×10^3 organismos. Los resultados se obtienen de 6 meses a un año.



Foto 52. Inflamación de la almohadilla plantar.

Foto 53. Armadillo nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*)

La primera técnica que se utilizó para un rápido cribaje de la sensibilidad bacteriana del *M. leprae* frente a los distintos principios activos empleados, fue la radioespirometría (BATEC y Buddemeyer). Estas técnicas están limitadas por el elevado número de bacilos viables necesarios ($> 10^7$).

Las técnicas de tipo molecular podrían simplificar la detección de la sensibilidad frente a los principios activos anti- *M. leprae*, reduciendo el número de bacilos necesarios y el tiempo de análisis. Estos métodos amplifican fragmentos específicos de DNA de las muestras clínicas mediante PCR y detectan mutaciones relacionadas con la resistencia.

Se utilizan: (11)

-PCR directa y secuenciación del amplificado (la más definitiva, porque detecta el nucleótido en el gen diana donde aparece la resistencia).

La PCR nueva se llama PCR-RT (a tiempo real). Se están empleando en muchas afecciones bacterianas y se han hecho ya en ensayos con *M. leprae*.

Se correlaciona con la viabilidad de los bacilos de la muestra.

Voy a nombrar las diferentes mutaciones que conllevan las resistencias farmacológicas.

Dapsona.

La Dapsona inhibe la biosíntesis del ácido fólico por inhibición competitiva del ácido p-aminobenzoico (PABA). En *E. coli* se vió una mutación específica codificada por folPn el punto de unión del PABA con dihidropteroato sintasa. En el *M. leprae* presenta 2 homólogos Fol. (folP1 y folP2). El folP1 es un operón con tres genes más comprometidos en la biosíntesis del folato y similares a los de *M. tuberculosis*. Con estudios indirectos con *M. smegmatis*, se ha establecido la relación entre la resistencia a la Dapsona y la dihidropteroato sintasa (DHPS) del *M. leprae*.

Las mutaciones sin sentido entre los codones 53 y 55 de las regiones que determinan alta resistencia a la dapsona en *M. leprae* del folP1, desarrollan una elevada resistencia de la dapsona al *M. leprae*.

Rifampicina

La diana de la Rifampicina en las micobacterias y *E. coli* es la subunidad B de la RNA polimerasa codificada por rpoB.

La resistencia a la Rifampicina se correlaciona con cambios en la estructura de la subunidad B de la RNA polimerasa DNA dependiente debido a mutaciones sin sentido entre los codones de una región altamente conservada del gen *rpoB* denominada región determinante de la resistencia a la Rifampicina. La resistencia del *M.leprae* a la Rifampicina también se relaciona con mutaciones sin sentido entre la RRDR de *rpoB*. Las sustituciones en el codón Ser-425 son las mutaciones más frecuentes asociadas al desarrollo del fenotipo Rifampicina resistente en *M.leprae*.

Clofazimina

Su mecanismo de acción no está aclarado totalmente. Su actividad se debe a conseguir niveles intracelulares elevados en células mononucleares fagocíticas, actividad antiinflamatoria, baja incidencia de resistencia y una eliminación lenta. Es muy lipofílica y se une preferentemente al DNA bacteriano. Esta unión tiene lugar en secuencias de bases que contienen guanina, lo cual explicaría su preferencia por los genomas GC-abundantes de las micobacterias comparadas con el DNA humano.

Puede ejercer su acción a través de distintos mecanismos y esto explicaría el porqué hay pocos casos de lepra Clofazimina resistentes.

Minociclina

Es la única tetraciclina que presenta actividad para el *M.leprae*, puede deberse a su alta lipofilia. Su mecanismo de acción es desconocido, pero se cree que es similar a las otras tetraciclinas que inhiben la síntesis proteica. Las tetraciclinas se unen a la subunidad ribosómica 30S, bloqueando la unión del aminoacil transfer RNA al RNA mensajero del complejo ribosómico. La resistencia para *M.leprae* no ha sido aclarada por su incorporación al arsenal terapéutico hace poco en la lepra paucibacilar de lesión única, y todavía no se han identificado cepas resistentes.

Ofloxacino

El Ofloxacino (4-fluorquinolona) es una carboxiquinolona fluorada que presenta acción moderada frente al *M.leprae*. Su mecanismo en *M.leprae* es desconocido aunque en otras bacterias inhibe la replicación del DNA al inhibir la DNA girasa, una topoisomerasa de tipo II. La DNA girasa tiene dos subunidades la A (*GyrA*) y dos subunidades B (*GyrB*) codificados por *gyrA* y *gyrB*, respectivamente. Mutaciones en una región de *gyrA* están asociadas al desarrollo de la resistencia a la quinolona en la mayoría de cepas de micobacterias. La región determinante de la resistencia a la quinolona de la *gyrA* del *M.leprae* es muy homóloga a la de *M.tuberculosis* y mutaciones sin sentido en esta región se han visto en cepas ofloxacino-resistentes de *M.leprae*.

La resistencia es debido a mutaciones cromosómicas en los genes que codifican los puntos de ataque de los principios activos. Estas mutaciones son errores de replicación del DNA. Estas mutaciones son más frecuentes en poblaciones que tienen una terapia farmacológica inapropiada o inadecuada.

Estas técnicas son útiles en casos de muestras de *M.Leprae* con pocos bacilos, historia clínica y otras circunstancias dudosas.

6.1.3.8.-Recaídas con poliquimioterapia.

De 110 enfermos tratados con diferentes esquemas de poliquimioterapia desde 1973 hasta la publicación del 93 no observaron ninguna recaída.

Comenta Terencio que todas las recaídas eran debidas a bacilos persistentes de bajo metabolismo que no eran destruidas por los fármacos. Muchos bacilos presentaban gran viabilidad y persistían en los nervios, y que posteriormente aparecerían las lesiones cutáneas. Para él era importante la detección precoz de las recidivas y para ello era importante el índice morfológico. Las recaídas eran mucho más frecuentes con la monoterapia sulfónica, aunque podía aumentar con la multiterapia ya que no llevaba tantos años como la monoterapia sulfónica. Insistía en que la duración del tratamiento y el periodo control debía ser más largo, tanto en los enfermos Multibacilares como en los Paucibacilares.(21)

En el artículo de Terencio en el año 1998 sobre los nuevos esquemas, también dedica un apartado sobre las recaídas. Nombra que en Fontilles 435 historias revisadas tratados con monoterapia sulfónica se encontraron 33 casos, todos entre los 6 y 39 años después de interrumpir la sulfona y un 50% de las recaídas fueron a la forma de borderline lepromatosa. Con los esquemas clásicos de la OMS el número de recaídas fue menor del 2%, aunque JI,FAMET y Grosset observaron en pacientes de lepra lepromatosa tratados con Rifampicina –Ofloxacino diario durante 4 semanas, un alto porcentaje de recaídas e igualmente Ganapati en India.

Con la poliquimioterapia las recaídas eran poco frecuentes entonces, Chopra en la India refirió un 0,19% y en general se dio cifras de 0,2% en los Multibacilares y un 1% en los Paucibacilares y en su experiencia personal en Fontilles tuvo un caso.(13)

Durante la etapa del 99 a la actualidad, en la que está de director médico Jose Ramón Gomez Echevarría, no se conoce ningún caso de recaída en poliquimioterapia en Fontilles.

Tabla 15. N° de casos de recaídas en el mundo desde 2004-2010(22)

Año	N° de países con recaídas	N° de casos de recaídas
2004	40	2439
2005	44	2783
2006	41	2270
2007	43	2466
2008	49	2985
2009	122	3120
2010	117	2113

Se puede observar que el número de casos de recaídas se mantiene más o menos estable entre 2000 y 3000 casos. El número que notifica recaídas aumenta significativamente en el año 2009. En el 2010 vuelve a descender porque Brasil no informa de ningún caso de recaída.

Tabla 16. N° de recaídas por regiones en el 2010 y n° de casos nuevos(22)

Region	N° de recaídas 2010	N° de casos nuevos 2009
África	561	25345
América	179	37740
Sureste Asiático	1140	156254
Mediterráneo oriental	74	4080
Pacífico Oriental	159	5055
Total	2113	228474

Durante el 2010 la red centinela de vigilancia para la resistencia de drogas en lepra estuvo activa en 9 países. Se recogieron datos en 6 países endémicos: Brasil, China, Colombia, India, Myanmar, Pakistan, Filipinas, Vietnam y Yemen. Colaboraron 9 laboratorios de referencia donde analizaban las muestras de manera gratuita que les llegaba de estos sitios centinelas. Éstos estaban en Corea, Japón, Suiza, Brasil, Estados Unidos, India.

Se diagnosticaron 109 recaídas en los lugares centinelas, de esos 88 fueron testados con test de farmacoresistencia. De esos 88, 75 presentaron nuevas lesiones y 80 tenían un aumento en el índice bacteriológico de 2 o más unidades en el mismo sitio donde se le había medido con anterioridad el índice bacteriológico.

Se estudió la distribución de edad y sexo en los casos de recaídas que se testaron en test de farmacoresistencia. De los 88 casos de recaídas en que se estudió su farmacoresistencia la mayoría tenían entre 30-44 años seguidos del grupo con 45-59 años. De los 88 casos 71(81%) eran hombres y 17(19%) eran mujeres.

De los 88 muestras testadas 9 eran resistentes a la Dapsona y un caso era a la Rifampicina(23)

6.1.3.9.- Medidas preventivas.

Unas medidas importantes para la prevención de la enfermedad son la educación sanitaria, las mejoras de las condiciones socio sanitarias y la vigilancia de los contactos.

La educación sanitaria y social se puede hacer, a través de periódicos, publicaciones, radio, televisión, así se da a conocer a la sociedad la enfermedad y sus lesiones iniciales cutáneas y sensitivas para que el enfermo la reconozca enseguida y acuda al médico lo antes posible. También se pueden divulgar los cuidados higiénicos sanitarios necesarios y desterrar muchos tópicos de esta enfermedad.

También es importante la mejora de las condiciones socioeconómicas. Se ha comprobado que la mejora en el nivel de vida, en la alimentación, en la higiene, en la vivienda condujo a la desaparición de la enfermedad en Europa y en los estados nórdicos.

Si se controlan los contactos de los enfermos, se pueden diagnosticar cuanto antes la enfermedad, tratarla y así, evitar mayor número de secuelas irreversibles causadas por la enfermedad y controlar un posible foco de infección que dará lugar a nuevos casos.

6.1.3.10.-Leprorreacciones

6.1.3.10.1.-Tratamiento de las leprorreacciones tipo I.(Reacción Reversa).(14)

Se manifiestan por exacerbación de las lesiones cutáneas existentes y/o aparición de lesiones nuevas, edemas y neuritis.

Suelen aparecer durante los 3 primeros meses de tratamiento con Poliquimioterapia (PQT).

Podremos encontrarnos en diferentes situaciones en las que la pauta a seguir será diferente:

a) Si es la primera clínica de la enfermedad, en este caso una vez diagnosticado el paciente lo trataremos con PQT y trataremos la reacción reversa.

b) Si sufre la reacción reversa durante el tratamiento con PQT con lo que debe continuar con el tratamiento.

c) Si el paciente ya está dado de alta no se debe nunca reiniciar la PQT.

El tratamiento de la reacción se realiza con corticoterapia.

Se inicia con Prednisona 1 mg/kg/día por vía oral manteniendo dosis altas hasta la mejoría clínica y luego disminuir la dosis paulatinamente.

En casos de reacciones reversas graves podemos utilizar la siguiente pauta estandarizada:

Prednisona 60 mg/d---15 días.

Prednisona 50 mg/d---15 días.

Prednisona 40 mg/d---15 días.

Prednisona 30 mg/d---15 días.

Prednisona 20 mg/d---15 días.

Prednisona 10 mg/d---15 días.

Prednisona 5 mg/d---15 días.

En casos de neuritis es muy importante la adecuada inmovilización de los miembros afectados.

En el caso de embarazadas se tratará también con prednisona acompañada o no de anti-inflamatorios, como el Ácido acetilsalicílico.

La Talidomida no es eficaz.

Terencio en su artículo publicado en 1999 nombra otras drogas como Azatioprina en las reacciones reversas a dosis de 1 mg /kg, pero que era más eficaz asociado a la Prednisona, la Ciclosporina A que actúa sobre los linfocitos CD4 a dosis de 7 mg/kg. No sé si se han utilizado en Fontilles. Otro autor que nombra fue Vides que utilizó el Zafirlukast que es un antagonista de los leucotrienos y actúa reduciendo el Factor de necrosis tumoral en asmáticos. Lo utilizó en 25 enfermos en reacciones de ENL(eritema nudoso leproso) y Reacción Reversa en dosis iniciales de 40 mg con buena respuesta en el 92% de los casos.

6.1.3.10.2.- Tratamiento de las leprorreacciones de tipo II.

Se manifiestan por una afectación importante del estado general (fiebre alta, cefaleas, astenia, insomnio, depresión, dolores musculares...).

A nivel dermatológico lo habitual es que se manifiesta por eritema nudoso y menos frecuente por eritema polimorfo o necrótico.

Pueden aparecer también importantes neuritis, iridociclitis, artritis, orquiepidimitis.

Terencio en un artículo de 1999(24) sobre el tratamiento de las leprorreacciones decía que dependía de la intensidad de la reacción , si era leve, se debía utilizar un antiinflamatorio no esteroideo como el Ketoprofeno y la Fenilbutazona. Si eran más intensas se utilizaba la Talidomida (contraindicado en mujeres de edad fértil) a dosis decrecientes de 400 mg/día, valorando la evolución de la reacción. Si la reacción iba asociada a neuritis, iridociclitis, orquiepidimitis o siempre en mujeres en edad fértil que podían quedarse embarazadas, se utilizaba un corticosteroide (Prednisona o Prednisolona) a dosis de 1 a 2 mg/kg/día. La dosis se disminuía progresivamente y si el paciente no había sido dado de alta se mantenía la multidroga. Si eran leprorreacciones muy intensas se podía asociar a Clofazimina a dosis de 300mg/día disminuyendo 100 mg al mes, por su efecto antiinflamatorio a medio plazo.

El tratamiento actual aconsejado será dependiendo de cuando aparezca la leprorreacción:

- Si es la primera manifestación de la enfermedad, se diagnosticará, se tratará con poliquimioterapia y también trataremos la reacción de tipo II.

- Si aparece durante el tratamiento de la poliquimioterapia se terminará su tratamiento y se tratará la leprorreacción.

- Si ya se le ha dado el alta, nunca deberemos reiniciarle la poliquimioterapia y trataremos sólo la leprorreacción.

El tratamiento de elección es la Talidomida a dosis de 100-400 mg/día en toma de 6-8 horas por vía oral dependiendo de la intensidad de la reacción. Se mantiene la dosis hasta que el paciente presenta una regresión de las lesiones y se va disminuyendo según mejoría clínica gradualmente.

No se debe utilizar en mujeres en edad fértil y embarazadas por su efecto teratogénico, se utilizará la Prednisona 1 mg/kg/peso y continuaremos a dosis decrecientes dependiendo de la intensidad de la reacción. Con la Talidomida se mejora rápidamente el cuadro de afectación del estado general y dermatológico.

Si el cuadro va asociado a neuritis, iridociclitis, orquiepidimitis, mano o pie reaccional, eritema nudoso o necrotizante debemos asociar la Prednisona a las dosis indicadas anteriormente.

En caso de reacción intensa o status reaccional podemos asociar a la Prednisona la Clofazimina por su efecto antiinflamatorio, que actuará de forma lenta pero efectiva.

La dosis a utilizar son:

300mg/día----30 días

200mg/día----30 días

100mg/día ----30 días

Se puede utilizar la Pentoxifilina a dosis de 400 mg/8 h. debe ir asociada a los corticoides, retirándose gradualmente estos tras la mejoría inicial que ocurre habitualmente el primer mes. Debemos mantener la Pentoxifilina durante 2-3 meses. Este medicamento presenta efectos colaterales dosis dependiente principalmente

gastrointestinales y neurológicos pudiendo haber interacción con los medicamentos antihipertensivos y anticoagulantes.

Es importante controlar los cuadros reaccionales lo antes posible pues de éstos dependerá el pronóstico del paciente.

En caso de embarazadas se debe asociar la Prednisona y Clofazimina.

6.1.3.10.3.-Fármacos utilizados en el tratamiento de las leproreacciones.

Los fármacos utilizados ahora son la Talidomida, los corticoides y la Pentoxifilina.

La Talidomida y los corticoides ya he hablado de ella en la etapa anterior, sólo hablaré de la pentoxifilina.

Pentoxifilina.(14)

La Pentoxifilina es un vasodilatador periférico y también inmunomodulador que actúa inhibiendo la síntesis del TNF-gama.

En 1995 se empezó a utilizar a dosis de 400 mg cada 8 horas por vía oral puede ser usado como alternativa a los cuadros reaccionales de tipo 2, particularmente en mujeres en edad fértil que no pueden tomar Talidomida.

Su eficacia es inferior a la Talidomida, actúa lentamente su efecto terapéutico, comienza a los 30-60 días, pudiendo ser utilizada junto a los corticosteroides.

No se debe utilizar en lactancia, embarazo, individuos alérgicos a la cafeína y teofilina. Se debe utilizar con precaución en pacientes coronarios y afectos de hipotensión ortostática.

Sus principales efectos secundarios son: anorexia, vómitos, somnolencia, convulsiones, hipotensión y disminución de la agregación plaquetaria.

En Fontilles no se ha utilizado, pero en otros países sí. Es un medicamento de intento de sustitución de la Talidomida, pero no es tan eficaz como ésta.

6.1.3.10.4.-Tratamiento de leproreacciones en embarazo.(15)

En la lepra cualquier variación de la inmunidad celular, con formación y depósito de inmunocomplejos, puede causar reacciones que no están ligadas directamente a la progresión o regresión bacteriológica de la enfermedad. Cualquier condición que modifique la función de los linfocitos T favorece el desencadenamiento de las reacciones.

Las reacciones leprosas están aumentadas en el periodo perigestacional, apareciendo en aproximadamente el 32% de las pacientes activas en tratamiento.

Las reacciones reversas , ligadas al aumento de la inmunidad celular, ocurren inmediatamente después del parto, con el pico más alto a los 40 días. Las mujeres embarazadas son las de mayor riesgo pudiendo provocar daño cutáneo y neural grave, con anestesia, parálisis muscular y discapacidad secundaria.

Las reacciones de tipo eritema nodoso (ENL) pueden ocurrir en cualquier momento de la gestación y en la lactancia, aunque su mayor incidencia ocurre en el tercer trimestre o en el post-parto inmediato debido a la tensión del parto y a la caída brusca del cortisol plasmático. Las lesiones del ENL son más comunes en la piel durante el embarazo y en los nervios durante la lactancia.

En cuanto a las neuritis el 45% de las mujeres tienen pérdidas sensitivas o motoras asociadas al embarazo o lactancia.

Está contraindicada la Talidomida por su acción teratogénica.

Las reacciones tipo 1 deben tener tratamiento precoz con Prednisona acompañado o no de antiinflamatorios, como el Ácido acetilsalicílico.

En las reacciones de tipo 2 se debe asociar Clofazimina y Prednisona. En ninguno de los casos la terapéutica específica debe ser suspendida.

Se recomienda evitar la gestación hasta que la enfermedad esté curada. Se debe educar sanitariamente de los exámenes mensuales que tienen que realizarse las embarazadas y las que estén en periodo de lactancia de los músculos y de la sensibilidad.

6.1.3.11.- Tratamiento del dolor neuropático.(25,10)

En algunos casos, por la lesión de desaferentación, o sea, destrucción de fibras sensitivas, puede aparecer un dolor neural muy intenso, el dolor neuropático. Los intentos del Sistema Nervioso Periférico por reparar las lesiones, esos fenómenos de neuroplasticidad pueden perpetuar los síntomas, volviéndolos crónicos. Son pacientes que no responden (o lo hacen apenas) a los regímenes de corticoterapia, no presentan clínica de estado reaccional ni de neuropatía compresiva.

El dolor es un quemazón continuo o en forma de crisis paroxísticas en áreas hipo o anestésicas, y bien próximas o distantes de las lesiones dermatológicas. En dolores persistentes, con cuadro sensitivo y motor normal o sin empeoramiento, el tratamiento del dolor se realiza exclusivamente con antidepresivos tricíclicos, neurolépticos o anticonvulsivantes, sólo son analgésicos de acción central, no recuperan la función neural.

Antidepresivos tricíclicos

Se utilizan Amitriptilina, Nortriptilina, Clomipramina.

La amitriptilina o imipramina son inhibidores de la recaptación de la serotonina a nivel del tronco cerebral, que forma parte del sistema supresor del dolor, estimulándolo.

Se inicia el tratamiento con dosis bajas, 10-25 gr por la noche, y se incrementa entre 10-25 gr a los 3-7 días hasta una dosis adecuada para el alivio total del dolor, con una dosis máxima tolerada de hasta 140 mg/día. Para evitar somnolencia se suele tomar por la noche. Si la dosis es muy alta se divide la dosis, siendo la de la noche la dosis mayor. Los efectos secundarios más frecuentes son: cansancio, sequedad de boca, estreñimiento, molestias urinarias e hipotensión ortoestática. Está contraindicado en caso de arritmias cardíacas no controladas y glaucoma. Si la hipotensión es mal tolerada se prefiere la Nortriptilina de 25 a 150 mg/día. La Clomipramina también se utiliza en las mismas dosis.

Neurolépticos fenotiazínicos

Potencian los efectos de los antidepresivos tricíclicos. Se usa la Clorpromazina, en dosis de hasta 50-100 mg/ día. Se ha de tener cuidado con los ancianos, por la frecuente aparición de parkinsonismos secundarios. También la Levomepromazina a la misma dosis.

Anticonvulsivantes

La Carbamazepina es de elección en la neuralgia del trigémino. Actúa bloqueando los canales de sodio. Se empieza con dosis de 100 mg para acostarse y se van incrementando 100 mg después de 3-5 días. Se puede llegar a dosis de 1200 mg/día. Hay que controlar los recuentos sanguíneos y niveles de transaminasas, sobre todo al inicio del tratamiento. Los efectos secundarios más comunes son cansancio, vértigo e hiponatremia. Cuidado en posibles interacciones con otros medicamentos.

La Gabapentina se administra 3 veces al día y la dosis para el tratamiento del dolor está comprendida entre 900-3600 mg/día. Se prefiere actualmente ésta que la carbamazepina. Actúa bloqueando los canales de calcio. Los efectos secundarios más frecuentes son: vértigo, cansancio y edema. No tiene apenas interacciones.

La Lamotrigina se ha demostrado su eficacia en el dolor neuropático central y periférico. Actúa por bloqueo de los canales de sodio. Inhibición de la liberación de glutamato. Hay que incrementar muy lentamente la dosis para evitar la aparición de eritema. No se requiere control de laboratorio y las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central son menos frecuentes que con los agentes antiepilépticos convencionales. Por el ajuste de la dosis que es lento se utiliza cuando otros medicamentos han fracasado.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Se utilizan la Indometazina, Naproxeno, Ketoprofeno o Piroxicam. A veces se puede asociar a la Amitriptilina y Clorpromazina.

Opioides

El Tramadol es uno de los opioides más débiles, con lo que tiene menos problemas de dependencia y tolerancia. Actúa bloqueando la recaptación de norepinefrina y serotonina: agonistas u-opioides. Las reacciones más frecuentes son náuseas, vértigo, cansancio y cefaleas.

La Oxiconona ha resultado efectiva tanto en la neuralgia post herpética como en el dolor neuropático diabético. Dosis que se dan son entre 20-80 mg/ día. Por su riesgo de dependencia hay que seleccionar a los pacientes y controlarlos periódicamente.

Ciclosporina(24)

Se realizó un ensayo en Brasil entre enero del 2001 y enero del 2004 con 67 pacientes de lepra tratándolos con la Ciclosporina A. Concluyeron que podía ser útil para controlar la afectación neural y el dolor en los pacientes de lepra.

En Fontilles no han tenido casuística importante de dolor neuropático en lepra. Sí se han tratado otro tipo de neuritis.

6.1.3.12.- Nuevas drogas y nuevos esquemas

Se están estudiando con nuevas drogas, nombraré algunos ensayos interesantes que se han realizado últimamente.

-Empleo de nuevas Quinolonas(Pefloxacino, Levofloxacino, Sparfloxacino, Sitafloxacino, Moxifloxacino). Combinación de Ofloxacino 400mg + Pefloxacino 800 mg diariamente durante 2 meses. El Moxifloxacino se está estudiando en combinación con la Minociclina y en combinación con la Rifapentina. En el 17° Congreso Internacional de Leprología (ILA) en la India en 2008 señalaron que el Moxifloxacino era de las quinolonas la más eficaz, pero también la más costosa. En el caso de Sitafloxacino, se está estudiando su actividad en solitario (25 mg/kg/día) o en combinación con la Rifabutina (no hay buenos resultados combinándolo con la rifampicina). (27,28)

-Empleo de nuevos Macrólidos(Claritromicina, Roxitromicina) y sus derivados ketólidos(Telitromicina). La Claritromicina es muy bactericida eliminando el 99% de los bacilos con una única dosis de 500 mg. Se utiliza durante 28 días sola o en combinación con la Minociclina. Tanto la Eritromicina como la Azitromicina fueron inefectivas.(27)

-Empleo de nuevos derivados de la Rifampicina, con vida media más prolongada, como la Rifabutina o la Rifapentina. Una pauta que apuntaron el 17°

Congreso Internacional era la denominada RIF, de administración mensual para pacientes multibacilares. Consistía en la administración de Rifapentina 900 mg (o Rifampicina 600 mg)-Moxifloxacino 400 mg-Claritromicina 1000 mgs (o Minociclina 200 mg) una sola vez al mes, bajo supervisión y durante 12 meses. En 2009 publicaron un informe preliminar de este tratamiento llevado a cabo por Ganapati R, Pai VV, Khanolkar SA y Shinde M. en Bombay. Los pacientes bacteriológicamente positivos recibieron dosis mensuales durante 12 meses y los negativos durante 6 meses. Las observaciones preliminares: destacada mejoría y regresión clínica a los dos-tres meses de tratamiento en todos los casos, no se observan efectos adversos, no se podía evaluar la incidencia del tratamiento sobre el grupo bacteriológico positivo, en una paciente se detectó un ENL mediado y en otro una reacción de tipo 1 que respondió bien a la administración de corticoides. (28,29)

Otra pauta que apuntaron para rifampicina-resistentes era una fase intensiva con Moxifloxacino 400 mg-Clofazimina 50 mgs-Claritromicina 500 mgs- Minociclina 100 mgs diariamente y durante 6 meses. En la fase de continuación se administra Moxifloxacino 400 mgs-Claritromicina 1000 mgs-Minociclina 200 mgs todo ello una sola vez al mes ,supervisado y durante 18 meses más. Esto tenía que ser estudiada más antes de aconsejar este régimen.(28)

-Empleo de Ofloxacino(400 mg) + Rifampicina (600 mg), diariamente durante 4 semanas, tanto para MB como para PB. Comparando con poliquimioterapia OMS durante 12 y 24 meses para multibacilares y seis meses para PB, y poliquimioterapia OMS 12 meses más el ofloxacino las primeras 4 semanas. Hubo un seguimiento de 7 años como mínimo para MB y 5 años para PB.

En multibacilares no hubo recaída en tratamiento con poliquimioterapia durante 24 meses y en los demás esquemas sí. Más recaídas en grupo con tratamiento de Ofloxacino y Rifampicina durante 4 semanas.(27,30)

Se realizó otro ensayo en PB que se compararon MDT-OMS 6 meses y Ofloxacino 400 mg + Rifampicina 600 mg diarios durante 28 días. El seguimiento fue de 10,8 para el grupo de ofloxacino con una recaída a los 3 años de finalizar el tratamiento y clasificado posteriormente como MB. El seguimiento para el grupo de MDT- OMS fue de 11,3 con 2 recidivas tardías a los 8 y 12 años y clasificación de éstos dos de PB. Concluyeron que ambas pautas son eficaces con pocas recidivas.(31)

-Se está estudiando los esquemas de ROM en Paucibacilares , pero con más de una lesión.(27)

-Administración del esquema ROM mensualmente durante 3-6 meses para PB y 12-24 meses para MB.(27)

Tabla 17. Comparación de actividad bactericida de principios activos frente al M.leprae, basada en recomendaciones de la OMS.(2008).

Principio activo	Clase	Actividad bactericida en ratones*	Actividad bactericida en humanos*
Pefloxacino	Fluorquinolonas	++	++
Ofloxacino	Fluorquinolonas	++	++
Moxifloxacino	Fluorquinolonas	+++	+++
Claritromicina	Macrólidos	++	++
Minociclina	Tetraciclinas	++	++
Rifapentina	Rifampicina	+++	No realizado

*Está basado en la actividad (+) para la dapsona y (+++) para Rifampicina.

-Empleo de otros medicamentos para el control de **leprorreacciones**,**(27)** como:

-**Pentoxifilina** en el ENL, 400 mg cada 8 horas.

-Se hicieron varios estudios sobre la duración de la Prednisolona en las leprorreacciones, puesto que la dosis óptima y el intervalo de tratamiento siguen sin estar definidos. En Londres se realizó un estudio en el que concluyeron que era más importante la duración del tratamiento que la dosis inicial alta de Prednisolona para controlar las Leprorreacciones de tipo 1. Se controlaban mejor si se alargaba 20 semanas a dosis de 30mg que 12 a dosis de 60mg.

El documento de la OMS de “Estrategia Global para Reducir la Carga de la Lepra y Sostenimiento de las Actividades de Control 2006-2010”, afirma que las reacciones de reversión severas deben tratarse con una pauta de esteroides inicialmente entre 3-6 meses.

Existe un consenso entre los leprólogos que el uso de esteroides para la afectación de la función neural no es válida si ésta ha estado presente más de 6 meses. Opinión compartida por el estudio TRIPOD en el que se demuestra que no existe mejoría significativa de la función neural durante más de 6 meses con Prednisolona comparada a placebo.**(32)**

-Se utilizan como **quimioprofilaxis** en masa la Rifampicina en zonas de alta endemia. También la Dapsona, Acedapsona y Dapsona inyectable. En el 17º Congreso Internacional de lepra presentaron un estudio COLEP que utilizaba la Rifampicina como profilaxis y se redujo la incidencia de la enfermedad. Combinación de BCG y Rifampicina.**(33)**

6.1.3.13.- N° de ingresos por décadas.

Tabla 18. N° de ingresos por décadas

Décadas	Hombres	Mujeres	Total
Hasta 1919	175	78	253
1920-1929	177	113	290
1930-1939	322	141	463
1940-1949	266	182	448
1950-1959	216	166	382
1960-1969	220	131	351
1970-1979	115	63	178
1980-1989	84	41	125
1990-1999	45	31	76
2000-2009	13	6	19

Son ingresos nuevos, pero no casos nuevos.

En las primeras décadas todos los ingresos eran enfermos.

Luego cuando empezó a tratarse ambulatoriamente ya se no ingresaba, se le ponía en tratamiento y se iba a su casa.

También había gente que después de haber estado ingresado y de habersele dado el alta, reingresan más tarde por circunstancias familiares y no por enfermedad. Es gente mayor y por no tener familiares que se puedan hacer cargo de ellos, prefieren volver a Fontilles. En estos pacientes el Sanatorio hace un esfuerzo y realiza un trabajo no sólo clínico sino también social y familiar. Este punto es muy importante ya que se debería realizar una investigación cualitativa para abordar esta problemática y valorar el verdadero estigma que han tenido estos enfermos en la sociedad.

Se observa el descenso de nuevos ingresos en la década de los 80 cuando se utilizan los esquemas recomendados de la OMS de 1982. Los pacientes son tratados ambulatoriamente y son controlados periódicamente por el Sanatorio, a excepción de los pacientes ingresados que en su mayoría siguen en Fontilles por motivo social y/o familiar.

6.1.3.14.-N° de residentes por año.**Tabla 19 . N° de residentes por año.(34)**

Se observa un ascenso gradual durante la 1° etapa, luego se mantienen entre 280-300 residentes en la segunda etapa y en la década de los 80, con la poliquimioterapia recomendada por la OMS, empieza a descender gradualmente hasta los 38 residentes actuales.

1909	29	1926	149	1943	222	1960	293	1977	302	1994	128	2011	43
1910	31	1927	159	1944	252	1961	310	1978	282	1995	106	2012	41
1911	48	1928	156	1945	267	1962	299	1979	273	1996	108	Sept2013	38
1912	46	1929	168	1946	266	1963	293	1980	280	1997	103		
1913	64	1930	173	1947	265	1964	303	1981	259	1998	87		
1914	71	1931	174	1948	282	1965	303	1982	251	1999	80		
1915	84	1932	209	1949	289	1966	289	1983	243	2000	71		
1916	84	1933	253	1950	301	1967	300	1984	239	2001	69		
1917	76	1934	269	1951	282	1968	287	1985	227	2002	68		
1918	98	1935	304	1952	299	1969	296	1986	208	2003	63		
1919	93	1936	292	1953	277	1970	280	1987	196	2004	63		
1920	98	1937	277	1954	283	1971	265	1988	185	2005	58		
1921	110	1938	266	1955	287	1972	276	1989	174	2006	60		
1922	90	1939	246	1956	289	1973	282	1990	163	2007	55		
1923	95	1940	266	1957	305	1974	281	1991	162	2008	52		
1924	131	1941	280	1958	310	1975	288	1992	153	2009	50		
1925	141	1942	278	1959	292	1976	297	1993	143	2010	48		

6.1.3.15.-Esquema terapéutico de Fontilles.

I----Se inicia el tratamiento en ese año.

C---Se continúa el tratamiento en ese año.

T---Se finaliza el tratamiento en ese año.

Los números entre paréntesis son el número de pacientes que estaban en tratamiento con esa medicación durante ese año.

La información la he sacado de las memorias anuales publicadas cada año en la Revista de Leprología de Fontilles. Si no he puesto número de pacientes es que no constaba en las memorias.

Tabla 20. Tratamientos utilizados en cada año y nº de pacientes en cada uno de ellos, desde 1946 hasta 1995.

Medicamento	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955
Éter etílico de calancoba Oral	C	C	T							
Éter etílico de calancoba Amp	C	C	C						T (2)	
Rubrofén amp	I	C	T							
Rubrofén comp	I	C	T							
Vitamin dosis masivas	C	C	C							
Metilsulfoxilato sódico (Rongalita Amp)			I							
Penicilina			I						C	
Promín o promanida parke Davies Amp (iv)	I (4)	C (18)	C (51)	C (135)	C	C	C	C	C (54)	C (62)
Diasone grageas		I (10)	C (40)	C (51)	C (80)	C	C	C	C (44)	C (46)
Sulphetrone Comp			I (6)	C (6)	C (32)	C	C	C	C (25)	C (16)
Tolena amp Faes (promin español)(iv)				I (13)	C	C dife r Sulf total 248	C	C		
Tiosemicarbazona comp (TB1)					I	C (22)	C	C	C (2)	C (2)
Tiosemicarbazona amp (TB1)(iv)							I	C	C (4)	C (2)

(Solvotebén)										
D.D.S comp						I	C	C	C (75)	C (62)
Sulfona P Esteve amp(iv)(promín español)					I		C	C	C (61)	C (35)
Hidrazida comp (Rimifón, Neotebén)							I	C	C (17)	C (16)
Hidrazida amp (iv), (Neotebén)							I	C	C (15)	C (4)
F.S.R.3."FAES" grageas (Hidrazida)									I (12)	C (6)
Timosulfón frag.										I (14)
Estreptomina									I	

Medicamento	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965
Promín o promanida parke Davies Amp (iv) frascos de 5cc	C (83)	C (67)	C (87)	C (60)	C (51)	C (41)	C (47)	C (52)	C (39)	
Sulfona P amp(iv)	C (26)	C (2)	C (5)	C (12)	C (12)	C (5)	T (5)			
Diasone grageas	C (49)	C (47)	C (43)	T (38)						
D.D.S comp	C (40)	C (31)	C (41)	C (88)	C (88)	C 116	C 122	C 136	C 170	C 227
Sulphetrone Comp	C (25)	C (24)	C (15)	C (10)	C (11)	C (17)	C (11)	C (9)	C (11)	C (19)
Timosulfón frag.	C (14)	C (12)	C (18)	C (16)	C (45)	C (51)	C (53)	C 56	C (66)	C (40)
Timosulfón-hidrazida				I (15)						
Hydnosulphone oral	I (6)	C (3)	T (2)							
Tiosemicarbazona comp (TB1)	C (5)	C (2)	C (1)	C (1)	C (1)	C (1)	C (1)	C (1)	C (1)	C (1)
Tiosemicarbazona amp (TB1)(iv) (Solvotebén)	C (3)	C (1)	T (2)							
Hidrazida comp (Rimifón, Neotebén)	C (23)	C (9)	C (10)	C (26)	C (15)	C (17)	C (11)	C (9)	C (10)	C (10)
Hidrazida amp (iv), (Neotebén)	C (2)	C (1)	C (2)					T (2)		

Clofazimina(Lampré nB-663)			I (11)	C (11)	C (11)	C (11)	C (10)	C (7)	C (8)	C (14)
Clofazimina-DDS										I (5)
Rifampicina (Rifaldín oral)						I (2)	C (2)	C (11)	C (13)	C (12)
Rifampicina y L-73A(comp)									I (14)	C (11)

Medicamento	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985
Promín	C 10	C 6	C 10	C 4	C 5	C 6	C 1	T 2		
Promín-Clofazimina				I 5	C 4	C 3	T 4			
Rifampicina-Promín					I 3		T 2			
Dimasul (sulf i.m)	T 10									
Hansolar (sulf i.m) (frasco de 150 mg)		I 6	C 6	C 4	C 5	C 4	C 2	C 2	T 2	
Timosulfón J-51 (gr.de 50 mg)	C 17	C 15	C 12	T 8						
D.D.S comp	C 201	C 197	C 174	C 175	C 178	C 169	C 167	C 176	C 180	C 172
DDS-Clofazimina	C 15	C 24	C 33	C 33	C 33	C 32	C 33	C 26	C 23	C 24
DDS-Rifampicina						I 2	C 4	C 12	C 16	C 15
Rifampicina (cps.300 mg)	C 11	C 6	C 7	C 4	C 4	C 2	C 2	C 4	C 1	T 1
Clofazimina (cps.de 100	C 17	C 24	C 16	C 16	C 15	C 10	C 15	C 10	C 3	C 1

mg)										
Clofazimina-Rifampicina				I 1	C 15	---	C 1	C 4		
L-73-A (Isoprodian oral)		I 7	C 10	C 8	C 6	C 6	C 5	T 2		
Rifampicina-L-73 A(isoprodian oral)	C 8	C 10	C 11	C 11	C 12	C 12	C 7	T 4		
Clofazimina-L-73-A				I 1	C 2	C 2	C 2	T 1		
DDS-Rifampicina-Clofazimina					I 4	C 3	---	---	C 1	C 5

Medicamento	198 6	198 7	198 8	198 9	199 0	199 1	199 2	199 3	199 4	199 5
DDS		C 161	C 88				C 57	C 51	C 45	C 34
DDS-Clofazimina		C 11	C 13				C 2	C 6	C 3	C 4
DDS-Rifampicina		C 11	C 7	C 70	C 74	C 62	C 2	C 2		
Clofazimina		C 1					C 2	C 4	C 3	C 2
DDS-Rifampicina-Clofazimina		C 6	C 7	C 25	C 24	C 15	C 11	C 11	C 7	C 4
Norfloxacinó(Senro)		I 1								
Rifampicina-claritromicina							I 1			
DDS-Clofazimina-Ofloxacinó								I 2	C 2	C 3

6.2.-Resultados sobre Inmunología y vacunas.



Inmunoterapia y vacunas

1.-Inmunoterapia.

Los objetivos que se buscaban

- 1) Reforzar la inmunidad en los lepromatosos, estimulando así la destrucción del M. Leprae y tratando de reducir la aparición del Eritema Nudoso Leproso (E.N.L).
- 2) Primar la inmunidad en los lepromatosos tratados, disminuyendo así el riesgo de aparición de cepas resistentes a D.D.S u otra droga antileprosa.
- 3) Limitar o disminuir los efectos adversos de las reacciones inmunitarias (daño neural) en los Tuberculoides e Indeterminados. **(1)**

Con la inmunoterapia se pretende restablecer los mecanismos inmunológicos de defensa para combatir la enfermedad. Se supuso que así se eliminarían los bacilos persistentes(son bacilos que permanecen vivos tras el tratamiento y pueden multiplicarse de nuevo y provocar recaídas), y daría como resultado una curación completa de la infección y una reducción de la duración del tratamiento. Entonces hay que recordar que se administraba la dapsona de forma indefinida en enfermos lepromatosos para evitar posibles recaídas.

Se han utilizado medicamentos inmunorreguladores para reducir la cantidad de bacilos persistentes tras la poliquimioterapia que eran fármacos antigénicamente relacionados con la micobacteria y también inmunomoduladores de otro tipo.

El Dr.Terencio de las Aguas en una revisión suya de 1988 nombra la administración de agentes inmunoterapéuticos e inmunomoduladores, como la B.C.G, Factor de Transferencia, infusión intravenosa de concentraciones de leucocitos, Timopoiatina, Levamisole, etc con discretos o nulos resultados. **(2)**

Exceptuando la BCG que sí que se administró en Fontilles, el resto desconozco si se utilizaron, no he encontrado nada en la revisión bibliográfica sobre su uso y tampoco el personal de laboratorio y médico conocen sobre su aplicación en Fontilles.

De todas formas lo he incluido como medicaciones que se utilizaban a finales de los 70 por otros leprólogos como el Dr. Gatti.

-BCG.

Se inició el ensayo con BCG por Contreras, Tarabini,Guillén y Terencio en noviembre de 1953 y acabaron en marzo de 1956.

No llegaba a modificar las leprominorreacciones, pero sí fue útil en la desaparición de leprorreacciones aunque no estaba del todo claro, porque se administraba simultáneamente con otras medicaciones.

Luego Contreras realizó otro ensayo en 1959 y sí que encontraron un elevado porcentaje de conversiones a lepromino positivas.

-Transfusión de linfocitos.

En el artículo de Gatti del 78 nombra que Saha y col utilizaron transfusiones de linfocitos de individuos sanos con lepromina y tuberculina positiva a pacientes lepromatosos y borderline. Se realizaban tres transfusiones mensualmente. A cada transfusión le seguía episodios reaccionales, pero obtuvieron mejorías baciloscópicas e histológicas en 4 de los 5 lepromatosos estudiados. Al repetir el estudio en 3 enfermos 5 meses más tarde, el único cambio encontrado fue que el paciente borderline lepromatoso desarrolló una reacción de Fernandez positiva.

Como efectos secundarios estas transfusiones de linfocitos podían dar en aplicaciones repetidas shock transfusional si los antígenos de histocompatibilidad (HLA) no eran del todo compatibles entre el huésped y el donante.

También podían dar en pacientes inmunodeprimidos el síndrome huésped-donante, en el que los linfocitos no eran rechazados por el huésped y se quedaban en él reproduciéndose y rechazando los antígenos del huésped. (1).

-Factor de transferencia con escasos resultados.(3)

En la lepra tuberculoide el sistema inmunológico está intacto mientras que en la lepra lepromatosa existe una severa deficiencia con una disociación entre inmunidad celular que está fuertemente deprimida y la inmunidad humoral que no sólo se conserva íntegramente, sino que además está exacerbada para defender el organismo debido al fracaso de la inmunidad celular.

El factor de transferencia linfocítico tiene la propiedad de transmitir o transferir a otros linfocitos la información inmunológica de la que carecían y modificar la respuesta inmunitaria de base celular.

Fue Lawrence en 1954 quien descubrió y aisló en el ser humano el factor de transferencia. Es una sustancia procedente y obtenida a partir de la destrucción de los linfocitos que es capaz de activar la inmunidad celular de una manera similar a como la hacían los propios linfocitos.

El factor de transferencia, o también llamado factor de transferencia dializable de Lawrence, es una sustancia de naturaleza no proteica cuyo peso molecular es inferior a 10000. Su estructura es similar a las de los polipéptidos-polinucleótidos. Es soluble, atraviesa las membranas semipermeables y no se destruye por liofilización profunda ni por calentamiento a 37° durante 6 horas, ni por la acción de las endonucleasas tipo DNA-asa o RNA-asa, ni por la asociación DNA-asa más tripsina. Resiste la congelación profunda al menos durante 5 meses. No se altera con la congelación/ descongelación. Se inactiva por el calentamiento a 56° durante 30 minutos. Por estas propiedades es fácilmente aislable de los linfocitos del donante y se congela a temperaturas muy bajas para posteriormente poder descongelarlos y utilizarlos.

La modificación es semejante a la obtenida con linfocitos vivos sin despertar fenómenos de rechazo puesto que no es una inmunoglobulina y no se comporta como un clásico anticuerpo. No es inmunogénico pues en individuos sanos no induce la producción de anticuerpos y en individuos con un déficit de la inmunidad celular activa sus linfocitos.

Por lo tanto el factor de transferencia podía utilizarse en el tratamiento de todas las enfermedades en que existe un trastorno primario o secundario de la inmunidad celular. Se ha utilizado para tratar la agammaglobulinemia, sarcoide de Boeck, enfermedad de Hodgkin, tumores malignos, candidiasis generalizada, etc.

En 1968 Lawrence sugirió entre las aplicaciones teóricas del factor de transferencia la del tratamiento de la lepra lepromatosa.

Mitta y colaboradores y Bullock y colaboradores lo utilizaron en la terapéutica de la lepra lepromatosa. Los resultados obtenidos demostraron que el factor de transferencia modificaba la respuesta inmunológica de base celular y que la modificación obtenida era similar que la que se conseguía con el tratamiento de linfocitos vivos.

-Levamisol.

Utilizado por Martínez en 1976, es una molécula que parece tener propiedades inmunorreguladoras cuando hay defectos en los linfocitos T o en la fagocitosis con una mejoría clínica.

Utilizado también por Gatti y Cartaza en 1978 en Argentina. La administraron a 9 convivientes sanos de pacientes lepromatosos con reacción negativa a la lepromina.

Administraron 3 comprimidos de 150 mg durante 3 días. Se descansaba 15 días y luego nuevamente 3 comprimidos diarios. No obtuvieron ninguna conclusión pero obtuvieron en 2 de los convivientes reacción positiva a la lepromina.

Itamar Santos utilizó el tetramisol cuyo isómero levógiro es el levamisol. Lo utilizaron en dosis de 160 mg por día en dos tomas de 80 mg cada una en tres grupos de pacientes. Unos vírgenes de tratamiento, otros bacteriológicamente negativos y curados clínicamente, y otros resistentes a las sulfonas. En los dos primeros se obtuvo una respuesta al Mitsuda del 70%. En individuos sanos se obtuvo un viraje a lepromina positivo de un 60%.

Cómo efectos secundarios se observaron síntomas gastrointestinales, excitación nerviosa, insomnio, trombocitopenia reversible, erupciones cutáneas. En experiencias con animales podía presentar un efecto inmunodepresor dosis dependiente. Para evaluar los resultados (especialmente en enfermos) deben pasar por lo menos dos años.(1)

La utilización de levamisol y zinc con la dapsona demostró reducir considerablemente la incidencia y la severidad de las reacciones. Se supone que actúan como potenciadores de la respuesta inmune celular, pero su mecanismo de acción no está totalmente claro.(4)

-Toxoide diftérico.

Gatti y Cartama en un artículo suyo del año 1978 describen cómo se utilizaba.

Se administraba en inyecciones cada 2 semanas de hasta 3 ml de toxoide Standard durante 7 a 10 meses y se observó cierta mejora aparente en los lepromatosos, resultados que no pudieron ser confirmados y además se observaron casos de aparición de E.N.L y de neuritis.(1)

En **Fontilles** lo utilizó Jaquetti en 1942 durante su estancia en Fontilles para las leproreacciones. Los pacientes relataron mejoría en sus dolores neurálgicos, pero no influyó sobre las lesiones cutáneas, la fiebre, ni la carga bacteriológica.

Luego Contreras la utilizó y no detectó ninguna mejoría en las leproreacciones, ni tampoco en las lesiones lepromatosas ni en las infiltraciones de tipo tuberculoide. Aunque sí que constató mejoría en las baciloscopias de dos casos y en las neuritis con reducción del engrosamiento cubital. También mejoraba la tensión, el estado general, apetito y aumentaba el peso de los enfermos.

- Leucocitos alógenicos.

En el artículo publicado en la revista Fontilles por Gatti y Cartaza en 1978 se revisa la utilización de los leucocitos. (1).

Paradisi y col encontraron que la reactividad de Fernández se transfirió en 4 de los 13 pacientes lepromatosos con una única inyección de leucocitos alógenos de donantes sensibilizados.

Lim notó mejoría clínica y bacteriológica en los tres pacientes lepromatosos.

-Timopentina (timopoyetina)

Hormona polipeptídica aislable a partir de extractos de timo. Es producida por las células epiteliales y produce la diferenciación de las células primitivas linfoides a linfocitos T. Existen dos tipos I y II funcionalmente equivalentes.

En lepra lepromatosa existe una disminución de células T facilitadoras circulantes y esto es más pronunciado en las lesiones cutáneas. Entonces se pensó en utilizar en pacientes resistentes a la quimioterapia esta hormona como inmunomoduladora.

En 1987 se publicó un ensayo de los Dres. Castells, Terencio, Ramírez y otros sobre el tratamiento con timopentina en pacientes con lepra lepromatosa resistentes a la sulfona.

Se realizó en 8 pacientes que llevaban tiempo con la enfermedad (5-40 años) y se habían hecho resistentes a la quimioterapia combinada. Fueron tratados con timopentina, 50 mg, 3 veces por semana y durante 5 semanas. Después con dapsona combinada con clofazimina durante 5 meses.

Durante el ensayo se detectó un aumento de células formadoras de rosetas con una mejoría del índice bacteriológico en el moco nasal.

No observaron mejoría en las lesiones cutáneas, pero creyeron que la mejora bacteriológica a largo plazo influiría positivamente en las lesiones.

Concluyeron que el tratamiento con timopentina podría ser utilizado en el caso de lepra lepromatosa resistentes a la quimioterapia. No se llegó a su uso práctico. (5)

-Citoquinas.

Tratamientos inmunológicos locales en los enfermos LL con inyección de citocinas entre ellas el INF gama y el IL-2, observando aumento de monocitos y linfocitos CD4, destrucción de los macrófagos infectados y disminución de la carga bacilar.(6)

Otra citoquina utilizada fue el GM-CSF, apreciando con su uso un aumento de los queratocitos y células de Langerhans y cicatrización de las úlceras sin acción sobre la carga bacilar.(6)

LAK, (estudiada por Chipunclar en 1997) célula killer activada con linfocinas que podían ser útiles como tratamiento inmunoterápico al generar IL2 y estimular linfocitos de sangre periférica.(6)

-Interferón alfa LB (utilizada por Ganapati en 1997), en inyección local con rápido aclaración bacilar, aumento de la concentración de H₂O₂, pobre absorción cutánea y muscular a dosis de 3 millones de unidades dos veces a la semana durante seis semanas.(6)

-ImiDs(drogas inmunomoduladoras) y SelCIDs(drogas inhibidoras de citocinas selectivas). Son drogas derivadas de la talidomida sin sus efectos secundarios.(4)

No se ha extendido su utilización porque son poco prácticas, debido a que se tienen que utilizar bajo control hospitalario por los efectos secundarios y porque tienen un alto coste.

Se realizaron ensayos no controlados y no se han llegado a utilizar ni por la OMS, ni por la Agencia Americana (FDA) y ni por la Agencia Europea del Medicamento.

2.- Vacunas.

A pesar de los buenos resultados de la poliquimioterapia con la que ha aumentado el número de países que han conseguido alcanzar la meta de eliminación de la OMS (menos de un caso por 10.000) al final del año 2000, aún se registraron en ese año 719.930 casos.(7)

Muchos expertos opinan que una disminución significativa de la incidencia anual sólo se conseguirá con una vacuna eficaz, ya que hasta que se diagnostica la enfermedad y se trata al paciente, el enfermo puede haber transmitido y contagiado la enfermedad a más personas.

El primer intento de inmunoprofilaxis contra la lepra data de 1890 con los experimentos de Robert Koch. Éste utilizó su “líquido marrón” para tratar la tuberculosis y pocos meses después utilizó la misma sustancia para el tratamiento de la lepra.

-Las vacunas estudiadas

1ºBCG.

Es el bacilo de Calmette-Guerin y fue el primer preparado efectivo contra la lepra.

Fue utilizada como profilaxis después de que Fernández en 1939 encontrara la conversión del Mitsuda negativo en positivo en 123 niños sanos. A partir de 1960 se realizaron experiencias en gran escala con distintos resultados. Se obtuvo en Uganda una protección del 80%, en Birmania un 20%, Nueva Guinea un 46%, en India un 28%. Estas diferencias se atribuyeron a variaciones regionales del bacilo de Hansen, diferencias de las cepas de B.C.G o a diferencias genéticas en las poblaciones estudiadas. Entonces no se podía juzgar su eficacia.(2)

Se ha demostrado su capacidad para estimular una respuesta inmunológica protectora en humanos en algunos ensayos clínicos, pero no es apropiado utilizarla a toda la población por el gran número de afectados con HIV, ya que podría provocar la enfermedad en ellos al ser una vacuna atenuada pero activa.

En América sí que se ha vacunado en masa pero en África por la gran cantidad de afectados de HIV no se ha utilizado tanto.

2ºBCG y M.Leprae inactivado (2,7)

Una vez que se pudo infectar experimentalmente armadillos de nueve bandas y obtener cantidades significativas de bacilos de M.Leprae, el Grupo de Estudios Científicos sobre Inmunología de la lepra (IMMLEP), del Programa Especial para Investigación y Formación de la OMS en 1975 inició ensayos en ratones y cobayas con el preparado de M.leprae inactivado por calor. Se comprobó que provocaba respuestas

inmunológicas de tipo hipersensibilidad retardada y protegía a los armadillos contra la infección experimental con el bacilo.

Convit y colaboradores en Venezuela en 1985 desarrollaron una vacuna con 0,1 mg de B.C.G y Bacilo de Hansen 6×10^8 en inyección. Demostraron que la combinación de BCG y M. Leprae inactivado aumentaba la respuesta inmunológica en enfermos de tipo lepromatoso y borderline. Observaron en individuos no reactivos un granuloma inmune con eliminación de las dos micobacterias. En enfermos, obtuvieron un 25% de Mitsuda positivos en LL activos, un 35% en LL inactivos, un 65% en BL activos, 60% en BL inactivos y un 97% en Lepra indeterminada con Mitsuda negativo.

El primer ensayo clínico del IMMLEP en campo fue en Venezuela empleando sólo BCG y la combinación M. leprae inactivado más BCG y compararon su eficacia en un grupo de 30.000 contactos con elevado riesgo. Éste ensayo se realizó entre 1983 y 1991. La protección global frente a la lepra fue del 50% en ambos grupos (56% con BCG y 54% BCG+ M.leprae). La conclusión fue que con la adición del M.leprae inactivado no aumentaba la protección global frente a la lepra. Sí que se observaba con las vacunaciones repetidas de BCG un incremento de protección, pero no era viable por las dificultades operativas y la pobre relación coste/ efectividad.

Se estaba evaluando su utilidad como inmunoprofilaxis en Malawi, Shangai, y Paris y se necesitarían por lo menos 10 años en conocer si era una profilaxis eficaz. En Malawi en 1986 se administró a 120.000 personas dos tipos de vacunas BCG y BCG más M.leprae inactivado. La protección fue del 49% con ambas vacunas. Con dos dosis de BCG se redujo la incidencia de la lepra en un 75%, pero no protegía frente a la tuberculosis, aunque era la misma vacuna utilizada en el Reino Unido y allí confería una inmunidad de un 80% contra la tuberculosis. Ésto se atribuyó a la existencia de diferencias genéticas en individuos de raza negra.(2)

3° Mycobacterium w. Una micobacteria de crecimiento rápido, no patógena y obtenida en el Instituto Nacional de Inmunología de Nueva Delhi (India), en 1986 en dos hospitales de Delhi con resultados poco notables.(8)

4° Bacilo ICRC.

Micobacteria cultivable que induce una conversión lepromínica en un 60-95 % de lepromatosos y sanos Mitsuda negativos. Se inicia su estudio en 1987 y fue empleada por el Cancer Research Institute de Mumbai (India).(2)

Exhibe reactividad cruzada con M.Leprae con referencia tanto a los antígenos celulares B y T y esto constituyó el fundamento de su utilización en la preparación.(9)

Buenos resultados, pero sólo se ha usado en la India. Está pendiente de su validación por la OMS para que se pueda utilizar a nivel mundial.

5° M.Vaccae.(2,10,11,12)

Con estructura antigénica similar al M.leprae y ensayada en el sanatorio de Fontilles.

El ensayo realizado en **Fontilles** fue publicado en la revista de Leprología en el núm 3 con fecha de Septiembre de 1985. (10) La publicación la hicieron J.L.Stanford, Pedro Torres y J. Terencio de las Aguas. Stanford pertenecía a la Universidad de Medicina de Londres. Pedro Torres es el farmacéutico actual del sanatorio. Se escribieron las primeras impresiones al año del experimento.

El objetivo de la inmunoterapia es convertir la respuesta inmunológica anormal de la enfermedad en un estado de inmunidad protectora. En aquella época se utilizaba la dapsona indefinidamente en el paciente, previniendo así las recaídas causadas por la

presencia de los bacilos persistentes que no eran susceptibles al tratamiento y que tampoco el sistema inmunológico podía destruirlos. Por eso creían que si estimulaban el sistema inmunológico podrían eliminar esos bacilos resistentes y al mismo tiempo acortarían la duración del tratamiento consiguiendo una total curación eliminando por completo la infección.

Eligieron el *M. vaccae* que presenta muchos antígenos micobacteriales comunes a todo el género y comparte algunos específicos del *M. Leprae*.

Su obtención, aislamiento y purificación es muy económica, algo muy importante para conseguir una vacuna con una buena relación coste/efectividad.

Se administró el agente inmunoterapéutico mediante inyección intradérmica en grupos reducidos de voluntarios sanos para comprobar que en sus sistemas inmunológicos no causaba reacciones adversas frente al mismo. La dosis que se utilizó fue de 10^7 .

La dosis máxima aceptable se determinó mediante ensayos con inyección de 10^7 y 10^9 *M. vaccae* inactivados en pacientes lepromatosos bacteriológicamente negativos y bajo tratamiento, con un intervalo entre dosis de un año.

Dosis de 10^8 y 10^9 , *M. vaccae*, con intervalos de un año fueron probados en pacientes bacteriológicamente positivos.

Ninguna de estas dosis produjo reacción local pero en la mayoría se presentaba una respuesta tipo BCG acelerada con producción de una pequeña cicatriz.

Para el límite de aceptación se tomó como parámetro el equivalente de una vacunación con BCG en una persona sana tuberculina negativa, que deja una cicatriz de menos de 5 mm. de diámetro un año después. La dosis 10^9 *M. vaccae* cumplió los requisitos de no producir reacciones adversas y estimula la conversión de la leprominorreacción de negativo a positivo, en alrededor del 70 % de los pacientes. En el 30% restante no se produjo esa respuesta probablemente por fallos en el reconocimiento inmunológico.

Se evaluó también posteriormente los efectos de la adición de una décima parte de tuberculina a la suspensión de *M. vaccae* para mejora del reconocimiento inmunológico.

Para la evaluación de su eficacia protectora se utilizaron las pruebas cutáneas, intradérmicas en el que el 75% de los individuos con inmunoterapia presentaron reacciones frente a antígenos solubles de bacilos de lepra un año después de la inyección. No hubieron resultados significativos con los ensayos de linfocitos de sangre periférica y función macrófaga *in vitro* frente a distintos antígenos de *M. Leprae*. También se determinaron los incrementos de anticuerpos específicos con el método ELISA que revelaron cambios interesantes detectables al cabo de un año de haber administrado el preparado.

El protocolo que recomendaron para su uso como posible inmunoterapia era la siguiente: si se diagnosticaba lepra multibacilar se debía iniciar la poliquimioterapia enseguida con la rifampicina diaria el primer mes. Si el paciente no estaba en período reaccional la inyección inmunoterapéutica se podía administrar al final del primer mes y la quimioterapia quedaba reducida a dosis de mantenimiento hasta que se demostrara la eficacia de la inmunoterapia. Entonces en teoría se podía cesar la medicación quizás después de los 3 meses y el paciente debía ser observado durante 5 años.

Después de la administración no debían presentarse reacciones graves y el índice bacterial debía disminuir rápidamente a cero. Las biopsias debían presentar cambios histopatológicos y varias pruebas de función inmunológica, debían retornar a valores normales junto a la mejoría neurológica que debía ser lo más completa posible.

Mediante la aplicación de reacciones intradérmicas múltiples, incluyendo el nuevo reactivo soluble obtenido a partir de armadillos experimentalmente afectados de lepra, se obtuvo un sistema para determinar la dosis terapéutica más efectiva del *M.vaccae* y su efecto inmunológico en pacientes lepromatosos ya tratados y bacteriológicamente negativos durante muchos años.

Stanford en una publicación en la revista de Leprología en septiembre de 1987 relata los resultados de Fontilles. Para él la erradicación de la lepra en España era necesaria a partir de la poliquimioterapia, la vacunación y la inmunoterapia. También era importante la búsqueda de nuevos pacientes y el seguimiento de convivientes. Los contactos sin síntomas de enfermedad serían vacunados y también todos los pacientes tratados con combinación farmacológica. Los pacientes con enfermedad multibacilar también recibirían una inyección inmunoterapéutica y así se evitaría las recaídas hasta en los pacientes que no se adhieran al cumplimiento terapéutico. Esta combinación según él reduciría la exposición de personas sanas a dosis infectivas de *M.leprae* y se disminuiría la endemia de la enfermedad. También con el desarrollo socio-económico se reduciría el contacto excesivo con micobacterias medioambientales, que pueden ser responsables de la susceptibilidad a la infección.(12)

Según el Dr. Terencio el futuro de la profilaxis estaba en las vacunas de segunda generación mediante técnicas de Biología Molecular y técnicas de recombinación genética y empleo de anticuerpos monoclonales basándose en la identificación de los antígenos proteicos del bacilo de Hansen, la proteína 70kd y la 18 kd y de sus epitopes inmunodominantes.

Terencio abogaba por la necesidad de una vacuna eficaz para su erradicación y una terapia paralela a la poliquimioterapia que restituyera el déficit de la inmunidad celular, pero que de momento, las únicas armas disponibles entonces para erradicar la lepra eran el diagnóstico precoz, la educación sanitaria y la multiterapia farmacológica. El diagnóstico precoz conseguía evitar posibles secuelas y evitar el contagio de los contactos de los enfermos eliminando los mecanismos de transmisión. También era partidario de vigilar periódicamente a los contactos de forma regular y durante años. (2)

Después de los ensayos en Fontilles se realizaron otros en Middlessex Hospital y el University Collage de Londres en el que descubrieron los mecanismos de acción tanto bacteriológicos como inmunológicos del *M.vaccae*.

Se realizaron ensayos en el campo de la tuberculosis y estudios en el Reino Unido, Líbano, Gambia, Rumanía y Vietnam.

Posteriormente en Argentina se determinó que la dosis óptima era de 3 dosis en total, una por mes.

Otros ensayos en Irán y Vietnam confirmaron su utilidad en el tratamiento de la tuberculosis multiresistentes(MDRTB).

Actualmente, se está ensayando la administración de dosis orales de *M.vaccae* con la multiterapia a los pacientes tuberculosos. También se está evaluando su utilización en otros campos distintos de la lepra y la tuberculosis, en enfermedades no micobacterianas, como asma, psoriasis, artritis reumatoide y cáncer. Su utilización en estas enfermedades se basa en que todas presentan un tipo de defecto inmunológico común que con el *M.vaccae* se pretende corregir.

En Tanzania se realizó un ensayo aleatorio y controlado mediante placebo en el que se administró a 2000 adultos tuberculina negativos HIV seropositivos. Recibieron 5 dosis inyectadas de *M.vaccae* inactivado o placebo con suero salino y se controlaron

durante un año. Los resultados revelan una importante disminución en los casos por tuberculosis en los que recibieron el *M. vaccae*. **(11)**

Todas las sustancias anteriores (BCG, BCG+ *M. leprae* inactivado, *M. w* y *M. vaccae*) consiguen conversiones lepromina positivos en al menos el 50% de pacientes multibacilares y en contactos de alto riesgo anteriormente lepromina negativos.

Con estos resultados el Consejo para la Investigación Médica de la India realizó un ensayo de campo que comparaba las dos vacunas indias (*M. w* e ICRC) y los dos preparados de la OMS (BCG y BCG con *M. leprae* inactivado). Se hizo con un grupo placebo en un ensayo controlado a doble ciego y aleatorio en Chennai, al sur de la India, en enero de 1991. Los resultados se hicieron públicos en el año 1998. No hubieron efectos adversos después de las vacunaciones que obligaran a suspender o detener el estudio. La incidencia de la zona no era muy elevada para verificar la eficacia protectora de los candidatos a vacunas contra las formas progresivas y grave de la lepra (lepra lepromatosa), pero sí fue posible evaluar la eficacia protectora total para cada preparado candidato.

Tabla 21.- Eficacia protectora total de las vacunas.

Preparado	Eficacia protectora total
ICRC	65,5%
BCG + <i>M. leprae</i> inactivado	64%
BCG	34,1%
<i>Mycobacterium w</i>	25,7%

Se observa que con la ICRC y los dos preparados de la OMS se consiguen niveles de protección aceptables y que son merecedoras de más estudios.

La OMS afirma que la situación actual de la lepra como problema de salud está controlada, y si a esto añadimos el inconveniente de emplear vacunas vivas atenuadas tipo BCG en individuos HIV afectados, ha provocado que no se realicen más estudios inmunoprolácticos controlados a gran escala con estos preparados. **(13)**

En Vietnam se realizó un ensayo con diferentes vacunas, *M. vaccae* sólo, BCG sólo y BCG más *M. vaccae*. El ensayo fue en 432 individuos. En el grupo de niños vacunados se detectaron casos en un % menor que el grupo de niños que no fue vacunado. La protección es mayor con una segunda administración. No hubieron diferencias significativas en la protección entre las tres vacunas, BCG un 58%, *M. vaccae* un 55% y BCG + *M. vaccae* un 66%. La combinación de *M. vaccae* y BCG no confiere una protección mayor que ambos preparados por separado.

Se ha propuesto otra vacuna con *M. habana* en base a la protección en ratones y la inducción de leprominoreacciones en monos. Se detectó en los casos con lepra lepromatosa un viraje del 100% y en los contactos con reacción a la lepromina negativa se produjo un viraje en el 100% del total.

Actualmente la BCG es la mejor vacuna para la prevención de la lepra. Aunque algunos estudios indican que la revacunación aumenta la protección y administrar una segunda dosis BCG se lleva a cabo en algunos países, la eficacia de este protocolo es discutido y no está justificado. **(14)**

6° Vacunas de segunda generación.

Algunas de las vacunas inactivadas son ineficaces quizás porque no contienen suficiente antígeno o porque presentan antígenos de actividad inmunosupresora, y por eso, se tiende a desarrollar vacunas con un número reducido de antígenos proteicos específicos obtenidos del estudio del genoma del agente infeccioso.

Se ha secuenciado el genoma de *M. Leprae* y esto posibilita el empleo de las últimas tecnologías en el campo de la Biología Molecular para desarrollar una vacuna con antígenos seleccionados.

El desarrollo de nuevas vacunas se encuentra con dificultades como:

-El tiempo necesario para obtenerla, ya que ensayarla y evaluarla se estima en al menos 10-15 años.

-Algunos expertos creen que con la poliquimioterapia actual y con una quimioprofilaxis efectiva para los contactos en alto riesgo se podría conseguir la eliminación de la enfermedad sin necesidad de la búsqueda de una vacuna.

-Es complicado evaluar la eficacia y seguridad por la baja incidencia que se presenta y gran número de individuos que implicaría el ensayo.

-El alto coste de producción, ya que en zonas endémicas habría que vacunar a toda la población y durante un periodo estimado de 20 años.

La American Leprosy Mission (ALM), The Infection Disease Research Institute (IDRI) en colaboración con una compañía biotecnológica Corixa propusieron una estrategia para el desarrollo de una vacuna contra la lepra aprovechando su experiencia con una vacuna desarrollada para la tuberculosis que estaba en fase de experimentación clínica en Brasil. Para el diseño de la vacuna es necesario identificar los antígenos apropiados; emplear adyuvantes que aumenten la inmunidad celular e humoral (el Lípido A monofosforil (MPL) , otros que también aumentan su actividad y su estabilidad frente a degradaciones enzimáticas como los fosfatos aminoalquil glucosamidas (AGP)); y determinar qué forma de administración es la más adecuada.

Se busca un preparado antigénico con solamente los antígenos que confieran inmunidad protectora, eliminando los que inducen respuestas supresoras que inhiben la sensibilización de los linfocitos T. En cuanto a la forma de administración se pueden emplear inyecciones intramusculares de ADN puro acoplado a un promotor adecuado que puede conferir al individuo inmunidad humoral y celular. Otra posibilidad es introducir el gen en un vector, inyectarlo y dejarlo que se replique y se exprese con lo que produciría grandes cantidades in situ. También encapsular los antígenos en microesferas, emplear adyuvantes moleculares.

Pedro Torres en su artículo publicado en la revista de leprología de una vacuna para la lepra en el 2003, dice que un planteamiento práctico y efectivo para una vacuna sería combinar los antígenos obtenidos y seleccionados del *M. Leprae* con los ensayados actualmente para la tuberculosis, así tendríamos una inmunización del huésped frente a las dos enfermedades. La duración de este proyecto se estimaba en 4 años para la obtención de los antígenos que constituiría la base de la vacuna junto al adyuvante más efectivo y un periodo de 2 años más para los ensayos clínicos de eficacia y seguridad en humanos. **(13)**

IDRI investiga antígenos de *M. Leprae* que provoquen una respuesta inmunológica de las células T. Éstas provocan la producción de IG gama. En los estudios iniciales utilizaron células mononucleares de sangre periférica de enfermos y después sangre entera (WBA) que resulta más práctico en las condiciones de campo. Se generó respuesta de células T en muestras de sangre (WBA) de individuos procedentes de Goania, Brasil dando valores de IFgama $>0,5IU/ml$, demostrando que las antígenos (ML0276, ML0840, ML1623, ML2044 y 46f) eran clasificados como inmunogénicos y específicos de lepra. Fueron reconocidos en más del 60% de enfermos paucibacilares procedentes de Brasil. También fueron reconocidas en una proporción significativa por contactos de enfermos multibacilares. Pero tuvo poca respuesta en enfermos con tuberculosis o en grupos control en zonas de alta endemia. Sus resultados indican que tienen antígenos candidatos que pueden ser útiles en el diagnóstico serológico de la lepra o su empleo en vacunas. **(15)**

En enero del 2011 se reunieron en Seattle IDRI, y consejeros de ALM.

Malcolm Duthie perteneciente a IDRI habló del fracaso con las series de tests en la almohadilla plantar del ratón con los distintos antígenos seleccionados que les había hecho perder un año. El test mostraba efecto protector en las seis proteínas individuales que se incluían en tres vacunas. En la VAC2 y VAC3, tuvieron buenos resultados en la almohadilla plantar del ratón, pero la VAC1 no mostró protección en este animal. Ahora necesitaban repetir esos test en un laboratorio diferente.

Concluyeron que su máxima prioridad para este año era volver a comprobar las seis proteínas que mostraban protección y están como combinaciones en las vacunas VAC2 y VAC3. También querían evaluar la reactividad de estas proteínas con la sangre del enfermo de forma *in vitro*.

La segunda prioridad era la de testar la vacuna ID93 en ratones. Ésta es otra vacuna que entraba en fase 1 de ensayos. Es una vacuna para la tuberculosis, su utilidad en lepra es baja porque los antígenos utilizados presentan poca homología con los epítopes inmunodominantes de los antígenos de lepra y por tanto su reconocimiento por parte del sistema inmunológico de los afectados por lepra y de sus contactos es deficiente.

De momento no tienen aún los componentes óptimos para una vacuna y esperan resultados de los nuevos estudios en la almohadilla plantar del ratón. **(16)**

La vacuna ideal sería la que indujera una respuesta intensa y duradera de las células T frente a el *M. Leprae*, con ello se conseguiría prevenir la enfermedad y reducir su transmisión.

El paso de ensayos preclínicos en animales a ensayos clínicos en humanos representa una barrera para todas las vacunas. Los armadillos pueden ser experimentalmente infectados con *M. Leprae* desarrollando la enfermedad de una forma similar que en humanos. Se reproduce el daño neural que se produce en los enfermos de lepra a diferencia de la infección en la almohadilla plantar que no lo hace. Es un adecuado modelo para evaluar vacunas.

Investigadores de IDRI han reducido el tiempo para evaluar tratamientos inoculando el *M. Leprae* en la oreja y usar la lectura del nódulo linfático.

Han determinado que después de la infección hay una infiltración progresiva de células T en el lugar de la infección. Esto no ocurre si están en tratamiento con rifampicina.

Recomiendan una alternativa al régimen de poliquimioterapia que incluye una vacuna terapéutica o terapia inmunológica en paralelo con antibióticos. La vacuna se recomendaría en contactos.

Se creen que una de las posibles complicaciones sería que induciría leprorreacciones.

Sugieren que una vacunación de individuos no infectados, individuos con infección subclínica e incluso pacientes con IB bajo podrían ser seguras y adecuadas.

En enfermos multibacilares con alto IB se consideraría mejor una terapia combinada de inmunoterapia y poliquimioterapia, reduciéndose así el riesgo de producir reacciones de tipo 2.

Hay diferentes estudios que indican que incluso en los enfermos con IB elevado se les podría inducir respuesta celular sin al mismo tiempo provocar empeoramiento de su enfermedad. **(14)**

Infectious Disease Research Institute (IDRI) y American Leprosy Missions (ALM) a parte de la búsqueda de una vacuna también investigan sobre nuevos test de diagnóstico que puedan identificar a pacientes enfermos y asintomáticos.

Su estrategia se basa:

-Validar e implantar test que puedan identificar pacientes enfermos y asintomáticos (permitiendo la detección previa a la aparición de síntomas clínicos).

-Administrar profilaxis postexposición a individuos asintomáticos y en riesgo.

-Integrar medidas preventivas con test de diagnóstico (permitiendo una intervención eficiente).

Existen actualmente el test de rápido diagnóstico(RDT) basados en la respuesta de anticuerpos frente al PGL-I (glicolípido del M. Leprae), los cuales son muy efectivos en pacientes multibacilares, el Leprsy SD test que también detecta anticuerpos a PGL-I en plasma, el ML flow test para analizar muestras de sangre y suero. Éste último no ha sido implantado en campo, pero sí se ha utilizado como de prueba apoyo y cómo un modo de seguir la evolución del tratamiento sobretodo de los MB ya que su nivel de anticuerpos específicos frente al M.Leprae disminuye a medida que lo hace el índice de carga bacteriológica.

Recomiendan una estrategia combinada con tratamiento farmacológico e inmunización. Proponen una administración de una dosis única de Rifampicina en individuos con riesgo en zonas endémicas. Si se detectara respuesta positiva al LID-I entonces se trataría con un tratamiento de poliquimioterapia completo porque la dosis de Rifampicina sería insuficiente.

Se estima que la quimioprofilaxis provee de una protección de 2 años. Pero con una inmunización efectiva podríamos tener una protección más duradera. Proponen una quimioprofilaxis que presenta un efecto inmediato, pero con una protección corta y a continuación una inmunización para obtener una protección más duradera. Dadas las propiedades antibacterianas de la Rifampicina no se pueden utilizar las dos terapias juntas. La vacunación sería implantada en días y luego el tratamiento con fármacos, permitiendo acortar la quimioterapia en enfermos. **(17).**

6.3.-Resultados de úlceras.



Úlceras Hansenianas

Úlceras neuropáticas(1)

En el enfermo de Hansen existen dos clases de úlceras, las que son de origen neuropático y las que no lo son.

Las úlceras no neuropáticas se clasifican a su vez en específicas e inespecíficas.

Las específicas son las ulceraciones de los lepromas, las ulceraciones que aparecen en las leproreacciones tipo I y tipo II. Las leproreacciones de tipo II, (predominantes en el tipo de paciente de Fontilles, las cuales se presentan en lepromatosos) son vasculitis por depósito de inmunocomplejos y se puede ulcerar algún eritema nudoso, lesiones de tipo eritema polimorfo o alguna lesión.

Las inespecíficas son las úlceras producidas por una éstasis venosa.

Las úlceras no neuropáticas se recuperan con el tratamiento específico.

Las úlceras neuropáticas son rebeldes a las terapias médicas y quirúrgicas. Se presentan en enfermos no diagnosticados precozmente y después de años de enfermedad, y que persisten después de estar inactivos provocando discapacidades, largas permanencias en los hospitales e incluso algunos cánceres.

Se asocian deformidades que muchas veces el tratamiento es quirúrgico para prevenirlas.

Las ulceraciones aparecen fundamentalmente en las formas lepromatosas avanzadas con intensas neuropatías periféricas, pero también en enfermos tuberculoides con muchos años de enfermedad y alteración neural importante e igualmente en los dimorfos sin observarse en la lepra indeterminada, siendo lesiones de carácter crónico.

El M.Leprae afecta al sistema cutáneo, mucosas altas y el sistema nervioso periférico con lo que provocan ulceraciones que pueden obedecer a factores vasculares, inmunológicos y sobre todo neurotrófico.

Las úlceras neuropáticas se clasifican en extraplantares y plantares.

Úlceras extraplantares

La patogenia de las úlceras extra plantares es la misma que las plantares exceptuando el factor de peso. Se originan por la falta de sensibilidad y de trofismo en zonas localizadas sobre salientes óseos, por traumatismos o roces repetidos por actividades cotidianas, seguidos o no de infecciones posteriores.

Se llaman también mal perforante añadiendo la localización de la úlcera, mal perforante dorsal de pie, de las manos, etc.

Terencio en un artículo suyo sobre ulceraciones en la lepra del año 2001 decía que su localización era preferentemente en piernas, sobre todo en el tercio medio e inferior y también en zonas maleolares y menor en dorso del pie y rodillas. También se presentan en dorso de manos.

En las piernas se pueden presentar tanto en la zona interna como externa. La mayoría de veces son bilaterales y múltiples respetando entre ellas una zona estrecha de piel. Pueden extenderse desde el tercio superior hasta el borde del talón. (2)

Los bordes suelen ser irregulares, atónicos, hipocrómicos, raramente despegados y el fondo presenta gran exudación aunque no haya infección.

En cuanto a la profundidad pueden afectar tendones, músculos e incluso los huesos.



Foto 54 y 55. Úlcera en rodillas y piernas.

En las extremidades superiores pueden presentarse en codos (zona más sujeta a daños de tipo mecánico), dorso de las manos. Muchas veces son secundarios a alguna quemadura por falta de sensibilidad térmica.



Foto 56. Úlcera en codos.

Este tipo de úlceras se presentaban en enfermos avanzados y diagnosticados tardíamente en la etapa de la monoterapia con sulfonas.

Terencio en su artículo sobre úlceras publicado en 2001 dice que en esta etapa de 350 enfermos hospitalizados en **Fontilles** un 40% presentaban ulceraciones tróficas que requería muchas horas diarias de curativos locales y aún algunas de esas lesiones eran motivo de hospitalización en los pocos enfermos todos inactivos que quedaban de aquella época.(2)

Úlceras plantares o mal perforante plantar

Las úlceras plantares o mal perforante plantar están en relación con las deformidades del pie por las alteraciones del nervio ciático poplíteo externo y del tibial posterior, apareciendo sobre todo en los pies equinovaros y pie caído.

Los perforantes plantares son úlceras asociadas a las lesiones neurológicas, junto con traumatismos repetidos, alteraciones vasculares y de la piel, sobre las zonas plantares de mayor presión, como son la base de la primera articulación metatarso-falángica, la zona del antepié, la parte lateral de la planta, sobre todo si existe deformidad en pie equinvaro y sobre el talón.

Son lesiones anestésicas, circulares, calientes, sin signos de infección, normalmente precedidas de hiperqueratosis. Son frecuentes las complicaciones secundarias de los perforantes como sobreinfecciones, osteomielitis, sequestros óseos.

La úlcera se crea después de pasar por tres estadios: primero el de riesgo de úlcera, luego úlcera oculta o etapa de ampolla necrótica y el estadio de úlcera abierta. En la primera etapa se forma una inflamación, luego se necrosa y el contenido seroso-sanguinolento empuja hacia la superficie apareciendo en forma de ampolla. Cuando la ampolla se rompe la zona necrótica queda expuesta y se manifiesta como una úlcera abierta.



Fotos 57 y 58. Formación de úlceras.



Fotos 59 y 60. Fotos de úlceras plantares.

Actualmente se acepta que la etiología de las úlceras plantares es multifactorial. Contribuyen a la recurrencia y cronocidad de este mal perforante plantar la anestesia de la región plantar, la alteración vascular, las parálisis musculares y su repercusión biomecánica y los microtraumas que el pie anestésico no percibe, sobre todo en países con hábito de no llevar calzado. Además este mal perforante plantar está íntimamente relacionado con las lesiones osteoarticulares próximas.

También puede ser debido a otras causas como anomalías y variaciones anatómicas obvias u ocultas, calzado inapropiado, insuficiencia vascular, infecciones fúngicas o bacterianas.

En la experiencia de **Fontilles** las lesiones más frecuentes eran en el antepié con un 63,8%, un 16,5% en el primer dedo, el 12,2% en el talón, el 4% en la parte media y un 3,9% en los restantes dedos y son el resultado de las injurias a un pie con pérdida de sensibilidad, habiendo una correlación entre la localización, la ulceración y el sitio de máxima presión. En los pies planos se producen en la zona donde no está la bóveda plantar, y pueden ser de gran extensión. (2)

A veces la úlcera puede llegar a los huesos y provocar osteomielitis. Se puede dar periosteomielitis por la cercanía de la úlcera al hueso por ejemplo, en la tibia, peroné, metatarsianos y falanges.

Sobre Úlceras Hansenianas existen múltiples trabajos publicados en Fontilles que se encuentran en la biblioteca, y como muestra expongo a continuación uno de ellos.

Los doctores Contreras, Terencio, Oliete, Guillén y Torrent publicaron su experiencia en Fontilles sobre el mal perforante en el año 62.(3)

Perforante dorsal del pie.

Su aspecto morfológico era igual que el de las localizaciones plantares. La articulación más afectada fue la de la primera y segunda falange.

En cuanto a la formación entran a formar parte los mismos factores que en el perforante plantar a excepción del peso corporal. Existe un roce del calzado con la piel y al mismo tiempo la piel se desliza sobre una superficie articular que se encuentra totalmente angulada. La causa principal es la falta de sensibilidad ante el traumatismo y si se añade la flexión paralítica de los dedos a nivel de las articulaciones, se sufre un roce continuo con el calzado.

Se debía corregir las deformidades de los dedos y usar calzado blando que no presione acolchando la zona de éste que va a estar en contacto con el dorso de los dedos, sobre todo en las articulaciones.

El tratamiento de estas lesiones debía iniciarse con el calzado apropiado, el reposo y la cura antibiótica, es insuficiente en la mayoría de los casos e igualmente en las plantares. Existían lesiones avanzadas, invasión de la articulación, secuestro, osteolisis e infección, que implicaban y obligaban el tratamiento quirúrgico. Se empleó en los casos con escasa alteración ósea, la escisión de la úlcera seguida de abertura contralateral y paso de una gasa impregnada de pomada de aureomicina, que se deja como drenante permanente.

Perforante en el dorso de la mano

En las manos en garra aparecen con bastante frecuencia pequeñas ulceraciones a nivel de la primera articulación interfalángica de los dedos de la mano debido a que el enfermo se apoyaba sobre estas zonas que carecían del almohadillado existente en la cara palmar. La formación de éstos era de la misma patogenia que la de los perforantes dorsales en el pie. Primero se trataban las úlceras y luego se utilizaba alguna órtesis para prevenir estas úlceras.

Perforante del codo y de la rodilla

Se observaban con menor frecuencia.

Esta ulceración corresponde a la prominencia que el olécranon determina en la cara dorsal del codo siendo a veces esta apófisis la que mantiene el perforante encontrándose sobre el hueso unas pequeñas exostosis en forma de pico de loro e incluso calcificación del tendón del tríceps en su inserción olecraniana. Otras veces el perforante se desarrolla sobre una zona inflamatoria ocasionada por una bursitis siendo esto generalmente la causa principal de este tipo de perforantes.

Si la úlcera era pequeña y la piel de alrededor estaba en buen estado se hacía una pequeña escisión se reavivaba los bordes y se suturaba. En otras ocasiones se recurría al colgajo de bandera que recubría la úlcera. También se ha llegado a recurrir al injerto tubulado de la región costal que era transplantada a la superficie dorsal del codo.

Perforante de la rodilla

Era menos frecuente que la del codo. Se operó con la técnica de injertos de Davis o también se realizó un injerto pediculado de la vecindad tapizando la zona dadora con otro injerto libre.

Otras lesiones menos frecuentes

-El tarso disociado o también llamada artropatía de Charcot que se puede dar en otras enfermedades con neuropatías como la diabetes y otras neuropatías periféricas.

La Osteoartropatía neuropática se define como una destrucción crónica insidiosa y no infecciosa de huesos y articulaciones que tiene como resultado la aparición de fracturas, subluxaciones y deformidades en la estructura normal del pie.

Se produce por una alteración de la sensibilidad y la parálisis de los músculos intrínsecos y algunos extrínsecos del pie, y por una destrucción de los nervios que inervan la articulación tibio-peroneo-astragalina y las restantes articulaciones del tarso y metatarso. Existe una alteración neurotrófica en los huesos del pie (incluido el astrágalo y calcáneo). Se puede complicar aún más con la aparición de úlceras e infecciones secundarias que puede producir osteomielitis.

El peso del cuerpo sobre un astrágalo afectado produce un desplazamiento del calcáneo y el hundimiento e incluso su fragmentación y colapso de los arcos del pie. Se producen también alteraciones en huesos del metatarso y ulceraciones tróficas a nivel maleolar y plantar.

Las imágenes radiológicas demuestran de la alteración anatómica y osteolítica de las lesiones del tarso y metatarso e incluso de la epífisis de la tibia y peroné que continúan su evolución progresiva e irreversible hacia la reabsorción y desintegración total del tarso, constituyendo la más grave deformidad del pie.(4)



Foto 61. Artropatía de Charcot.

-El Panadizo de Morvan aparecen en los dedos de la mano. Se forma un gran edema, ulceración en su parte distal, otras veces en cara dorsal o ventral de los dedos y con una reabsorción y necrosis de la falange. Pueden influir quemaduras con el cigarrillo y pequeños traumatismos.

-Cánceres. Pueden desarrollar carcinoma escamoso y otro tipo de cánceres cutáneos. Según la experiencia de Terencio se diagnosticaron cáncer cutáneo en 43 pacientes y sólo un caso de ulceración, que afectaba todo el dorso del pie y planta con hiperplasia pseudoepiteliomatosa, que se desarrolló un carcinoma epidermoide.(2)

Tratamiento

Se utilizaron muchas soluciones tópicas o cremas que ahora describiré, pero no era suficiente, se necesitaba de medicación activa.

En la primera etapa se utilizaron distintas soluciones antisépticas como el sulfato de cobre, permanganato potásico, yodo, colorantes, etc, para la limpieza y arrastre de los exudados, aplicando después diversas pomadas, que se van alternando en el mismo enfermo según los resultados.

Entre las pomadas se utilizaron las de aceite de chaulmoogra, las vitaminadas (hígado de bacalao, A y D), las sales de mercurio, y las de sulfamidas que también se utilizaron en polvo.

Para favorecer la granulación, las de nitrato de plata y bálsamo del Perú.

Para modificar los bordes callosos de las úlceras se daban puntos de gálvano o electrocoagulación, lámpara de cuarzo y también inyecciones intradérmicas con etilésteres. Una hermana observó que al pincelar los bordes callosos de úlceras con tintura de yodo y aplicar pomada con sales de mercurio, se consigue el reblandecimiento de dichos bordes, favoreciendo la cicatrización.(5)

En la década de los 50 empleaban tratamiento tópico de las ulceraciones con curas antisépticas con pomadas de penicilina, tirotricina, o cloromicetina, minio, ictiol, óxido amarillo de mercurio. También se utilizó pomadas cicatrizantes como el halibut y rojo escarlata.

También se aplicaba la nieve carbónica para la eliminación de lepromas aislados. Se continuaba utilizando el galvanocauterio y la electrocoagulación de lepromas pequeños.

Con las pomadas de penicilina impura se observaron buenos resultados en los males perforantes, limpiaban muy rápidamente las úlceras, aunque luego necesitaban las pomadas de nitrato de plata y del bálsamo de Perú para granular.

Se emplearon enzimas líticas en pomadas que disminuían el tejido necrótico como el Parkelase y otros geles como el ácido metacresil sulfonmetano.

Si la úlcera era de cierta superficie y profundidad el tratamiento era quirúrgico.

En la última etapa ya se utilizaba antibioterapia oral cuando había una infección sobreañadida y emplearon amoxicilina, ciprofloxacino, metronidazol, josamicina.

También se han seguido utilizando pomadas proteolíticas para producir una limpieza enzimática, pomadas cicatrizantes con vitamina A y pomadas de óxido de zinc.

Se empezaron a utilizar los apósitos coloides con una capa externa de poliuretano y una capa interna con carboximetilcelulosa sólida, pectina y gelatina.

Se realizó un ensayo con el aceite de Tepezcohuité.

Se realizaron en Fontilles injertos cutáneos. En úlceras en las piernas, lo que les dió mejor resultados son pequeños automicroinjertos mediante punch, siendo la piel donante la del muslo. Eran rápidos y fáciles de realizar incluso por el personal sanitario auxiliar. En úlceras plantares también se realizaron injertos libres de piel de la pierna o planta o se han utilizado colgajos pediculados con vasos y nervios con piel.(2)

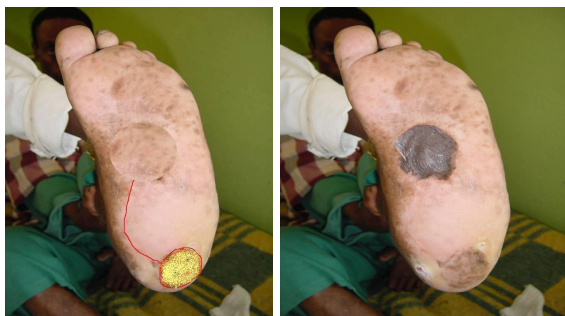


Foto 62 y 63. Injerto cutáneo.

Otros productos ensayados en las úlceras en otros países han sido Ketanserina en Mexico en el año 2000 con buenos resultados, en 1999 Dakar , Grunin y Cartel utilizaron el azúcar molido en úlceras diabética, Wilkinson y Baliña en Argentina utilizaron cámaras hiperbáricas de oxígeno en úlceras vasculares, Bansal y col y Menezes y col. utilizaron fenitoína tópica con la que consiguieron una aceleración del proceso de curación de la úlcera.(2,6,7)

La ILEP ha hecho una guía de aprendizaje llamada “cómo prevenir las discapacidades de la lepra”, para su utilización en países que no tienen recursos y no disponen de productos novedosos y caros para el tratamiento de las úlceras.

Recomiendan agentes que se pueden utilizar y otros que se deben de evitar.

Para la desinfección del piel(antes de recortar tejido con un bisturí) se utiliza el betadine pero sólo en piel intacta. También se puede utilizar el jabón para limpiar la piel, incluso si tienen ampollas, pero sólo cuando éstas están intactas.

En el caso de provocar hemorragia durante el recorte se puede emplear para la primera curación Savlon (gluconato de clorhexidina) o Anaflex (polinoxilina) para disminuir la probabilidad de infección.

En quemaduras es útil la sulfodiazina argéntica.

El peróxido de hidrógeno se emplea para limpiar heridas profundas y sucias durante la cirugía.

La tintura Compuesta de Benjuí (CTB) favorece la cicatrización y se puede utilizar para grietas simples.

Los apósitos de Unna se emplean para las úlceras de las piernas.

Están compuestas:

- 100 g de gelatina en polvo, transparente sin sabor.
- 350 gr. de agua destilada.
- 100 gr de óxido de zinc.
- 400 gr de glicerina.

Mezclar agua y gelatina y dejar reposar unos minutos. Luego mezclar la glicerina y el óxido de zinc. Calentar gelatina (no hervir) y cuando se disuelva añadir la mezcla de óxido.

Tres o cuatro capas de gasa se sumergen en la mezcla y se colocan sobre la herida. La combinación de medicamentos de la Bota Unna, junto a la compresión que ejerce, es útil para acelerar el proceso de cicatrización.

Medicamentos que se deben evitar:

- La violeta de genciana, tintura púrpura muy utilizada, es un antiséptico potente, pero seca demasiado la herida, dañando el tejido nuevo que se forma alrededor.
- La sal es un antiséptico que seca demasiado y daña el tejido nuevo.
- El jabón también es un antiséptico y origina sequedad sobre una herida abierta.

-Recomienda la no utilización de antibióticos tópicos para tratar úlceras por lepra.(8).

Tratamiento actual de úlceras

Para el tratamiento de la herida hay que primero limpiarla, aplicar el tratamiento adecuado, cubrirla y hacer reposo.

Hay que limpiarla bien con agua y jabón eliminando cuidadosamente los cuerpos extraños(ej.arena, grava, astillas) y eliminando cualquier resto de suciedad o tejido muerto. Después hay que enjuagarla bien y secar.

En general no es necesario aplicar medicamentos tópicos. Se puede aplicar antiséptico y si la lesión presenta cierta supuración, para evitar que se adhiera a las gasas, se puede aplicar una pomada antiséptica o utilizar una gasa vaselinada. Se pueden utilizar diferentes productos para estimular la proliferación y epitelización.

Después se cubre la herida y se debe hacer reposo. Esto último es importante porque si se sigue sometiendo a presiones, fricciones u otras agresiones físicas, la cicatrización se retrasa. Si no es posible el reposo se puede evitar el roce con almohadillado con algodón, muletas, bastón, etc. Para evitar que mueva la zona se pueden poner férulas.

Si el perforante plantar tarda en curarse, si es posible se debe realizar una radiografía para ver si la estructura ósea está dañada y si hay algún fragmento óseo que provoque la lesión. Si es así hay que retirarlo quirúrgicamente.

En el caso de úlceras pequeñas y superficiales, a parte de limpiar la úlcera y secar la piel que le rodea, se coloca unas tiras estrechas (3 o 4 cm de ancho) de esparadrapo de óxido de zinc, de manera que cubran toda la úlcera, sobre los bordes de la misma. No retirar el esparadrapo a diario, se deja durante 4 o 7 días hasta que empiece a despegarse. Con el esparadrapo de zinc la úlcera consigue un desbridamiento autolítico y cicatriza por completo en ese ambiente húmedo de 3 a 8 semanas.

Para evitar la movilización se puede aplicar un yeso de contacto total sólido (TCC) que se mantendrá durante dos o tres semanas cambiándose con ésta frecuencia hasta que la epitelización sea completa.(9)



Foto 64. Inmovilización con TCC

Las úlceras plantares reaparecen porque se sigue manteniendo la situación que dió origen a la úlcera como la insensibilidad, la sequedad de la piel, con o sin parálisis de la musculatura intrínseca plantar, y el uso ilimitado y desprotegido de los pies. También el tejido de la cicatriz es denso, quebradizo y puede romperse con facilidad.

Esto se puede evitar con

- la práctica diaria de medidas de auto-cuidado de los pies y la utilización de calzado protector.
- Protegiendo la cicatriz o reemplazando el tejido con el de otro de mejor calidad.

-Mediante medidas quirúrgicas y no quirúrgicas para liberar el área de la cicatriz de cargas excesivas.

Prevención y autocuidado de los pies.

Cualquier pie y/o pierna con pérdida de sensibilidad corre el peligro de presentar perforantes plantares y/o úlceras tróficas.

Por ello es necesario que el paciente realice una inspección diaria de sus pies buscando zonas enrojecidas, inflamadas, hinchadas, pequeños roces o heridas o cualquier otro tipo de alteración en la piel. Si se encontrara alguna alteración debe de descansar el pie hasta que la lesión haya curado. Se utilizan para ello férulas, vendajes especiales, plantillas de material microporoso adaptadas a cada pie o calzado ortopédico.

El calzado debe de cumplir unos requisitos: la plantilla interna debe ser de un material blando que amortigue la presión de la marcha, la suela exterior debe ser dura para evitar el paso de espinas o piedras, el empeine tiene que adaptarse adecuadamente y dejar espacio para los dedos en garra, llevar cordones o cinchas para que se ajuste mejor al pie y que se sujete el talón para evitar que la persona haga un sobreesfuerzo para retener el calzado en la fase de despegue.

El enfermo debe cuidar de forma rutinaria sus pies hidratándolos y lubricándolos adecuadamente. Debe de realizar sus masajes y ejercicios.

Para prevenir la aparición de callosidades y fisuras, que pueden ser precursoras de la aparición de úlceras perforantes plantares, se realizan baños diarios de agua tibia durante 30 minutos. Después se hidrata la piel con aceite, vaselina o cualquier crema hidratante realizando un masaje que favorece la circulación, estimula la musculatura, reduce la rigidez articular y evita las contracturas.(10)

Desarrollo algunos ensayos de estos productos utilizados:

Madribón Roche (11)

El Dr Tarabini experimentó en la colonia del Sanatorio SMOM de Alessandra sul Giuba en Somalia con Madribon Roche, en las úlceras perforantes. Es la 2,4 dimetoxi-6-sulfanilamido-1,3-diazina. Es una sulfamida, la empleó en 50 enfermos con las lesiones más graves. La cantidad que disponía era limitada y sólo pudo utilizarlo durante tres semanas. La posología era de 0,5 g diario con pausas de un día por semana. Los resultados obtenidos fueron bastante buenos. Se obtuvieron un 25% de curaciones y un 50% de grandes mejorías. La acción del Madribon no sólo fue por su acción quimiantibiótica sino también también a otras propiedades farmacológicas. Puede que un tratamiento más prolongado hubiera encontrado mejores resultados.

También Contreras experimentó con el Madribon en Fontilles pero como tratamiento para la lepra. Las primeras observaciones las hacen en Julio de 1960. Hubo mejoría clínica en todos los enfermos, negativizándose en un caso y se mejora

bacteriológicamente los otros dos. La tolerancia fue buena. En las reacciones erisipelatoides en piernas producidas por cocos gram positivos fue muy eficaz.

Parkelase unguento(12)

En el año 1968 se publicó los resultados de la utilización de esta crema. Fue proporcionado por los laboratorios Parke-Davis. Contiene cada tubo de 25 U. de fibrinolisisina y 15000 unidades de desoxirribonucleasa en una base de petrolan.

Esta terapia se fundamentaba en el empleo de enzimas líticas como la fibrinolisisina y la desoxirribonucleasa, que tienen la propiedad de disolver proteínas, fibrina y desoxirribonucleoproteínas que son un claro obstáculo para la reparación tisular.

Realizan desbrindamiento enzimático, disminuyen el tejido necrótico, permitiendo la acción de antibióticos, leucocitos y anticuerpos, lo que conduce a la cicatrización de las ulceraciones. Se usó en 19 enfermos lepromatosos, 10 mujeres y 9 varones, todos ellos presentaban ulceraciones en piernas y pies, en varios de ellos múltiples. La aplicación de la pomada fue de dos veces al día.

El tiempo de tratamiento fue de 18 y 42 días.

La tolerancia fue en general buena, siendo bastante frecuente la aparición de dolor en la ulceración entre los 12- 14 días de tratamiento de escasa intensidad.

Según su experiencia consideraron el preparado eficaz e indicado para las úlceras hansenianas tróficas en las que la existencia de exudados y restos necróticos, dificultan su curación.

Ácido metacresil sulfonmetano en forma de gel (13)

El Dr. Javier Guillén Prats realizó curas en la úlcera perforante plantar con este componente y publicó sus conclusiones en la revista de leprología de Fontilles en 1968.

Su tratamiento fue:

- 1) Por la mañana lavado del pie con agua tibia y jabón.
- 2) Con tijera y pinzas cortaba la piel queratósica circundante a la úlcera.
- 3) Rellenaba toda la profundidad de la úlcera con ácido metacresil sulfonmetano en forma de gel. Adosaba un redondel de caucho sobre la úlcera, aplicando una gasa y la sujetaba con esparadrapo.
- 4) Por la noche, antes de acostarse hacía lo mismo que por la mañana.
- 5) A los pocos días el aspecto del perforante había mejorado notablemente y luego lentamente iba cicatrizando.

Durante este tratamiento el enfermo podía seguir trabajando con normalidad y podía hacerse la cura él mismo. La cicatriz no queda engrosada ni molestaba. La rapidez de cicatrización dependía de como se realizasen las curas y de la precocidad en su iniciación. La mitad de los enfermos respondieron bien a este tratamiento y la otra mitad fueron tratados quirúrgicamente.

Apósitos de hidrocoloides(14)

La velocidad de reepitelización de las úlceras aumenta si se mantiene un ambiente local húmedo con apósitos oclusivos. Los apósitos sintéticos como los hidrocoloides, hidrogeles y las películas crean un ambiente húmedo y facilitan la autólisis.

Se experimentó con estos apósitos. Presentan una capa externa de poliuretano y una capa interna con carboximetilcelulosa sólida, pectina y gelatina. La experiencia

fue buena y sobre todo los encontraron indicados para producir una limpieza de la úlcera antes de realizar un injerto.

Terencio de las Aguas y Jose Ramón Gómez experimentaron con estos apósitos y publicaron en la revista de leprología en el 88 sus resultados. Se trataron 14 enfermos de lepra, 10 hombres y 4 mujeres que presentaban ulceraciones en extremidades inferiores y un hombre y dos mujeres no hansenianos con ulceraciones por vascularitis. Se trataron 26 úlceras y todas eran de larga evolución y rebeldes a tratamientos tópicos y generales e incluso reparadores.

Los apósitos oclusivos hidroactivos están compuestos de hidrocoloides semisintéticos que reaccionan con los exudados de la ulceración, formando un gel blando, favoreciendo la angiogénesis y granulación de la herida, limpian y crean un medio húmedo e impermeable al oxígeno. Esta hipoxia es la que estimula la curación.

La composición del apósito era hidrocoloide, polisobutileno, gelatina y carboximetilcelulosa que produce en la herida un gel de consistencia mullida que se evidencia a través del apósito.

Los apósitos hidroactivos se presentaban con tamaños de 10*10 cm. Y de 20*20 cm. Se limpiaba previamente la herida con suero fisiológico o agua oxigenada diluida.

Se aplicaba directamente sobre la úlcera y el apósito lo ocluía, sobrepasando unos 3 cm. su contorno, se mantenía dos o tres días, evitando que no hubiese fugas de gel por sus bordes. Era normal que el gel formado diera la impresión de ampolla amarillenta y producía olor desagradable. Si había mucha secreción interna se cambiaba el apósito.

Los apósitos son hipoalergénicos y resistían el baño y ducha, aunque se aplicaba un vendaje sobre ellos.

Concluyeron con que la forma y el tamaño de la úlcera cambió debido a la acción sobre el tejido necrótico que desapareció tanto en el fondo como en los bordes de la úlcera, se favoreció el tejido de granulación, se favoreció el inicio de la reepitelización a partir de los bordes de la úlcera, no se infectaron por permanecer ocluida, no se produjeron efectos irritativos, se favoreció la limpieza de la úlcera, se espaciaron las curas a 3 días. Como inconveniente tuvieron la excesiva secreción que en ocasiones producía la propia composición del apósito y el mal olor percibido por 7 pacientes.

La valoración de los resultados fue buena y excelente en todos los casos con evolución hacia la curación o permitiendo para completarla la realización de automicroinjertos. Tolerancia fue muy buena.

El aceite de Tepezcohuité(15)

Con Quintana probaron el Aceite de Tepezcohuité, utilizado desde tiempos remotos por los Indios Mayas en úlceras y otras patologías cutáneas.

El aceite de Tepezcohuité pertenece a la familia de las leguminosas y su nombre científico es *Mimosa Tenuiflora Poir.* Se puede encontrar en Centroamérica, el norte de Sudamérica y en algunas regiones de África, situándose a una altitud sobre el mar entre los 400 y 600 metros.

Es bacteriostática, regeneradora-reparadora y protectora del ácido hialurónico.

La actividad antimicrobiana y antifúngica se debe a la presencia de ciertos taninos derivados del ácido gálico, extraído de su corteza, raíces, flores y hojas.

La actividad regeneradora-reparadora se debe a la presencia de bioflavonoides. Se encuentran el rutósido, el Quercetol, el Rhamnétol y el Esculósido.

Es protectora del ácido hialurónico porque inhibe la actividad de la hialuronidasa, enzima depolimerizante del ácido hialurónico.

Además tiene propiedades antisépticas, analgésicas y cicatrizantes.

En su composición se han encontrado además oligoelementos como el zinc, hierro, magnesio, cobre y manganeso.

Se ensayó en una mujer lepromatosa curada con lesiones residuales tróficas en los miembros superiores e inferiores. Desde hacía cuatro años presentaba lesiones ulcerosas en maleolos externo e interno de la articulación del tobillo izquierdo, que no curaban con los tratamientos habituales, y se extendieron desde éstos a la planta del pie y tercio distal anterior de la pierna. Después de un año presentó otra úlcera en dorso del pie sobre articulaciones metatarsofalángicas del 3° a 5° dedos del pie.

Se empezó a utilizar el polvo de la corteza del Tepezcohuité, pero era demasiado astringente y se cambió por el aceite. Se hacían dos curas diarias.

A los seis meses de tratamiento las úlceras estaban completamente cicatrizadas, apreciándose una piel sonrosada al término del mismo, aunque posteriormente sobre la piel cicatricial del maleolo externo desarrolló una hiperqueratosis.

Hasta entonces no se había encontrado referencia de su uso en úlceras neurotróficas en enfermos con Lepra Lepromatosa.

Concluyen el ensayo dando este aceite como alternativa para la cicatrización de úlceras neurotrófica en enfermos de Lepra, sobre todo en aquellos países donde su uso es común y fácil de obtener.



7.-Aportaciones y experiencias del Sanatorio de Fontilles en la lepra.



Aportaciones y experiencias del Sanatorio de Fontilles en la lepra.
Sobre el objetivo 1 y 2 en cada una de las etapas.

7.1.- Primera etapa.

Antes del descubrimiento de las medicaciones útiles en la lucha contra el M. Leprae responsable de la lepra y dadas las importantes lesiones neurotróficas que provocaba la enfermedad y el rechazo que provocaban los pacientes, se plantea como primer tratamiento el aislamiento. Los enfermos separados de la población en el Sanatorio recibirán cuidados higiénicos y sociales que les permitirá una mejor vida. Se les daba una alimentación adecuada y se les trataba con las medicaciones que disponían en aquel momento.

1.-Es una etapa investigadora y experimental.

-Sin lugar a duda los etilésteres de chaulmoogra fueron la medicación básica y más eficaz de todas las probadas, pero no lo suficiente, pues no logró la curación de los enfermos, sólo detenciones de la enfermedad.

2.-Aislamiento del enfermo.

-Se utiliza como método de prevención y de control de la enfermedad, lo único que se había comprobado eficaz, el aislamiento de los enfermos. Se comprobará cómo se reduce el número de casos nuevos en la Marina Alta.

3.-Diagnóstico cada vez más precoz.

-Se intenta controlar la enfermedad, se diagnostica cada vez antes con lo que el tratamiento se inicia antes, el estado del paciente no está tan deteriorado en el inicio de la enfermedad, con lo que puede soportar mejor el tratamiento intensivo de etilésteres de chaulmoogra, y esto conlleva a un tratamiento más eficaz.

4.-El tratamiento intensivo con etilésteres de chaulmoogra fue la mejor medicación de esta etapa.

-No hay dosis, posología, vía de administración común para todos los enfermos. Depende de su tolerancia y de la aparición de leprorreacciones.

5.- Buenos resultados con sus etilésteres Calancoba nacional.

-Fabricaron sus propios etilésteres de chaulmoogra con la semilla de la Calancoba Welwitschii Gilg que fue perfectamente tolerada por vía muscular y bucal. Tuvieron buenos resultados concediendo altas condicionadas. Los resultados fueron comparables a otros medicamentos de etilésteres.

6.-Aparición de recaídas.

-Después de conseguir curas y dar altas aparecían recaídas.

7.-Tratamiento de leprorreacciones.

-En cuanto las leprorreacciones, lo que mejor les funcionó fue el empleo de analgésicos tipo el piramidón y la vitamina C intravenosa diaria a dosis de 2000 unidades asociada a 3 o 4 gr diarios de sulfutiazoles.

8.-Neuritis.

-En cuanto las neuritis y algias tuvieron muy buenos resultados con las infiltraciones de Novocaína. Otros tratamientos que también consiguieron buenos resultados fueron el empleo de analgésicos como el salicilato sódico, la histamina por vía intradérmica y el gluconato de calcio por vía venosa.

9.- Tratamiento local de lesiones en nariz, boca, faringe.

-Para este tipo de lesiones se realizaba un tratamiento local ya que la medicación específica para la lepra no mejoraba las lesiones.

-Se le inculcaba al enfermo la necesidad de practicar diariamente una buena higiene nasal. Se realizaba la limpieza con agua o con una solución antiséptica. Así se eliminaban las costras sin dificultad.

-Después se pulverizaba con soluciones fluidificadoras y modificadoras. Usaban Creosota de haya 0,5g, clorhidrato de pilocarpina 0,5 gr y glicerina 15 gr.

-Las infiltraciones en la nariz eran cauterizadas con gálvano o electro tantas veces sea preciso hasta su desaparición total.

-Los lepromas e infiltraciones exonasales se trataban con nieve carbónica, profundizando poco y repitiendo la aplicación.

-Se hacía cirugía en caso de necesitarla.

-En úlceras de boca. Algunas curaban espontáneamente y otras se realizaba tratamiento local con nitrato de plata. Se utilizaron también el ácido crómico, el ácido fénico y el radio.

-Para las grietas de los ángulos de la boca y en los labios se empleaba el ácido cianhídrico al 1%. Se repetía la aplicación.

10.-Tratamiento de úlceras.

-Las úlceras tampoco mejoraban con el tratamiento específico de la enfermedad con lo que se utilizaron muchas soluciones y pomadas.

-Se utilizaban muchas soluciones antisépticas para úlceras como sulfato de cobre, permanganato potásico, yodo, colorantes, etc. También pomadas vitaminadas con vitamina A y D, de hígado de bacalao, sulfamidas, penicilina.

-Para favorecer la granulación de la úlcera buenos resultados con nitrato de plata y bálsamo de Perú.

-Para modificar los bordes callosos de las úlceras se daban puntos de gálvano o electrocoagulación, lámpara de cuarzo y también inyecciones intradérmicas con etilésteres. También se vió buenos resultados al pincelar los bordes callosos de úlceras con tintura de yodo favoreciendo la cicatrización.

7.2. Segunda etapa.

1.-Con la aparición de sulfonas se consigue un tratamiento eficaz.

-Con el descubrimiento de la primera droga útil que fue el Promín, utilizada por Faget en 1941 en Carville, se consigue un gran avance en el control de la enfermedad, siendo ensayada en Fontilles en 1946 tras la publicación de los buenos resultados de Faget en 1943.

-Periodo largo de negativización. Etapa en la que existe tratamiento (las sulfonas) con el que se negativizan, pero en un periodo largo, sólo en un 50% lo consiguen antes de los 5 años.

-Promín(1946) sulfona más activa.

-DDS, será la que perdurará en el tiempo, buena actividad, menos leprorreacciones que Promín y Diasone, más económica y de administración oral.

-Para enfermos con alteraciones hepáticas, con edad avanzada, con muchas leprorreacciones y que no tolerasen otras sulfonas, utilizaron el Sulfetrone y el Timosulfón.

-Las sulfonas se van ensayando en Fontilles al poco tiempo de conocer sus resultados en otras partes del mundo.

El Promín se ensaya en 1946 tras conocer los resultados publicados en 1943 por Faget. El Diasone se sintetiza por Raizies en 1943 y en Fontilles se utiliza en 1947. El Sulfetrone lo aplican Wharton y Muir en 1947 y llega a Fontilles en 1948. La DDS por vía oral lo ensaya Lowe en 1947 y en Fontilles en 1950. El Timosulfón lo prueban Zank, Salomón y Basset en 1952 y en Fontilles en 1955.

2.-Se experimentan con nuevas drogas. Se busca reducir el periodo de negativización con el ensayo de nuevos principios activos. Se buscaban nuevas medicaciones que se tolerasen mejor, se intentaba evitar los abandonos, la aparición de sulforesistencias, la aparición de leprorreacciones que conllevarían a más secuelas y nuevas lesiones.

-**Las Tiosemicarbazonas**, empleada por 1º vez por Honenner en 1949 y aquí en 1950. Alternativa a los sulfonas en caso de intolerancia. Presentaban algunas ventajas frente las sulfonas, menos leprorreacciones y menos anemias hemolíticas. Eran menos activas que las sulfonas, pero útiles en caso de intolerancia. Se dejó de utilizar, hubieron recaídas, eran más caras que las sulfonas y se vieron que eran más tóxicas.

-**Las hidrazidas**, 1º ensayo en lepra en Fontilles en 1950, para mejorar el estado general al inicio del tratamiento antes de iniciar tratamiento con sulfonas. Era una alternativa en casos de intolerancias. Menos activas y aparición de resistencia a los 3-4 meses de tratamiento. El primer ensayo en lepra se realiza en Fontilles.

-**El Dipasic**(1956) también era una alternativa en caso de intolerancia a las sulfonas o también para mejorar el estado general al inicio del tratamiento. Aparición de resistencia.

-**La Thiambutosina**, ensayada por 1º vez en 1956 y en Fontilles en 1957, se utilizó como de 2º opción en caso de sulfonorresistencia y en enfermos intolerantes a las sulfonas. Menos activa. Aparición de resistencia.

-**El Madribón**, se empiezan a utilizar las sulfamidas retardadas en 1958 y se ensaya el madribón en Fontilles en 1959, muy eficaz en reacciones erisipelatoides.

- **Con el Leprosan, D-cicloserina y las sulfamidas retardadas** no consiguen negativización bacteriológica en piel. Menos eficaces que sulfonas.

3.-Tratamiento de forma indefinida con sulfona. Se convierte en enfermedad crónica, se daba la DDS de forma indefinida.

4.-Monoterapia de Sulfona, Clofazimina y Rifampicina.

-La monoterapia con **DDS, Rifampicina**(ensayada por 1º vez en ratones por Jadin en 1970 y en Fontilles por 1971), y **Clofazimina**(ensayada por 1º vez por Brown y Hogerzeil en 1962 y en Fontilles en 1968), fueron de los principios activos ensayados los que mejores resultados dieron, aunque éstos dos últimos no redujeron el tiempo de negativización.

- Mejores resultados con monoterapia con **DDS** y con **Clofazimina** que con monoterapia de **Rifampicina**.

-**La Clofazimina**(1968) era inferior en actividad que la DDS, pero se toleraba mejor.

-**La Clofazimina** permitía la continuación del tratamiento por la escasa presencia de leproreacciones con lo que se obtenía mejor pronóstico en cuanto a lesiones viscerales y secuelas.

- **La Clofazimina** fue útil en enfermos con tratamiento con sulfonas que presentaban continuas leproreacciones, con intolerancias y en casos de sulfonorresistencia.

-**La Rifampicina**(1971) en monoterapia descendía rápidamente el índice morfológico, pero era más lenta en conseguir la negativización en piel. Mayor nº de leproreacciones que con monoterapia con DDS y Clofazimina. Mayor nº de leproreacciones utilizada a diferentes dosis que con la poliquimioterapia OMS que se recomendó en 1982. También eran más recurrentes que cuando se utilizó según la poliquimioterapia recomendada por la OMS.

5.-Tratamiento combinado.

-Cerca del final de esta etapa, en los años 70, se dan cuenta de la necesidad de un tratamiento combinado de 2 o tres drogas para que el tratamiento sea más eficaz y para prevenir y tratar los casos con sulfonoresistencias que cada vez son más frecuentes. Empiezan las asociaciones.

-En lepra multibacilar se utilizan las asociaciones: **Rifampicina- Isoprodian (1974), DDS-Clofazimina(1975), Promín-Clofazimina(1979), Rifampicina-Clofazimina (1979), Promín-Rifampicina (1980), Rifampicina-Clofazimina-DDS(1980), Rifampicina-DDS (1981).**

-La mejor asociación **DDS-Clofazimina** disminuía las leproreacciones, con lo que no se interrumpía el tratamiento y prevenía la sulfonoresistencia en lepromatosos. Se mantenía asociación 1 o 2 años para continuar luego con DDS.

-En caso de sulfonorresistencia también utilizaron **Rifampicina-Clofazimina**.

-Las asociaciones **Rifampicina-DDS** y **Rifampicina-Clofazimina** se utilizaron en enfermos multibacilares vírgenes de tratamiento, buscando la rápida destrucción bacilar y previniendo la sulfonoresistencia.

-La asociación **Rifampicina-Isoprodian** dió muchas leproreacciones y resultó hepatotóxica.

-En lepra tuberculoide utilizaron **Rifampicina-DDS**.

6.- Recaídas con sulfonas.

- De 435 enfermos tratados con monoterapia de sulfonas se encontraron recaídas en 33 casos. La mitad fueron recaídas a la forma de borderline lepromatosa. Todos fueron entre los 6 y los 39 años de interrumpir la sulfona.

-Todos los enfermos tuvieron un buen control bacteriológico y se les realizaban análisis de sangre y orina para controlar que no hubieran complicaciones con la medicación.

7.- Leprorreacciones.

-También se trabaja con nuevos medicamentos en el control de las leprorreacciones que tanto ensombrece el pronóstico de la enfermedad, antes del control con corticoides y Talidomida. La Cortisona y la ACTH se emplean por vez primera por Roche y Koff en iritis hansenianas en forma de inyecciones subconjuntivales, y Melson emplea la ACTH en leprorreacciones en 1952. En Fontilles se empleó la cortisona y la ACTH en 1954. La Talidomida fue empleada por Sheskin en Israel en 1965 y en Fontilles en 1966.

-Estos medicamentos con buenos resultados fueron:la Monosemicarbazona del Adenocromo, Dimetilisopropilazuleno, transfusiones de sangre, la Aureomicina, la Urofosfato de Cloroquina, la plasmoterapia con anhidroplasma, la polivinilpirrolidona, los analgésicos(piramidón, la aspirina, fenilbutazona, irpagina, ketoprofeno, fenilbutazonas, indometacina, ácido flufenámico), la vitamina C con sulfatiazoles.

-En caso de dolores localizados la histidina intradérmica funcionaba bien.

-En casos de neuritis la vitamina B12 intramuscular y la B1 intraraquídea , la vitamina D, el preparado Hegama 100, la polivinilpirrolidona (mayor eficacia en los preparados de peso molecular elevado), la Clorpromazina, la Aureomicina, los estiramientos con novocaína, analgésicos, opiáceos, adrenalina.

-El preparado Hegama 100 para hepatitis y anemias.

-La autohemoterapia muy buenos resultados en síntomas reaccionales de los ojos como dolores, fotofobia y lagrimeo.

-Las transfusiones de sangre muy buenos resultados también en las reacciones de tipo erisipelatoide, en anemias, y en accidentes hemorrágicos tipo epistaxis, metrorragias, hemoptisis, hematesis, melenas.

-Las hidrazidas fueron útiles después de la leprorreacción antes de iniciar el tratamiento con sulfonas.

-Se recomendaba también como parte del tratamiento buenas condiciones higiénicas, dieta blanda, administración de un purgante salino, reposo, cura de lesiones, vitaminas, glucosa, metionina, colina, inositol, aminoácidos como protección hepática.

-Cuando aparecieron los corticoides(1954) se dejaron de utilizar los demás, aunque se mantuvo por algún tiempo la Monosemicarbazona del Adenocromo y el Dimetilisopropileno y la plasmoterapia como primera opción, y si no funcionaban o era un caso grave utilizaban los corticoides. Se hacía así para evitar el “status reaccional”.

-De entre los corticoides preferían la Dexametasona que era de mayor actividad y se toleraba mejor.

-Los corticoides se utilizaron en las leprorreacciones, hepatitis, en enfermos con lesión en el riñón disminuyendo la proteinuria y mejoró la diuresis, en orquiepidimitis, iridociclitis.

-Participa Fontilles en un Ensayo de la OMS sobre la Talidomida demostrando su prestigio internacional.

-La Talidomida (1966) fue la medicación más eficaz en las leprorreacciones de tipo II.

-La Talidomida demostró su eficacia en fiebre, lesiones cutáneas, neuritis, iridociclitis, orquiepidimitis.

-La Talidomida fue más lenta en la mejoría de las lesiones cutáneas de las leproreacciones de los enfermos tuberculoideos.

-La Talidomida resultó muy eficaz, con menos efectos secundarios, menos recidivas, no presentaba farmacodependencia, y era menos costosa que los corticoides.

-La Talidomida se asoció al corticoide para poderlo retirar. Obtuvieron buen resultado.

8.-Trabajo experimental con BCG.

Se han realizado múltiples ensayos en el mundo con la BCG en una posible vacuna y Fontilles también realizó su propio ensayo. Ensayaron su efecto sobre la leprominoreacción y sobre las leproreacciones.

-El ensayo con BCG se consiguió cambiar la reacción de Fernandez y la reacción de Mitsuda de negativa a positiva en la mayoría de los enfermos. También se disminuyeron las leproreacciones, pero no se pudo comprobar pues se trataron éstas con otras terapias, como transfusiones sanguíneas, corticoides, aureomicina.

9.-Tratamientos locales de lesiones en nariz, boca, laringe y faringe.

- Para las lesiones de nariz, faringe, laringe y boca se empleaba el tratamiento con sulfonas.

-Se eliminaban las secreciones muco-hemáticas de la nariz con solución salina y pomada de pilocarpina al 5%.

-Se utilizaba también la electrocoagulación.

10.-Tratamientos de lepromas y úlceras.

-Las úlceras neuropáticas se curaban con tratamiento específico.

-Las úlceras neuropáticas son resistentes al tratamiento específico y se emplearon distintos tratamientos locales.

-Para la eliminación de lepromas aislados la nieve carbónica. También si eran lepromas pequeños se seguía utilizando el galvanocauterio y la electrocoagulación.

-En 1968 se emplea el Parkelase ungüento. Contenía enzimas líticas que disminuían el tejido necrótico. Buenos resultados y lo indicaron para úlceras tróficas en las que la existencia de exudados y restos necróticos dificultaban su curación.

-El gel de ácido metacresil sulfonmetano ensayado en 1968 para el tratamiento de úlceras tuvo una buena respuesta en la mitad de enfermos.

-Si la úlcera era de cierta superficie y profundidad el tratamiento era quirúrgico. Si llegaba a alterar el hueso se realizaba una escisión y se dejaba como drenante una gasa impregnada con aureomicina.

-Se realizaron en Fontilles injertos cutáneos.

-En úlceras en las piernas, lo que les dió mejor resultados son pequeños automicroinjertos mediante punch, siendo la piel donante la del muslo. Eran rápidos y fáciles de realizar incluso por el personal sanitario auxiliar. En úlceras plantares también se realizaron injertos libres de piel de la pierna o planta o se han utilizado colgajos pediculados con vasos y nervios con piel.

- Se recomendaba en los perforantes del pie corregir las deformidades, usar calzado blando, proteger la zona, reposo.

-En perforantes de manos tratar la úlcera y utilizar una órtesis para prevenir la reaparición de ésta.

-En perforante de codo si era pequeña se realizaba una pequeña escisión , se reavivaban los bordes y se suturaba. Si era más grande se recurría al colgajo de bandera.

-En perforante de rodilla también se hicieron injertos.



7.3. Tercera etapa.

1.- Poliquimioterapia recomendada por OMS.

-Siguiendo recomendaciones OMS de 1982 Fontilles empieza a utilizarla en 1984 y consigue la negativización de todos los enfermos que llegan. Se prefiere prolongar la duración del tratamiento para asegurarse la negativización y prevenir así las recaídas. Resulta eficaz el tratamiento.

2.- Tratamiento de resistencias o intolerancias.

-En caso de resistencia o intolerancia, Fontilles utiliza los esquemas alternativos recomendados por la OMS con éxito. Se utilizó por ejemplo, Moxifloxacino+ Rifampicina+ Minociclina en toma mensual.

-En Fontilles no se han producido recaídas con la multiterapia recomendada por la OMS.

-Para prevenir sulfonorresistencias, se pasó poliquimioterapia de Paucibacilares recomendada por OMS en 1989 a antiguos enfermos multibacilares negativizados y con monoterapia de dapsona. En 1988 la OMS recomendó en los pacientes multibacilares que llevaban tratamiento con dapsona de forma indefinida poliquimioterapia dos años y que se diera por finalizado el tratamiento.

-Se siguen realizando revisiones a los enfermos cada cuatro meses. Se hace control bacteriológico, análisis de sangre y análisis de orina.

3.- Leprorreacciones.

-Se utilizó para el tratamiento de las leprorreacciones tipo II la Talidomida, la Prednisona y la Clofazimina.

-En las leprorreacciones tipo I se empleó la Prednisona.

- En las leprorreacciones tipo II dependiendo de la intensidad de la reacción se utilizaron unos medicamentos u otros. Si era leve, analgésicos como Ketoprofeno y Fenilbutazona. Si era más intensa la Talidomida. Si presentaba neuritis, iridociclitis, orquiepidimitis, en mujeres en edad fértil, en embarazadas la Prednisona. Si eran muy intensas se asociaba la Clofazimina a dosis de 300 mg/día y se iba descendiendo cada mes 100 mg. En embarazadas también se recomendaba esta asociación.

4.- Inmunoterapia.

- Consiguieron con inmunoterapia con el M.vaccae un viraje de leprorreacción de positivo a negativo en el 70% con el M.vaccae.

- A pesar de tener tratamiento y de los intentos para realizar un diagnóstico precoz es necesario de nuevas medidas adicionales para eliminar la lepra en el mundo. La poliquimioterapia recomendada por la OMS ha sido un éxito, pero parece que aumentan las complicaciones durante su uso. Presentan cada vez más altas tasas de abandono debido a la duración del tratamiento y a posibles efectos adversos de los diferentes fármacos. Las tasas de recaídas por lo general son bajas, pero en algunas zonas como el sur de la India y Filipinas son altas. Se observan que son enfermos con un alto índice bacteriológico, indicando que en estos casos se requeriría una prolongación del tratamiento. También desaparece la eficacia de la poliquimioterapia con la aparición de resistencias a los diferentes fármacos. A veces se suma la resistencia de la dapsona con el incumplimiento de la Clofazimina con lo que conduce a que muchos pacientes tomen la Rifampicina en monoterapia. A veces la resistencia se presenta en varias drogas. También en algunas zonas existe un retraso en el diagnóstico debido al estigma de la enfermedad con lo que se oculta. En otros países donde la lepra es rara no se

diagnostican o son tratados incorrectamente. En la India en un reciente estudio se ha encontrado que existe una inadecuada política de detección de casos nuevos porque antes de iniciar el tratamiento necesita ser validado el diagnóstico por un experto en lepra. Esto conduce a un retraso en el diagnóstico de 1- 8 meses después de su primera visita al centro sanitario.

Hay que considerar que la enfermedad tiene un periodo de latencia muy largo y no se diagnostican los casos hasta que aparecen los primeros síntomas clínicos. Mientras tanto se va propagando la enfermedad. Por eso es necesario de una vacuna para los individuos expuestos a la enfermedad y que corren peligro de sufrirla, con lo que romperíamos la cadena de contagio y la propagación de la enfermedad. Debido a todo lo anterior para la eliminación de la lepra se necesita de una vacuna que proporcione inmunidad en un periodo largo de tiempo.

- Creen que sería útil en enfermos multibacilares el empleo de inmunoterapia asociada a quimioterapia porque reduciría las recaídas y acortaría el régimen de MDT. De hecho se realizó en Fontilles el ensayo con *M.vaccae* y se recomendó una posible inmunoterapia en multibacilares asociada a Rifampicina. Actualmente el equipo de IDRI en una publicación de 2012 propone una estrategia de intervención con el empleo de vacuna y quimioterapia. Se obtendría una protección inmediata y para un periodo corto de tiempo con la quimioterapia y con la inmunización una protección para un periodo más largo de tiempo. Ésta inmunización se implantaría en días y permitiría acortar el periodo de quimioterapia.

5.-Tratamiento de úlceras.

-Se sigue trabajando con los residentes, todos ellos negativizados, en el tratamiento de sus úlceras y su prevención.

-Los tratamientos útiles que se utilizaron fueron: el reposo, la protección de la zona, la utilización de férulas para inmovilizar, el uso de un calzado adecuado, tratamiento con pomadas con enzimas proteolíticas, pomadas antibióticas, el aceite de Tepezcohuité, apósitos hidrocoloides, injertos cutáneos, esparadrapo de zinc, inmovilización del miembro afectado con yeso.

-En esta etapa ya se utilizaba antibioterapia oral cuando había una infección sobreañadida y emplearon amoxicilina, ciprofloxacino, metronidazol, josamicina.

-En cuanto la prevención de úlceras en pies se recomienda realizar una inspección diaria, realizar baños, hidratarse los pies, hacerse masajes y utilizar un calzado adecuado. Todo esto se hace en Fontilles con la ayuda del fisioterapeuta.

7.4.-Objetivos sanitarios de Fontilles

Son los objetivos sanitarios que ha tenido Fontilles en todos sus años de historia. Gracias a estos ha conseguido llegar a su principal meta:” vencer a la lepra.”

1.- Fontilles busca un diagnóstico precoz y un diagnóstico diferencial.

- La existencia de Fontilles ha colaborado en el descenso de nuevos casos no sólo en la Comunidad Valenciana, sino en el resto de España. Los pocos casos que llegan son la mayoría inmigrantes.

-Fontilles a medida que se mejoraban las técnicas de diagnóstico realizaba diagnósticos precoces e instauraba el tratamiento enseguida, con lo que conseguía que la enfermedad no avanzase y se recuperaba antes al enfermo con un menor número de secuelas irreversibles, que le provocarían rechazo de la sociedad e incapacidades.

-Fontilles ha evitado la propagación de la enfermedad gracias al diagnóstico precoz y al empleo de un tratamiento eficaz.

-Fontilles ha solicitado la compra de nuevos test de diagnóstico que posibilitarían aún más el diagnóstico precoz. Son test de la casa Orangelife y son fruto de las investigaciones de IDRI en búsqueda de un test de diagnóstico precoz. Con ellos sería posible la detección de la enfermedad antes de la aparición de los síntomas. Son test sencillos de manejar, se necesita una gota de sangre. Su precio es razonable con lo que son accesibles para muchos organismos relacionados con el control de la lepra y para gobiernos de países con menos recursos. Pueden representar un gran avance en el control de la enfermedad. Se podrían realizar diagnósticos antes de los primeros síntomas, se implantaría un tratamiento precoz con lo que se evitaría la propagación de la enfermedad y el desarrollo de la enfermedad en el infectado.

2.-Prevención en los convivientes de los pacientes.

-Fontilles también hizo una labor de control de los convivientes con lo que se evitaban nuevos casos.

3.-Actualización permanente del tratamiento paliativo y específico.

-A medida que van saliendo nuevos fármacos con buenos resultados Fontilles en poco tiempo experimenta con ellos.

- Fontilles aplica los diferentes esquemas de poliquimioterapia de la OMS, con lo que los pocos pacientes que le llegan terminan con su tratamiento y se curan.

4.-Atención médica y quirúrgica general y especializada.

-Se trataba la enfermedad y las lesiones que provocaba en el paciente. Por eso se necesitaba la ayuda de una atención especializada. Existían especializaciones como oftalmología, otorrinolaringología, odontología, medicina interna, anatomía patológica, se realizaban cirugías. Al deterioro del paciente debido su enfermedad, se suma el deterioro debido a la edad o el debido a presentar otras patologías que necesitan su tratamiento específico. Se ha tratado al enfermo en su conjunto.

5.-Rehabilitación fisioterápica, quirúrgica, médica y laboral.

-La rehabilitación de las lesiones residuales de la enfermedad era importante después de haber conseguido la negativización para reinsertarse en la sociedad. A veces con fisioterapia ha sido suficiente y otras veces ha sido necesaria la cirugía para corregir deformidades y alteraciones motoras que ha dificultado su vida diaria.

6.- Colaboración activa en la reinserción familiar y social.

-El enfermo ha recibido formación en una ocupación para que después de su salida de Fontilles pudiera valerse por sí mismo. Habían talleres de costura, carpintería, albañilería, jardinería.

-También han educado a los familiares de los enfermos de la lepra. Les han informado qué es la lepra, cómo pueden reconocerla, cómo pueden reconocer las leproreacciones, qué medidas profilácticas deben tener, cómo pueden ayudar a su familiar y finalmente dar un mensaje de tranquilidad ya que la lepra tiene tratamiento y se cura.

7.-Divulgación leproológica y actualización bibliográfica mediante la revista Fontilles.

-A través de su revista Fontilles y de su revista de Leprología han dado a conocer a la sociedad qué era la lepra, cuales eran las investigaciones que se realizaban y qué avances científicos y terapéuticos se iban dando.

8.- Docencia leproológica en cursos para médicos y auxiliares.

-En 2013 se realizará el Curso Internacional nº 56 de Leprología para personal sanitario. Éste curso va dirigido a personal paramédico, diplomados en enfermería, fisioterapeutas, trabajadores sociales, misioneros y otros titulados interesados en lepra y en patología dermatológica. También se celebrará el Curso Internacional nº 50 de Leprología para médicos. A lo largo de toda la historia de Fontilles se han formado a muchos médicos y otro personal sanitario que iba a trabajar con enfermos de lepra en España y fuera de ella. Con esta formación se intenta que se diagnostiquen precozmente nuevos casos, que la enfermedad no se propague y que el enfermo se recupere lo antes posible y con menor número de secuelas.

9.-Investigación clínica, bioquímica, bacteriológica, inmunológica y anatomopatológica.

-Fontilles fue Instituto Leprológico Nacional. Se realizaron muchos estudios de investigación.

-Participa en muchos de los Congresos Internacionales de Lepra, en otras reuniones, simposios relacionados con lepra y dermatología.

-Presentan comunicaciones en los congresos sobre terapéutica, inmunología, clasificación, lesiones viscerales y otras investigaciones que habían llevado a cabo.

10.-Colaboración internacional en la lucha contra la lepra.

-Fontilles ha colaborado mucho en la baja incidencia de lepra en España que hay actualmente, sin hablar de todas sus colaboraciones en múltiples proyectos en países de Asia, África y América.

-También como miembro de la ILEP ha coloborado en diferentes proyectos en el mundo.

-Ha colaborado con el grupo de investigación IDRI en la búsqueda de una vacuna contra la lepra.

8.-Discusión.



8.-Discusión de los objetivos

8.1.-Objetivo 1º. Analizar y conocer el trabajo realizado en el Sanatorio relativo al tratamiento específico, de leprorreacciones y de úlceras en sus diferentes etapas cronológicas.

8.1.1.-Etapa primera.

Va desde que Fontilles abrió sus puertas hasta que apareció el primer fármaco eficaz. Estamos hablando desde 1909 hasta el empleo del Promín en 1946.

La lepra en 1878 se declara enfermedad de declaración obligatoria en España.

En la Conferencia Internacional contra la lepra que tuvo lugar en Berlín en 1897 se establece además de declaración obligatoria, el aislamiento y vigilancia de los enfermos. Esto no se cumplió en España. Muchos médicos no conocían la enfermedad, con que les era difícil diagnosticarla. Otras veces sí que se diagnosticaba pero no se declaraba, habían médicos que pensaban que no era contagiosa y que al aislar al paciente lo único que se conseguía era privarles de su libertad.

El aislamiento había funcionado en otros países como Noruega el cual en 1856 era uno de los países más infectados por la lepra con un índice de morbilidad del 2 por mil y en 1930 pasó a tener una morbilidad de 0,2. En todos los congresos Internacionales se recomendaba el método dado por Noruega, el cual había sido demostrado que era la forma más eficaz de luchar contra la lepra.

Ya he comentado en la introducción que la zona de la Marina Alta a finales del siglo XIX tenía una casuística importante. Era una situación muy preocupante. La única medida eficaz para combatir la lepra ante la inexistencia de medicación específica era la de aislar al enfermo de lepra. Gracias a la apertura de Fontilles en la zona de la Marina se descendió progresivamente el número de casos nuevos.

Fontilles se ubicó en un sitio estratégico, pensado especialmente para los enfermos. Estaba resguardado de los vientos del norte con lo que su clima era templado en invierno. Era un terreno fértil donde poder cultivar huerta que les serviría para el autobastecimiento, para ocupación y distracción de los enfermos. También disponían de agua abundante.

Las primeras medidas que se tomaron fueron las medidas higiénicas, de alimentación y ocupacionales. Era necesario una higiene personal e higiene del sanatorio para evitar la propagación de la enfermedad entre sanos y enfermos, y el desarrollo de otras enfermedades. La alimentación fue también importante, para mejorar el estado de los enfermos. Al enfermo que podía trabajar se le dió una ocupación para poder distraerse y evitar caer en una depresión, pues la situación era difícil de llevar, estaban aislados y separados de sus familiares y la enfermedad no tenía cura por el momento.

El aceite de chaulmoogra y sus derivados fue el principal tratamiento durante esta época. Se fue mejorando su forma de administrarlo, pero fue la medicación base durante esta etapa. Se empleó el aceite de chaulmoogra tal cual en gotas aunque no era bien tolerado, provocando náuseas, vómitos, inapetencia, hiperclorhídrea, colitis o estreñimiento. Se mejoró su tolerancia con zumos de naranja o limón, infusiones o la administración de magnesia calcinada. Luego vinieron los etilésteres del aceite de chaulmoogra en cápsulas queratinizadas que se toleraban mejor por vía oral que el aceite puro. Se emplearon los etilésteres por vía muscular y venosa que también fueron mejor tolerados que el aceite de chaulmoogra.

Según la experiencia de Fontilles el tratamiento mixto con los etilésteres por vía oral y por vía intravenosa o intramuscular consiguieron la negativización bacteriológica

en mayor número de casos que los que eran tratados exclusivamente por vía intravenosa o intramuscular.

Era un tratamiento largo y dependía de la tolerancia del paciente. Dosis, vía de administración, pausas y duración variaba según paciente. Cada uno tenía una diferente respuesta a la medicación, presentaban diferente número de leproreacciones o tolerancias distintas a la misma. Según Mauro Guillén si se continuaba el tratamiento durante largo tiempo y en dosis bastante altas se conseguía negativización en mucosa nasal y cambios histopatológicos.

A parte de los etilésteres de chaulmoogra se daban diariamente baños que contribuía a que la medicación fuera más eficaz, se mejoraban las lesiones de la piel y se evitaba el contagio, se abría el apetito, etc. Se le añadían al baño infusiones aromáticas, astringentes y antisépticas para que el baño fuera más eficaz. También se daban duchas antisépticas en la nariz y se aplicaban pomadas para evitar las rinitis. Se utilizaba además la nieve carbónica que sustituyó al cauterio para reconstitución de los tejidos de la piel y la restauración de la facies normal del leproso.

Los etilésteres de chaulmoogra fue la medicación más eficaz que se consideraba entonces. Luego se realizaron otros ensayos con sustancias empleadas en otras enfermedades como la sífilis y la tuberculosis. Éstos muchas veces provocaban una mejora en el paciente que era provocada por la mejoría de la sífilis o tuberculosis que además de la lepra padecían.

Algunas de las medicaciones utilizadas fueron la nastina, el mercurio, cobre, bismuto sólo o combinado con los etilésteres de chaulmoogra, arsenicales, teluro sólo o combinado con el aceite de chaulmoogra., el antimonio, los aceites como el margampoules y karpotram, el oro, el yoduro, los colorantes, las vacunas de leprolina de Souza-Araujo y la del Padre Puigros.

En las leproreacciones se utilizó la autoterapia que resultó eficaz, se ensayó el toxoide antidiéptico, se daban plenovacunas inespecíficas, vitaminas y calcio, el compuesto yodado hexametil-etanotetramina como antitóxico, se suprimía la medicación específica durante el transcurso de la leproreacción.

En cuanto las neuritis se dieron infiltraciones de novocaína con las que obtuvieron buenos resultados, daban analgésicos, inyecciones intrarraquídeas de vitamina B1, inyección intradérmica de histamina.

En cuanto las úlceras no era suficiente el tratamiento local sino que necesitaba la medicación específica para la lepra. Se utilizaban pomadas de chaulmoogra, aceite de hígado de bacalao, vitaminas A y D, penicilina, nitrato de plata y bálsamo de Perú. También se utilizaban en los bordes puntos de gálvano o electrocoagulación, lámparas de cuarzo e inyecciones de etilésteres.

Se dieron altas provisionales con el tratamiento combinado de cápsulas e inyecciones de etilésteres de chaulmoogra. Las cápsulas se tomaban diariamente y las inyecciones eran semanalmente que podían ser intramuscular o intravenosa y tenían periodos de descanso de meses que iban variando. En esos periodos de descanso se daban tónicos arsenicales y vitaminas. Estas pausas podían ser de dos o tres meses y luego se reiniciaba otra vez el tratamiento con el etiléster.

En esta época con los etilésteres del aceite de chaulmoogra se dieron altas provisionales, fueron los únicos en los que se reconoció en esa época su actividad. Don Mauro Guillén en Fontilles, da 66 altas provisionales desde 1923 a 1931, y Montañés, en la misma colonia, 24 altas provisionales desde 1931 a 1935. Para mayor garantía de que estaban curados, se les obligaba a volver periódicamente a Fontilles para confirmar su curación o repetir el tratamiento según los resultados del análisis.

Se va variando el concepto de incurabilidad poco a poco.

En 1921 en Calcuta tiene lugar el Congreso de Ciencias y en el se establecen los tres signos que debe presentar el paciente para dar el alta condicional y eran: regresión total de las lesiones, desaparición total de los bacilos de Hansen en las biopsias de partes enfermas, y desaparición de bacilos en secreciones.

En la Tercera Conferencia Internacional de la lepra celebrada en Estrasburgo en 1923, coinciden en la eficacia de la medicación, aun cuando no en la posibilidad de la curación. Fontilles representa a España en cuanto a la lucha contra la lepra que se estaba haciendo.

En la Cuarta Conferencia celebrada en Manila no hablan de curaciones sino de detenciones de la enfermedad “arrested”. Mauro Guillén también está presente.

En 1938 en la Quinta Conferencia celebrada en El Cairo ya se habla de verdaderas regresiones, con desaparición de lesiones objetivas, con recuperación de sensibilidad, con necropsias confirmativas de la desaparición del bacilo.

Mauro Guillén siempre estaba al día de los diferentes avances médicos internacionales y de las diferentes terapéuticas experimentadas en lepra. En cuanto conocía los resultados de ensayos con otras medicaciones los ponía en práctica.

Félix Contreras escribe en la revista Fontilles en Abril de 1944 que era muy difícil predecir cuándo se había logrado la curación definitiva. Explicaba que algunas veces, después de latencias bastantes largas, aparecían recidivas, con lo que se tenía que estar vigilando continuamente al enfermo. También decía que el pronóstico había cambiado, pues si se diagnosticaba más precozmente y se trataba antes, el pronóstico mejoraba. Decía que permitía ser optimista cuando el diagnóstico era precoz y cuando era posible hacer un tratamiento intenso, siempre y cuando lo tolerase. También para él era importante tener unas condiciones higiénicas adecuadas, una buena alimentación, y vivir en un lugar con un clima templado que era el que más convenía para este tipo de paciente. No existía aún entre los leprólogos conformidad absoluta sobre los requisitos necesarios para conceder las altas provisionales y definitivas. Acaba Contreras su artículo diciendo que para acabar con la lepra en España sería necesario tratar intensamente todos los casos iniciales y para conseguirlo era imprescindible diagnosticar precozmente la enfermedad, investigar sobre todo en las zonas leprógenas, en los familiares y convivientes de los enfermos. De esta forma a parte de poder intentar curar a un enfermo de lepra en su estadio inicial se evitaría el que fuese foco de diseminación de la enfermedad.(78)

8.1.2.- Etapa segunda

Esta etapa abarca desde la utilización del Promín que fue la primera sulfona utilizada en Fontilles en 1946 hasta las recomendaciones de la OMS de 1982.

Se empieza la etapa con la utilización del Promín y sucesivamente se prueban otras sulfonas como Diasone, Sulfetrone, DDS, Timosulfón (Sulfona J).

Después se utilizarán los preparados retard de las sulfonas como el DDS retardado en inyecciones como el L.S.-57, el Dimasul.

Otros principios activos u asociaciones de éstos utilizados fueron:

Hydnosulphone (hidnocarpus y sulfona madre), Drazin (sulfona e isoniazida), Rubrofén, Tiosemicarbazonas, Hidracidas, PAS-hidrazida, Timosulfón- Hidrazida, Tiosemicarbazona-Hidracida, Difeniltiourea, Leprosan Auer L3, D-cicloserina, Sulfamidas retardadas, Clofazimina, Rifampicina, Etionamida, Protionamida.

Los medicamentos se utilizaban en monoterapia primero y si veían que daban buenos resultados se intentaban asociar.

En monoterapia destacarán las sulfonas, la Rifampicina y la Clofazimina sobre otros principios activos utilizados anteriormente.

De las sulfonas las que dieron mejores resultados fueron el Promín y el DDS.

El **Promín** se reservaba al principio a personas jóvenes, que no sobrepasasen los 50, que tuviesen buen estado general, esto era porque daba más leproreacciones que las otras, pero la ventaja que tenía era que se conseguía antes la negativización. Durante mucho tiempo fue el de primera opción. Según los resultados del Dr. Terencio De Las Aguas que publicó en 1979 el 90% de los enfermos se negativizaban antes de los 5 años. Con la DDS antes de los 5 años se negativizaban un 60,5%. A pesar de ser más activo que la DDS fue relegado por éste. Se reservó para enfermos en tratamiento hospitalario. Se dejó de utilizar al ser inyecciones intravenosas con lo que, necesitabas un personal adecuado para su administración, y en cambio la DDS era de administración oral y por lo tanto de mejor manejo para los pacientes. También era más caro y por su forma de aplicación intravenosa podía transmitir otras enfermedades.

La **DDS** en la década de los 50 era considerada en el tercer lugar en cuanto actividad por detrás del Diasone. Después con los años se consideró medicamento de elección por su fácil empleo (vía oral), por su actividad, por su coste, porque no daba tantas leproreacciones como el promín y era menos tóxica que el Diasone. El Diasone daba con bastante frecuencia hepatitis, anemias y trastornos digestivos acusados y con el tiempo se abandonó. La DDS según el trabajo de Torrente en 1963 se prefería dar en el periodo indeterminado, en enfermos con el proceso localizado y en niños con buen resultado, y se evitaba la utilización intravenosa del Promín. Luego se fue ampliando a más enfermos ya que el Promín se dejó de utilizar. Se fue ajustando la dosis para mejorar tolerancia sin restar actividad al tratamiento. La DDS al principio de su utilización se daban dosis de 200mg diarios e incluso 300 mg y vieron muchas leproreacciones con lo que se bajó a 100 mg diarios con dosis de 600 mg a la semana con lo que se descansaba un día. Después una vez inactivado, se podía disminuir esa dosis. También se iniciaban con dosis inferiores como 50 mg durante los dos primeros meses para prevenir las leproreacciones y después continuar con los 100 mg. Después se vió que las bajas dosis que se daban tanto al inicio como después de la inactivación podían producir sulfonorresistencia. Para evitar la sulfonorresistencia Terencio aconsejaba dosis terapéuticas dadas indefinidamente, sin interrupción y con regularidad, y emplear al principio dos drogas de primera línea y la asociación que mejor resultado les dió fue DDS y Clofazimina. Se encontró 33 casos de recaídas con la monoterapia de sulfonas. Recordemos que la DDS en enfermos lepromatosos se daba de forma

indefinida para evitar las recaídas. En los pacientes indeterminados se recomendaba de 4 a 5 años y en los tuberculoides de 5 a 10 años. Tenían también un problema con los enfermos que no vivían en Fontilles, porque tomaban el fármaco de forma irregular o a veces se sobredosificaban. Esto llevó a la búsqueda de preparados retard. Se utilizaron para algunos enfermos ya negativizados pero debían continuar con su tratamiento de forma ambulatoria. Los preparados retard de la sulfona madre por vía intramuscular eran el Dimasul (mensual) y el L-S-57(semanal). Más tarde se comprobó que eran más frecuentes las recaídas y que tardaban más en negativizarse con estos preparados. Éstos preparados se dieron de 1962 a 1976.

El Sulfetrone y el Timosulfón eran inferiores al Promín, Diasone, y DDS, aunque eran menos tóxicas. Se reservaban para pacientes en edad avanzada, que pudieran tener alteraciones hepáticas, que tuviesen muchas leproreacciones, o que no tolerasen las demás medicaciones. Eran enfermos que se les había suspendido la medicación por producirles hepatitis, anemia, gastralgias, anorexia, artralgias, pérdida de peso, pérdida de visión, etc. Luego se dejarán de utilizar el Sulfetrone en 1968 y el Timosulfón en 1979. El Timosulfón se utilizó más que el Sulfetrone.

El Diasone o Diamidín (dependiendo del fabricante) fue considerada como la segunda más activa detrás del Promín, pero luego fue relegada por la DDS. Fue utilizada desde 1947 hasta el 1962.

Tiempo negativización piel.1979	Antes del año	1-2 años	2-5 años	Más de 5
% Promín	14	28	48	10
%DDS	2,52	12,61	45,38	39,50
% diferentes sulfonas	3,89	13,78	49,12	33,12
% suma anteriores	4,65	15,04	48,01	32,30

Tabla 22.- Tiempo de negativización con Promín, DDS, diferentes sulfonas aunque no utilizadas simultáneamente, la suma de todas ellas.

En resumen el tiempo medio de negativización en piel con las sulfonas fue de 4 años y 3 meses según una publicación de Terencio en 1979.

Las **Tiosemicarbazonas** se utilizaron desde 1950 hasta 1967. Presentaban algunas ventajas frente las sulfonas, menos leproreacciones y menos anemias hemolíticas. Eran menos activas que las sulfonas, pero útiles en caso de intolerancia. Inconveniente que no se podían retirar en caso de intolerancia, pues al reiniciarlo no eran tan activas. Se dejó de utilizar hubieron recaídas y eran más caras que las sulfonas.

Las **Hidrazidas** se utilizaron de 1952 a 1968. Se utilizó asociada con Timosulfón en 1959. Asociada al PAS en el medicamento llamado Dipasic de 1956 a 1961. Combinada con tiosemicarbazona en 1956. Las hidrazidas se dejaron de utilizar pues presentaban rápidamente resistencia, al cabo de 3 o 4 meses. Se utilizaban al principio del tratamiento porque mejoraban el estado general del paciente, aumentaban de peso y después continuaban con sulfonas. También se utilizaban en caso de intolerancias.

Otros medicamentos que no se utilizaron tanto fueron la difeniltiourea de 1958 a 1962. Leprosán Auer L-3 de 1957-1959.

La **Difeniltiourea o tiambutosina** la dejaron de utilizar por la aparición de resistencia a los dos años de empleo. Si que obtuvieron mejoría en la sintomatología

clínica y la negativización en moco nasal, pero no en piel. Como ventaja era la rara presentación de leprorreacciones y la ausencia de intolerancia.

El **Leprosán** se empleó en un ensayo conjunto con el Sanatorio de Trillo y tampoco resultó eficaz. Presentaban cierta actividad pero insuficiente, mejoría clínica, negativización en moco nasal, pero no en piel. Buena tolerancia.

La **D-cicloserina** se utilizó de 1959 a 1961. Mejoría en sintomatología clínica y alguna negativización en moco nasal pero no en piel. Tolerancia buena, no se presentaron leprorreacciones ni alteraciones hemáticas. Resultó menos eficaz que las sulfonas con lo que se dejó de emplear.

Las **Sulfamidas retardadas** obtuvieron mejoría clínica y bacteriológica pero no lo suficiente. No se negativizó ningún enfermo. Se utilizó la Sulfadimetoxina (Madribón) de 1959 a 1960.

Llega la **Clofazimina** en 1968.

Se utilizó en monoterapia hasta 1985. Su asociación con DDS se inició en 1975.

Observaron su actividad en lesiones cutáneas, mucosas y neurales.

Si se compara los resultados obtenidos de la DDS con los de la Clofazimina en monoterapia publicados en la Revista Fontilles en 1975, se observa que con la Clofazimina son ligeramente inferiores. Cabe señalar que por entonces con el tratamiento con Clofazimina sólo tenían 15 enfermos, pero ya se pudo comprobar la actividad antibacteriana que tenía. No obtuvieron ninguna negativización con la clofazimina antes del año, a diferencia que con la DDS que obtuvieron en un 2,74.

La DDS era ligeramente superior con un 13,69% de negativización entre 1-2 años y 46,57% entre 2-5 años y un 36,98% en más de 5 años. La ventaja que presentaba era su buena tolerancia y menor presencia de leprorreacciones, con lo que no hacía falta interrumpir la terapia y, por lo tanto, presentaban mejor pronóstico en cuanto lesiones viscerales y secuelas.

La **Rifampicina** llega en 1971. La utilizaron en monoterapia hasta 1985. La encontraron más activa clínica y bacteriológicamente que las sulfonas. De 2 a 6 semanas descendía a 0 su índice morfológico. Con la dosis de 600mg diarios había una rápida regresión de las lesiones cutáneas y de las lesiones en las mucosas, incluso en dos semanas. En las lesiones neurales su acción era más lenta. En los primeros seis meses mejoraba mucho su índice bacteriológico, pero la encontraban más lenta que Clofazimina y que Sulfonas para llegar a la negativización total. Discreparon las experiencias de Fontilles con las de otros autores sobre el tiempo de negativización en piel. La importancia de esta droga era su gran actividad bactericida, con una sola dosis de 600mg, el 99% de las micobacterias dejaban de ser viables entre 3 y 7 días, comparando con las Sulfonas y la Clofazimina que necesitaban de 3 a 4 meses. Desde el punto de vista epidemiológico era muy importante pues el enfermo dejaba de ser un foco de propagación de la enfermedad. Por eso se recomendó asociado a Sulfonas y Clofazimina durante los dos o tres primeros meses de tratamiento. Fue eficaz en los casos de intolerancia u resistencia a las Sulfonas. El inconveniente más grande que tenía era mayor presencia de leprorreacciones y muchas veces los enfermos presentaban leprorreacciones continuadas.

Con la monoterapia tanto de sulfonas como de Clofazimina como de la Rifampicina se necesitaba mucho tiempo para llegar a la negativización. También habían muchas leprorreacciones con las sulfonas y con la Rifampicina. Se presentaban cada vez más sulfonoresistencias. Esto provoca que se planteen las asociaciones de los medicamentos más activos que son las sulfonas (promín, DDS), Clofazimina, y Rifampicina.

Se intentan asociar y se empiezan a utilizar: Rifampicina- L-73-A(DDS-Isoniazida-Protionamida) en el 74 , la DDS-Clofazimina en el 75,

DDS-Protionamida-Isoniazida (L-73-A) en 1977, Promín –Clofazimina en 1979, Clofazimina- Rifampicina en 1979, Promín-Rifampicina en 1980, Rifampicina-Clofazimina-DDS en 1980, Rifampicina-DDS en 1981.

De estas asociaciones las que dieron mejor resultados fueron: DDS-Clofazimina, DDS-Rifampicina, DDS-Clofazimina-Rifampicina.

Los médicos de Fontilles estaban en el camino correcto para encontrar por fin un tratamiento eficaz para la lepra, pues estas asociaciones son las que luego la OMS en 1982 recomendará.

El Isoprodian se utilizó de 1977 a 1983. Cuando se asoció el **Isoprodian(L-73-A) a Rifampicina** tuvieron que disminuir la dosis por la cantidad de leproreacciones que producía. La asociación era muy hepatotóxica. Se bajó dosis de 600 mg de Rifampicina diarios a 300 mg y de dos tabletas a una de Isoprodian. Más tarde se abandonó esta asociación.

La **DDS-Clofazimina** se dió desde 1975. Esta asociación presentaba menos leproreacciones y era más eficaz que el utilizarlas por separado. En el 78 la consideraron la más eficaz para el lepromatoso. Se daban dosis alternas de DDS 100 mg y Clofazimina 100 mg. Se recomendaba al principio del tratamiento durante dos años para evitar las leproreacciones y después continuar con la DDS. También se recomendaba para prevenir en los lepromatosos la sulfonorresistencia. Se negativizaron hasta diciembre de 1982, 9 enfermos de los 34 tratados, un 26%. Se negativizó uno antes de los 2 años, 7 entre los 2 y 5 años y el último tardó más de 5 años.

T negativi-1982	<2 años	2-5 años	>5
DDS-Clofazimina.(34 enfermos)1982	1(2,9%)	7(20,5%)	1(2,9%)
Rifampicina-Isoprodian(12)1980		2(16,6%)	

Tabla 23.- Tiempo de negativización con la asociación de DDS-Clofazimina y Rifampicina-Isoprodian.

La asociación **Rifampicina-DDS** se dió en diferentes posologías, 900mg semanales, 600 mg diarios. Con la DDS se utilizó los 100 mg diarios. La forma de utilizar la dosis de Rifampicina de forma intermitente semanal dió casos de “flu Syndrom”, esto no se veía si se utilizaba diariamente. Con la asociación de Rifampicina semanal 900 mg no se consiguió hasta 1982 ninguna negativización. Se bajó la dosis a 600 mg diarios. Se mantenía de 3 a 6 meses y luego continuar con DDS. Hasta 1982 no se negativizó ninguno y algunos llevaban 30 meses.

Con la asociación **Rifampicina-Clofazimina-DDS** hasta diciembre de 1982 llevaban 4 enfermos y ninguno se había negativizado aún. La empezaron a utilizar en 1980. Las dosis empleadas eran diferentes de las que luego recomendará la OMS, pero ya se iban acercando a la asociación más eficaz. Se mantenía la Rifampicina 2 meses y luego se mantenía la Clofazimina 2 años. Luego se seguía con DDS.

Estas asociaciones las recomendaba la OMS en 1977 aunque diferían en la duración del tratamiento combinado. Mantenían DDS-Clofazimina durante 2 años, mientras la OMS la recomendaba de cuatro a seis meses, después continuarían con DDS. La asociación DDS-Rifampicina se mantenía de 3 a 6 meses, mientras la OMS recomendaba esta asociación como mínimo 2 semanas. También emplearon en casos de sulfonoresistencia la asociación de Rifampicina-Clofazimina, con dosis de Rifampicina

de 900 mg a la semana y clofazimina 100 mg en días alternos. La OMS también la propuso esta asociación en casos de sulfonoresistencias pero utilizando la rifampicina diaria a dosis de 600 mg y clofazimina diaria a dosis de 100 mg.

En cuanto **las leproreacciones** se han empleado múltiples medicaciones.

Unas con carácter antialérgico como el cloruro de calcio empleado por Montañés y Negro, antihistamínicos como el Synopen, Alecur, y Sandostén cálcico, la histidina administrada vía intradérmica en la zona del dolor empleada por Javier Guillén con buenos resultados, la monosemicarbazona del adenocromo empleada por Terencio y Torrent con unos resultados excelentes en un 70%, el estroncio sin mejoría, el Azuleno por vía parenteral por Terencio De las Aguas en el que obtuvo un 80% de remisión del cuadro, la asociación de la monosemicarbazona del adenocromo y el Azuleno que fue buena.

Otras de carácter antiinfecciosas como la Cloroquina que obtuvo Javier Guillén la desaparición de la leproreacción en 19 de los 30 tratados; con la aureomicina bajó la fiebre y mejoraron lesiones cutáneas y neuritis; las hidracidas para después de la leproreacción para recuperar al enfermo antes de emprender el tratamiento sulfónico; otras sin éxito como las sulfamidas, la penicilina, cloromicetina.

Otras su acción era antipirética y analgésica y fueron útiles como el piramidón, la aspirina, fenilbutazona, irpagina, indometacina y ácido flufenámico.

Se utilizaron las vitaminas como la vitamina D con mejoría de lesiones y dolores neuríticos, la vitamina C asociada a sulfatiazoles 3 o 4 gramos diarios con buenos resultados, la nicotinamida como preventiva, la vitamina B1 intrarraquídea también preventiva y en neuritis, la vitamina B12 en neuritis y anemias.

Se empleó por Contreras, Guillén de hemoterapia en reacciones locales como en los ojos con desaparición de dolores y fotofobia.

Se emplearon isoplasmas que fueron sustituidos por los plasmas humanos por dar reacciones de tipo alérgico. No se utilizaron mucho por el alto coste. Se empiezan a realizar transfusiones de sangre. Antes de aparecer los corticoides son las transfusiones de sangre la terapéutica más eficaz que contaban. Presentaban descenso de la fiebre en unas horas y en varios días desaparecían las manifestaciones cutáneas. En las neuritis no eran tan eficaces. Útil también en anemias, hemorragias, en reacciones de tipo erisipelatoide. También se empleó la polivinilpirrolidona obteniendo mejores resultados con las de peso molecular más elevado. Presentaron en los casos tratados por Contreras, Guillén, Tarabini, y Terencio mejoría en neuritis, estado general y diuresis.

Otro que se utilizó fue la BCG que no se pudo comprobar si la mejoría de las leproreacciones eran debido a la BCG o a otros tratamientos que tomaban simultáneamente como los corticoides o transfusiones sanguíneas.

De todas las medicaciones se destacan los corticoides que se empezaron a utilizar en 1954 y la talidomida sobre las transfusiones sanguíneas, plasmoterapias, la polivinilpirrolidona, y otros.

De entre los corticoides prefirieron utilizar la prednisona y dexametasona frente a la cortisona y ACTH, Triamcinolona. La dexametasona fue la más potente y la que menos retenía el sodio.

Uno de los grandes inconvenientes de los corticoides a parte de sus efectos secundarios era que en aquellos enfermos que presentaban continuas recidivas se obligaba a continuar con el corticoide de forma continuada. Esto hacía que el enfermo sufriera una atrofia suprarrenal.

Se empieza a utilizar la talidomida en Febrero de 1966. Tuvo mucho éxito y se convirtió en el tratamiento de elección para las leproreacciones. Desplazó a los

corticoides. La tolerancia fue buena. Se había conseguido un fármaco eficaz, sin la cantidad de efectos secundarios de los corticoides y sin riesgo de farmacodependencia. Se pudo retirar los corticoides a enfermos que eran corticodependientes que no se les podía retirar el corticoide ni reducir la dosis porque sufrían de nuevo leprorreacciones. A éstos se utilizaban dosis mayores de talidomida(500 mg) y se prolongaba más el tratamiento(dos o tres meses).

Producía una mejoría de la fiebre entre dos y cuatro días, en las lesiones cutáneas, tipo eritema nudoso y eritema polimorfo, mejoraban en los dos primeros días y desaparecían entre 7-10 días. Mejoría de neuritis entre 1-2 días. Mejoría de Orquiepidimitis entre 2-4 días. Mejora la iridociclitis a las 24 h y desaparición entre 7-10 días. Aumentaba el apetito, disminuía la ansiedad, los vómitos, y el insomnio.

En cuanto a las úlceras se curaron por la utilización del tratamiento específico.

Sólo quedaron las úlceras neurotróficas que sí que se trataron con productos como el Madribón crema, ParKelase unguento,el ácido metacresil sulfonmetano, y otros productos. También se hacían microinjertos.



8.1.3.- Etapa tercera

Esta etapa es la etapa de la poliquimioterapia (PQT) recomendada por la OMS.

La enfermedad tiene por fin un tratamiento eficaz con la asociación de los tres fármacos principales, la Rifampicina, la Clofazimina y la DDS.

A lo largo de estos tres décadas las recomendaciones de la OMS han variado muy poco, lo que ha variado es su duración y han recomendado nuevos esquemas en caso de intolerancias a algún medicamento o resistencia.

Se abrevia la duración del tratamiento con lo que es más fácil el poder finalizarlo, y evitar abandonos, aunque aún se buscan otras alternativas para poderlo reducir aún más.

En el caso de multibacilares (MB) se recomendó como mínimo dos años o hasta que se negativizara. Luego se recomendó en 1993 el régimen de 2 años aunque los frotis no fueran negativos, pues la OMS decía que la mayoría (90-99%) de los ML en los MB estaban muertos. Más tarde en 1997 se recomienda la PQT durante 12 meses.

En los paucibacilares (PB) desde un principio es de 6 meses.

En Fontilles los esquemas se fueron introduciendo paulatinamente hasta 1989 donde ya se instauró definitivamente y se dejaron de utilizar otras asociaciones.

Se dejan de utilizar monoterapias y asociaciones de dos medicamentos como DDS- Clofazimina, Clofazimina-Rifampicina, Rifampicina- isoprodian, clofazimina-isoprodian, y se pasa a los esquemas recomendados de la OMS con la asociación de tres fármacos en el caso de MB y de dos en el caso de PB.

Cómo ya he dicho antes se administró a los enfermos inactivos tratados anteriormente con monoterapia con Dapsona por precaución una PQT como la de los PB. Creo que se hizo en el 89, porque según las memorias anuales en 1988 estaban sólo 7 pacientes con éste tratamiento y pasamos a 70 en 1989. Aunque a todos los enfermos no se le pasó, algunos de éstos estaban controlados en el sanatorio y llevaban muchos años inactivos y no se vió necesario hacerlo.

La recomendación de la OMS era de administrar en los pacientes multibacilares con tratamiento en monoterapia con dapsona la poliquimioterapia 2 años.

Posiblemente no se hizo así por el tipo de enfermo que había en Fontilles, enfermos inactivos, la mayoría mayores de más de 65 años con patologías asociadas, y no se sabía si la duración de 2 años con PQT sería más perjudicial que beneficiosa.

Cuando se empieza a utilizar las recomendaciones del 82, se utilizó la asociación recomendada pero con unas variaciones en el esquema.

En el esquema de Multibacilares:

La Rifampicina se administró 600 mg de forma diaria o de forma mensual controlada. Se recomendó utilizarla en la asociación pero durante 1 año.

La Clofazimina se recomendó a dosis de 50 mg/ día autoadministrada sin la dosis mensual, y se prolongaba el tratamiento hasta su negativización.

La DDS se siguió utilizando de forma ininterrumpida.

En el esquema de Paucibacilares:

Se daba la asociación igual que la recomendación de la OMS pero se prolongaba como mínimo 1 año y después se seguía con la DDS 5 años.

Se utilizó la Ethionamida/Prothionamida como recambio a la Clofazimina, pero siempre con control hepático para evitar hepatitis tóxica. Más tarde se dejó de utilizar.

En cuanto la vigilancia la recomendaron 5 años para los MB y 2 años para los PB.

Luego más tarde se utilizará los esquemas de la OMS tal como se recomendaron.

En cuanto los nuevos fármacos se han utilizado las quinolonas, los macrólidos y la minocilina. Éstos siempre en caso de intolerancia o resistencia a algún medicamento

de los que se utilizan en el esquema OMS y en este caso se utilizan las pautas alternativas recomendadas.

Se utilizó el Ofloxacino por primera vez asociado a la DDS y a la Clofazimina. El Moxifloxacino se ha utilizado asociado a Rifampicina y Minociclina en toma mensual en caso de resistencia al esquema de poliquimioterapia recomendado por OMS.

También Fontilles participó en el ensayo de una posible inmunoterapia en un futuro, consiguiendo un viraje de leprominorreacción de positivo a negativo en el 70% de los pacientes. Terencio de las Aguas y Pedro Torres estaban de acuerdo que era necesario para poder definitivamente erradicar la enfermedad a parte de la quimioterapia emplear una vacuna en los contactos sanos y una posible inmunoterapia en los enfermos. Una inmunoterapia que estimulara el sistema inmunológico del enfermo para que éste pudiera eliminar los bacilos persistentes previniendo las recaídas y acortando la duración del tratamiento.

En cuanto leprorreacciones los principios activos utilizadas en este periodo fueron la Talidomida y los corticoides.

La Talidomida se ha seguido utilizando en esta etapa. Luego pasó a ser medicamento extranjero dificultando su utilización, ya que ante una leprorreacción el tratamiento debe ser instaurado lo más rápidamente posible, para evitar que las lesiones sean irreversibles. Actualmente se utilizan los esteroides para el tratamiento de las leprorreacciones de tipo I y II. En concreto se utiliza la Prednisona. En las reacciones de tipo II leves se utilizan AINES como el Ketoprofeno, fenilbutazonas. En las reacciones de tipo II intensas se puede asociar al corticoide, Clofazimina 300mg/día el primer mes, descendiendo 100 mg cada mes. Esta asociación también se recomienda en embarazadas.

Con la poliquimioterapia de la OMS se descende el nº de enfermos que sufren leprorreacciones y los que las sufrieron lo hicieron en un menor número, si se compara con los que tomaron otras dosis de Rifampicina. También eran más frecuentes la de tipo II, por el tipo de paciente que las sufría con Lepra Lepromatosa y Lepra dimorfa lepromatosa.

En cuanto las úlceras he explicado la diferencia de las úlceras no neuropáticas que se trataban con el tratamiento específico para la lepra y las neuropáticas que necesitaban otro tratamiento. Este tipo de úlceras las presentaban enfermos en que se le había diagnosticado tardíamente su enfermedad y tenían por tanto lesiones neurales importantes. Nombro diferentes tratamientos como pomadas antisépticas, antibióticas, con enzimas proteolíticas, apósitos coloides, injertos cutáneos, esparadrapos de óxido de zinc, inmovilización del miembro afectado con yeso. A parte del tratamiento es importante el hacer reposo y el proteger la zona. Hay que utilizar un calzado adecuado, se pueden poner férulas, utilizar bastones. Se debe realizar una revisión diaria de los pies, realizar baños diarios e hidratarlos para prevenir la aparición de nuevas úlceras. En Fontilles disponen de un fisioterapeuta que trabaja con los residentes tratando los problemas específicos de la enfermedad y otras patologías que requieren su atención.

Actualmente hay unos 228.474 casos nuevos es el mundo. Con el empleo de la PQT de la OMS se han disminuido el nº de casos nuevos en el mundo. Se puede observar la disminución de casos de 12 millones en 1982 a 228.474 en 2010.

Se ha hecho mucho, pero aún queda por hacer.

Se buscan nuevas alternativas para prevenir resistencias que cada vez son más frecuentes que provocan recaídas.

Éstas recaídas van en aumento en el 2004 se tuvieron 2.439 casos y en 2009 3.120.

El *M. Leprae* es una micobacteria que posee facilidad para permanecer metabólicamente inactivo y desarrollar resistencias, esto conlleva a utilizar varias drogas y durante periodos largos de tiempo.

Los medicamentos presentan efectos secundarios que muchas veces provoca el abandono del paciente como son la coloración roja o anaranjada de la orina y saliva con la Rifampicina, la cefalea y los efectos gastrointestinales de la dapsona(DDS) y la xerodermia y la pigmentación de la piel de la Clofazimina. Se buscan nuevas alternativas que garanticen el tratamiento íntegro. Además de reducir los efectos secundarios se intenta reducir la duración del tratamiento para que se mejore el cumplimiento y no haya abandonos.

También se buscan nuevos tratamientos específicos para las leproreacciones ya que existen leproreacciones resistentes a la corticoterapia. También es problemático a la hora de utilizar los esteroides en pacientes HIV donde podrían agravar una tuberculosis o una strongiloidosis.

También se investiga en el campo de la inmunología, utilización de diferentes citoquinas, antígenos específicos de la bacteria, etc.



8.2.- 2º objetivo.

Valorar la influencia de los tratamientos en el Sanatorio y en el pronóstico de los pacientes con lepra atendidos allí durante los 100 años de funcionamiento.

Estamos ante una enfermedad que se puede curar, muy diferente de la concepción que se tenía hace un siglo.

Observando la tabla de nº de ingresos por décadas, se observa cómo va variando el número de ingresos en las diferentes décadas. En la primera época tenemos un aumento gradual con un máximo de residentes en la década de los 40. Al principio de abrir Fontilles la mayoría de enfermos procedían de la Comunidad Valenciana y sobre todo de la Marina Alta. Luego se va descendiendo los pertenecientes a la Comunidad Valenciana y aumentando de otras Comunidades. Se observa cómo gracias a la existencia de Fontilles se desciende el número de casos nuevos en la Comunidad Valenciana. La enfermedad en esta primera etapa es incurable, se dan altas condicionadas, que posteriormente habían recaídas.

También al convertirse en leprosería Nacional en 1932 se aumenta el número de residentes y su procedencia es sobre todo de Andalucía.

En las próximas décadas sigue disminuyendo el número de enfermos del foco levantino y aumentando el porcentaje de enfermos de Andalucía. Luego con el empleo de sulfonas se van dando altas y se dan tratamiento ambulatorio con lo que se desciende el número de ingresos. La enfermedad se convierte en una enfermedad crónica. La DDS se da de por vida para evitar las recaídas.

Luego en la etapa de la poliquimioterapia recomendada por la OMS se sigue observando un descenso en el número de nuevos ingresos. El tratamiento se realiza de forma ambulatoria. La enfermedad tiene un tratamiento eficaz. Se convierte en una enfermedad curable. Los casos que llegan son la mayoría inmigrantes, son pocos los casos de españoles.

Por lo tanto, la existencia de Fontilles ha colaborado en el descenso de nuevos casos no sólo en la Comunidad Valenciana, sino en el resto de España.

El descenso paulatino ha sido gracias a tener medicación eficaz, primero con las sulfonas y después con la poliquimioterapia de la OMS.

Si observamos la tabla de nº de residentes en Fontilles se observa un aumento progresivo durante la 1º etapa, se estabiliza el nº de residentes en la 2º etapa y un descenso progresivo en la tercera etapa.

Se puede comprobar cómo los avances terapéuticos influyen en el número de residentes. Hasta la aparición del Promín no había un tratamiento eficaz y lo que más se recomendaba era el ingreso en Sanatorios como medida de prevención.

Luego con el tratamiento de las sulfonas, el enfermo llegaba a la negativización en piel, aunque sólo el 50% lo hacía en menos de 5 años. Era un tratamiento largo, muchas veces se complicaba con leproreacciones que impedían que se continuara el tratamiento. También presentaban intolerancias que interrumpían el tratamiento y se buscaban terapias alternativas más tolerantes, pero menos eficaces. Todo esto impedía que el enfermo abandonase el Sanatorio. En el caso de la aparición de leproreacciones se recomendaba estar ingresado. A esto se suma también, la decisión de muchos enfermos negativizados de salir de Fontilles. Muchos presentaban secuelas que les impedía el poder encontrar un trabajo, otros no querían salir por miedo al rechazo de la sociedad y otros no tenían familiares que les pudieran atender. Todo ello hace que se mantengan el nº de residentes cercanos a los 300.

Por fin llega la poliquimioterapia recomendada de la OMS de 1982 y empieza a disminuir el nº de residentes. Hay cura para la lepra, se tratan los casos de sulfonorresistencias. Se dan altas, hay menos ingresos(menos casos nuevos y tratamiento ambulatorio), con lo que desciende el nº de residentes. Esto hace que se replantee el futuro de Fontilles y se convierte en ONG. Empieza a trabajar en diferentes proyectos fuera de España.

También Fontilles ha empleado todos los medios de diagnósticos disponibles en cada una de las etapas, diagnosticando antes al enfermo e instaurándole inmediatamente el tratamiento. Esto es importante pues se evita un mayor avance de la enfermedad que conlleva a unas lesiones más importantes, y muchas de ellas irreversibles provocándole deformidades e incapacidades.

Es una enfermedad que ahora normalmente se diagnostica de forma precoz, gracias a un mayor conocimiento de la enfermedad por parte de los profesionales de salud e incluso de los enfermos. Fontilles ha formado a profesionales en España y en el mundo. Forma no sólo a médicos sino a miembros de una comunidad para que actúen como agentes de salud y puedan ayudar a otros miembros de la misma.

Fontilles ha formado a muchas personas gracias a sus dos cursos que realiza anualmente. También forma in situ en diferentes países donde participa en proyectos de lucha contra la lepra.

El diagnóstico se basa en el reconocimiento de la clínica, en la bacteriología, en la histopatología. Si se forma al profesional se conoce mejor la enfermedad, con lo que se puede diagnosticar antes.

Gracias a la inoculación del M. Leprae en la almohadilla del ratón, se ha conocido más de esta micobacteria, pues se tenía una gran limitación, pues no se podía cultivar in Vitro. Se consiguió:

- Determinar el tiempo de multiplicación del M. leprae que es de 11-16 días.
- Ver su crecimiento en la almohadilla plantar del ratón.

La curva de crecimiento de M. Leprae tiene una fase de estacionamiento de 90 días después de la inoculación, luego una fase de crecimiento o de multiplicación de 60 a 110 días y un estancamiento y agotamiento en el sitio de la inoculación.

-Determinar la correlación entre aspecto morfológico de bacilo en estudio e inefectividad del tratamiento.

-Obtener el método más importante para ensayos con nuevas drogas. Determinó si una droga tenía acción bactericida o bacteriostática.

-Determinar la mínima dosis efectiva (M.D.E) de una droga y la mínima concentración inhibitoria (M.C.I).

- Un método para determinar la aparición de resistencia de una droga.

Actualmente tenemos las técnicas de PCR.

- Obtener datos concretos sobre la patogénesis de la infección leprosa como de la multiplicación del germen y su diseminación a otros sitios.

-La inoculación en el armadillo de nueve bandas dió la posibilidad de preparar grandes cantidades de lepromina (lepromina A) que sustituyó a la lepromina humana (lepromina H). Se obtuvieron 1,5 mg de peso seco de M. Leprae por gramo de peso mojado de tejido de armadillo.

- Probar muchas drogas en la almohadilla plantar del ratón. Las que se consideraron de mayor efectividad y de primera línea fueron:

- D.D.S.
- Rifampicina.
- Clofazimina.

En cuanto a la bacteriología se utilizaron nuevos índices que sirven para diagnosticar mejor y evaluar el tratamiento. Estos índices fueron el índice bacteriológico y el índice morfológico. Con el índice bacteriológico se evitan errores en el diagnóstico y con el índice morfológico se comprueba que el tratamiento está funcionando. Se utiliza la combinación de estos dos índices. Esto se hace así pues a veces sin estar tratado puede tener ya bacilos no enteros sino fragmentados, con lo que se mide ambos índices durante todo el tratamiento.

Aparecen nuevas técnicas de la PCR para detectar casos de lepra paucibacilar, infección subclínica o en pacientes multibacilares ya tratados y todavía sin evidencia clínica para detectar recidivas. También sirve para detectar resistencias.

Para instaurar un tratamiento farmacológico correcto es necesario diagnosticar la enfermedad y clasificarla bien. Por eso la clasificación de la OMS actual es muy sencilla para que sea más fácil clasificar al paciente y tratarlo con el esquema terapéutico adecuado.

Con la utilización de los esquemas de poliquimioterapia recomendada por la OMS, se ha conseguido un tratamiento eficaz, se ha reducido el tiempo de tratamiento y con ello se ha mejorado el cumplimiento del paciente, se ha evitado un gran nº de recaídas que había con la monoterapia, y se ha tratado los casos de farmacoresistencia.

Se intentan cada vez mejorar los esquemas para conseguir que tengan menos efectos secundarios y que su duración sea menor, con lo que se evitará futuros abandonos del tratamiento. El tratamiento viene en blisters mensuales con toda la medicación que debe tomar el paciente, con lo que se facilita su uso para ellos y para los profesionales de la salud. A pesar de esto aún son muchos pacientes que no acaban su tratamiento en un periodo razonable.

Existen farmacoresistencias a la Rifampicina que es el fármaco principal de la poliquimioterapia. Por eso la OMS creó una red de vigilancia en diferentes países para monitorizar la farmacoresistencia.

Se están probando otros fármacos como nuevas quinolonas como el pefloxacino, levofloxacino, moxifloxacino; otros macrólidos como la claritromicina, telitromicina y roxitromicina; derivados de la clofazimina con menor pigmentación en la piel como el B-746 y B-4157; el ofloxacino combinado con la rifampicina durante 28 días.

También se intenta controlar mejor las leproreacciones que son los causantes de las discapacidades.

Si se suma un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz conseguimos la recuperación cuanto antes del enfermo y un menor número de secuelas irreversibles, que le provocarán rechazo de la sociedad y dificultad para hacer su vida normal.

En Fontilles se ha visto reducido cada año el nº de casos nuevos que le llegan y también se han curado todos los enfermos que estaban en el Sanatorio. Los pocos casos que le llegan la mayoría son inmigrantes.

Podemos decir bien alto que Fontilles ha colaborado mucho en la baja incidencia de lepra en España que hay actualmente, sin hablar de todas sus colaboraciones en múltiples proyectos en los 14 Países de Asia, África y América.

En los resultados obtenidos en pacientes del Sanatorio de Fontilles para responder a este objetivo hemos cuantificado a lo largo del seguimiento y para los muchos tratamientos utilizados los % de negativización, toxicidad y resistencia. Su valoración final podemos concluir que los resultados están de acuerdo con los avances terapéuticos en el tratamiento de la lepra y a nuestro juicio es uno de los resultados que mejor responde al segundo objetivo planteado. Pensamos que es una información muy valiosa y que se debería abordar de manera más exhaustiva en posteriores investigaciones.

8.3.-3° objetivo.**Hacer un fondo histórico que recopile los diferentes tratamientos dados a lo largo del tiempo en el Sanatorio de Fontilles.**

A través del análisis de todas las fuentes utilizados para realizar este trabajo de investigación se aporta un documento histórico y bibliográfico del conocimiento en la evolución de los diferentes tratamientos en el Sanatorio de Fontilles. En él se valora los resultados y experiencias que se obtuvieron en los pacientes a lo largo de los 100 años de seguimiento. No sabemos cuanto va a existir Fontilles, ya que en la actualidad el n° de pacientes ingresados no llega a 40, tampoco sabemos la funcionabilidad que va a tener en los próximos años. Pensamos que todo el tiempo que funcione Fontilles el trabajo realizado va a servir como documento básico que pueda ser complementado en los próximos años. En la actualidad se están reestructurando el Sanatorio tanto en los recursos materiales como humanos.



9.-Sesgo



9.- Sesgos.

En la primera etapa hay un periodo de tiempo en el que se suspende la publicación de Fontilles como consecuencia de la incautación del Sanatorio por el Estado. Este periodo es entre junio de 1932 y enero del 1941. También está la guerra civil del 36 al 39 en el que no hay director médico en el Sanatorio y no hay documentación.

Del 32 hasta el 34 está como director Pablo Montañés Escuero. El Sanatorio pasa a ser Sanatorio Nacional de Fontilles. Éste sí que escribió sobre el trabajo realizado durante estos dos años. Tenemos el libro llamado Trabajos del Sanatorio Nacional de Fontilles.

En 1942 se publica un Decreto en el que se concede a Fontilles plena autonomía y se suprime el Instituto Leprológico de Fontilles se constituía el Centro Leprológico de Trillo. Reaparece la revista Fontilles. En el 44 aparece la revista de Leprología.

Tenemos un sesgo de información del 34 al 42 donde no hay en la biblioteca ninguna publicación de Fontilles de esa época.



10.-Conclusiones.



10.1.-Conclusiones del 1º objetivo.

Analizar y conocer el trabajo realizado en el Sanatorio relativo al tratamiento específico, de leprorreacciones y de úlceras en sus diferentes etapas cronológicas.

1.-Conclusión de la primera etapa.

El aislamiento era la única medida de prevención y de control que había resultado eficaz en otros sitios y lo aplicaron en Fontilles, buscando también medicaciones nuevas, destacando los etilésteres de chaulmoogra, que consiguieron mejorar la bacteriología y la clínica hasta el punto de dar altas condicionadas.

2.-Conclusión de la segunda etapa.

Se llega a la curación de los enfermos con la monoterapia de las sulfonas. Mejor control de las leprorreacciones que disminuyen las complicaciones. Ante la aparición de sulfonorresistencia comienza en la década de los 70 a tratar con terapia combinada con la DDS, la Rifampicina, la Clofazimina adelantándose en Fontilles a las futuras recomendaciones de la OMS.

3.- Conclusión de la tercera etapa.

Se empiezan a utilizar los esquemas de la OMS recomendados a partir de 1984, y se consensua alargar la duración del tratamiento para asegurarse la negativización del enfermo y prevenir así las recaídas.

10.2.- Conclusiones del segundo objetivo.

Valorar la influencia de los tratamientos en el Sanatorio y en el pronóstico de los pacientes con lepra atendidos en Sanatorio de Fontilles durante los 100 años de funcionamiento.

1.- En el Sanatorio.

1.-Hay un descenso gradual de nº de ingresos debido a la disminución de nº de casos nuevos y que el tratamiento se realiza de forma ambulatoria.

2.-Debido a la evolución del tratamiento se dan altas en el Sanatorio y hay un menor nº de ingresos con lo que provoca el descenso del nº de residentes.

2.-En los pacientes.

2.1.-Los pacientes pasan de sufrir una enfermedad que no tenía cura, a una época que se consideraba enfermedad crónica empleando las sulfonas y posteriormente con la poliquimioterapia curarse en un determinado tiempo.

2.2.-Los pacientes se curan en menor tiempo, hay un mejor cumplimiento, sufren menos efectos secundarios, menos leproreacciones y menos secuelas.

2.3.-No ha habido con la poliquimioterapia de la OMS recaídas con lo que el enfermo se cura y no se deteriora más.

2.4.-Se pueden tratar los casos de sulfonorresistencia con lo que el paciente se cura.

2.5.-Llama la atención cómo la mejora del pronóstico del enfermo crea otro problema, el enfermo no quiere abandonar Fontilles, por miedo al rechazo de la sociedad ante las secuelas visibles, por las incapacidades que presenta que le dificultaría su reinserción laboral y muchos de ellos por no tener familiares que les puedan acoger.

10.3.-Conclusiones del 3° objetivo

Hacer un fondo histórico que recopile los diferentes tratamientos dados a lo largo del tiempo en el Sanatorio de Fontilles.

1.-Se aporta un documento histórico de la evolución de los diferentes tratamientos en el Sanatorio de Fontilles.



11.-Bibliografía



11.1.-Bibliografía de Introducción y de metodología.

- 1.-Contreras Dueñas F, Miquel y Suarez de Inclán R. Historia de la lepra en España. Madrid 1973.
- 2.-Gómez JR.Historia de la lepra. Manual actualizado de Leprología. Fontilles 2008: 7-14.
- 3.-Terencio de las Aguas J. La lepra, pasado, presente y futuro. Generalitat Valenciana 1999, XVI.
- 4.-Gómez Echevarría J. Historia de la lepra, internalización de enfermedades con la conquista de América y otras pandemias. Rev.Fonilles 2012;28(5):383-393.
- 5.- Méndez García L. Contribución al estudio de los conocimientos sobre la lepra y su evolución en la provincia de Córdoba. Tesis 1980.
- 6.-Comes Iglesia Vicent. Cuidados y Consuelo. Generalitat Valenciana-Asociación Fontilles. Valencia 2009.
- 7.-Gómez Echevarría J, Moll Cervera F. El enfermo de lepra en el Sanatorio de Fontilles. Fontilles 100 años. Fontilles 2009:65-89.
- 8.-Bernabeu-Mestre J. Medicina y filantropía: la revisa La Lepra (1904-1910) y la construcción de la colonia-Sanatorio para leproso de Fontilles (Alicante). El Argonauta español ;8 (2011):1-13.
- 9.-Bernabeu Mestre J. ¿En nombre de la ciencia?: La defensa de la clase médica valenciana y el rechazo al tratamiento antileproso de Madame Pinelli (Argel/Valencia,1906).La Medicina en España y en Francia y sus relaciones con la ciencia, la tradición y los saberes tradicionales (siglos XVIII a XX). Rosa Ballester. Instituto de Cultura”Juan Gil-Albert”.277-293.
- 10.- Bernabeu Mestre J, Ballester Artigues T. Lepra i societat en la primera meitat del segle XX: La colònia- Sanatorio de Fontilles (1908/1932) i la seua intervenció per la segona república. Aguait 1991;7:49-86.
- 11.-OMS.Leprosy update 2011. Weekly epidemiological record 2011;36(86):389-400.
- 12.-Actualización de datos del Registro Estatal de Lepra. Instituto Carlos III. Datos provisionales a 31/12/2009.
- 13.-Actualización de datos del Registro Estatal de Lepra. Instituto Carlos III. Datos provisionales a 31/12/2010.
- 14.- Trabajos del Sanatorio Nacional de Fontilles. Pablo Montañés.
- 15.-Centenario de los congresos internacionales de lepra. Revista de leprología-Fontilles. Vol XXi, núm 2-Mayo-Agosto,1997.
- 16.-Torres P. Bacteriología. Manual actualizado de Leprología. Fontilles 2008:15-36

11.2.-Bibliografía de resultados de tratamiento específico y leproreacciones de 1º etapa.

- 1.-Contreras, Guillén. Estudio sanitario de la Colonia Sanatorio de S. Francisco de Borja.Sección sanitaria. Rev.Fontilles 1943; 355:679-681
- 2.-Montañés P. El problema actual de la lepra desde el punto de vista sanitario. Trabajos del sanatorio Nacional de Fontilles.Alicante 1932-1933;1:99-136.
- 3.-Carbonell M,Prats G. Tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1944-1947;1:371-388.
- 4.-Tratamiento de la lepra. Colonia Sanatorio Nacional de San Francisco de Borja para los pobres leprosos. Valencia 1904: 182-183.
- 5.- Perez Dagnino, Alfredo. Concepto moderno de la lepra y se estado actual en la provincia de Alicante. Tesis doctoral. 1915.
- 6.-Guillén M. Tratamiento de los leprosos de la Colonia-Sanatorio de Fontilles. Revista de La Medicina Valenciana 1912 ; 142: 293-297.
- 7.-Sampelayo H.H, Sadi de Buen. La lepra y el problema de la lepra en España.. Capítulo VI. Pronóstico y tratamiento.Monografías Calpe de Biología y Medicina. Madrid 1923:129-168.
- 8.-Guillén M. Los baños en el tratamiento de los leprosos. Rev.Fontilles 1922; 211: 2383-2384.
- 9.-Guillén M, Albal P. Nuevos tratamientos de la lepra. Rev.Fontilles 1925; 244:77-78.
- 10.-Guillén M.El tratamiento de la lepra por el Eparseno. Rev. Fontilles 1924; 229:2714.
- 11.-Zurbitu D. Una visita a Fontilles. Las jornadas de la lucha contra la lepra. Razón y fé. Madrid 1928:3-22.
- 12.-Albi R. De la lepra y su profilaxia en España especialmente en la región de levante. Tesis de Rafael Bover Albi. (1911-1912). Madrid 1913.
- 13.-Guillén M, Alapont R. Lepra y 606. La Medicina Valenciana 1910; 120:353-356.
- 14.-El 607.Rev. Fontilles 1911; 86:628.
- 15.-Noticias.Rev. Fontilles 1911; 88:641.
- 16.-Guillén M, Albal P. Nuevo tratamiento de la lepra. Rev. Fontilles 1925; 242: 39-40.
- 17.-E.Jeanselme. La lépre. Capítulo XV. Traitement.Autres medicaments dont l'emploi a ete preconise. G.Doin&Cie.Editeurs, Paris 1934:661-668.
- 18.-Guillén M. Generalización de los preparados de Rogers Hollman y Dean a otros aceites animales y vegetales. Notas clínicas.Rev. Fontilles 1925; 251:209-210.
- 19.-Guillén M. Tratamiento de la lepra con el teluro. Notas clínicas. Rev.Fontilles 1929; 285:122-123.
- 20.-Guillén M. La teluroterapia en la lepra. Notas clínicas. Rev. Fontilles 1929; 286:135-136.
- 21.-Celaya F, Guillén M. La teluroterapia en la lepra. Notas clínicas. Rev.Fontilles 1929; 287:157-158.
- 22.-Guillén M. Sobre el valor del yoduro de potasio sólo y asociado en el tratamiento de la lepra. Notas clínicas. Rev.Fontilles 1931; 306:63-64.
- 23.-Acta celebrada el día 3 de Mayo de 1944. Actas Dermo-sifiliogr. 1944; 35: 900-902.
- 24.-Crónica Sanitaria. Medicación. Rev.Fontilles 1944; 364: 890-891
- 25.-Gil S. Estudio del aceite de Chaulmoogra y sus derivados a partir del Calancoba Welwitschii Gilg. Rev. Fontilles 1942; 336: 303-304.
- 26.- Gil S. Estudio del aceite de Chaulmoogra y sus derivados a partir del Calancoba Welwitschii Gilg. Rev.Fontilles 1942; 337: 316-317.

- 27.-Contreras. Ensayo y valoración del primer ester de chaulmoogra totalmente español. Apéndice Sanitario 1944-1947: 125-140.
- 28.-Gil, S.J. Preparación de los ésteres etílicos de los ácidos grasos totales del aceite de chaulmoogra obtenido de las semillas de la calancoba (Miami-gnomo) de la Guinea española en el Instituto Químico de Sarriá. Apéndice Sanitario 1944-1947:130-137.
- 29.-Guillén M, Abal P. Nuevos tratamientos de la lepra. Rev.Fontilles 1925; 243:54.
- 30.-Guillén M. Tratamiento de la lepra. Notas clínicas. Rev.Fontilles 1928; 270:66-69.
- 31.-Guillén M. Trabajos originales. Tratamiento de los leprosos de la Colonia-Sanatorio de Fontilles. Revista La Medicina Valenciana 1913; 143: 323-325
- 32.-Guillén M, Abal P. Los primeros resultados conseguidos con las inyecciones de Alepol, aplicadas en Fontilles al tratamiento de la lepra. Notas clínicas. Rev.Fontilles 1928; 276:183-184.
- 33.- Guillén M, Abal P. El año 1929 en Fontilles. Notas clínicas. Rev.Fontilles 1930; 291:9.
- 34.-Dikson. Transmisión, tratamiento y profilaxis de la lepra, por el Dr. Dikson. Rev. Fontilles 1925; 247:136-138.
- 35.-Guillán M, Abal P. Hoja médica. Rev.Fontilles 1923; 217: 2489-2490.
- 36.-Guillén M, Albal P. El mes de febrero en fontilles. Hoja Médica. Rev.Fontilles 1923; 218:2519-2520.
- 37.- Guillén M, Comín J. La Lepra en la infancia. Crónica Médica.Rev.Fontilles 1928; 736.
- 38.-Estado Sanitario de Fontilles..Rev.Fontilles 1921; 194: 2120-2123.
- 39.-Remigio S.J.¿Se curaran?.En las séptimas cartas de otro mundo. Cartas de otro mundo. El mensajero del Corazón de Jesús. Bilbao 1925:234-240.
- 40.-Guillén M. Sobre un nuevo Procedimiento para tratar a los enfermos de lepra. Notas clínicas. Rev.Fontilles 1929; 296:102.
- 41.-Guillén M. Historia clínica núm. 168. Notas Clínicas. Rev.Fontilles 1926; 243:7.
- 42.-Guillén M. Historia Clínica núm 179.Notas Clínicas. Rev.Fontilles 1926; 245:53.
- 43.- Guillén M, Albal P. Historia clínica nº 140. Notas Clínicas. Rev.Fontilles 1929; 284:84-85.
- 44.-Guillén M. Acuerdos tomados en la última Conferencia Internacional de Lepra(Manila,1931). Rev.Fontilles 1931; 314:208.
- 45.-Guillén, M, Albal, P. Algunas consideraciones sobre tratamiento de lepra. Notas Clínicas. Rev.Fontilles 1931; 311:155-156.
- 46.- Contreras Félix, Rodrigo M. Nota previa sobre tratamiento, con infiltraciones de novocaína, de neuritis y otras manifestaciones dolorosas de la lepra. Apéndice Sanitario 1944-1947:63-68.
- 47.-Rodrigo M. Contribución al estudio de la leporreacción y su tratamiento. Apéndice Sanitario 1944-1947:117-124.
- 48.- Rodríguez C. Alteraciones Nasales de la lepra. Apéndice Sanitario 1944-1947:297-303.
- 49.-De Castells, D.J.M. Manifestaciones bucofaríngeas de la lepra. Notas clínicas.Rev.Fontilles 1932; 319:83-86.

11.3.-Bibliografía de resultados del tratamiento específico y leproreacciones de la 2º Etapa.

- 1.- Torrella E. Tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1951;2(7):541-548.
- 2.-Contreras F. Las sulfonas en el tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1949;2(4):289-304.
- 3.-Contreras F, Guillén J, Torrilla E. Nuestra experiencia sobre el tratamiento de la lepra con Sulphetrone. Rev.Lepr.Fontilles 1949;2(4):305-311.
- 4.-Terencio de las Aguas J. Terapéutica de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1958;4(5):295.
- 5.- Terencio de las Aguas J. Tratamiento de la lepra. Lecciones de Leprología. 1º ed. Fontilles 1973; 353-380.
- 6.-Torrella Gil E. Estudio comparativo de las modernas medicaciones antileprosas. Rev.Lepr.Fontilles 1952;3(1):21-52.
- 7.-Contreras F, Miro J, Guillen J, Tarabini J, Terencio J. Terapéutica de la lepra.Rev.Lepr.Fontilles 1954;3(6):495-503.
- 8.-Contreras F, Guillén J, Terencio J, Tarabini J.El timosulfón en el tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1956;4(2):89-93.
- 9.-Tarabini J. Quimioantibioticoterapia de la lepra. Rev.Lepr. Fontilles 1959;4(7).
- 10.- Terencio de las Aguas J. Centenario de los congresos internacionales de lepra. Rev.lepr. Fontilles 1997;21(2):175-194.
- 11.-Contreras Dueñas F. Lepra en la infancia. Rev.lepr.Fontilles 1953;3(4):307-317.
- 12.-Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos de la OMS en lepra: Tercer informe. Ginebra 1966. OMS, Serie de Informes Técnicos.
- 13.-Terencio de las Aguas J. Tratamiento de la lepra. Lecciones de Leprología. Fontilles 1964;1-48.
- 14.- Torrent Guasp F. Criterio de elección de la medicación antihanseniana en las diversas modalidades clínicas de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1963;5(7):727-735.
- 15.-Terencio de las Aguas J. Consideraciones actuales sobre la terapéutica de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1975;10(3):241-244.
- 16.- Terencio de las Aguas, J. Estado actual de la terapéutica de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1978;11(6):583-591.
- 17.-Terencio de las Aguas, J. Resultados del tratamiento con sulfonas a largo término en la lepra Lepromatosa, con especial relación a las alteraciones renales y frecuencia de la sulfonoresistencia. Rev.Lepr.Fontilles 1979;12(1):31-40.
- 18.-Terencio de las Aguas J, Santamaría L. Resistencia Sulfónica de tres casos de lepra lepromatosa. Rev.Lepr.Fontilles 1977;11(2):151-156.
- 19.-Terencio de las Aguas, J. Editorial. Las resistencias medicamentosas. Rev.Lepr.Fontilles 1985;15(1):9-10.
- 20.-Terencio de las Aguas, J. Editorial. Las resistencias medicamentosas en la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1986;15(5):553-555.
- 21.- Terencio de las Aguas, J.Recaídas en la lepra, experiencia personal. Rev.Lepr.Fontilles 1993;19(3):277-286.
- 22.-Carbonell M, Prats G. Tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1944-1947;1:371-388.
- 23.-W. Whitcomb. Anales Merck:1942. Índice de revistas. Rev.Lepr.Fontilles 1944;1:99.
- 24.- Guillén J, Gomez R. Penicilina y lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1944;1:305-306.
- 25.-Fernandez M.M J, Bergel M. El metanal sulfoxilato de sodio en el tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1948;2(1):1-3.

- 26.-Gay Prieto J, Contreras Dueñas F. Nuestra experiencia sobre el tratamiento de la lepra. Memoria del V Congreso Internacional de la lepra. La Habana.1949;132.
- 27.- Tarabini J. Hidracida isonicotínica en altas dosis con estreptomocina o aminoácidos azufrados en el tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1956;4(1):19-31.
- 28.-Contreras F, Guillén J, Terencio J, Tarabini J. Tratamiento de la lepra con Dipasic. Rev.Lepr.Fontilles 1959;4(7):545-551.
- 29.-Contreras F, Guillén J, Terencio J, Tarabini J. Tratamiento de la lepra con difeniltiourea (DTU). Rev.Lepr.Fontilles 1960;5(1):31-35.
- 30.-Orbaneja J.G, Contreras F, Such M,Guillén J,García A, Tarabini J, Morán F, Terencio J. Primeros resultados del tratamiento de la lepra con un nuevo preparado: Leprosan. Rev.Lepr.Fontilles 1957;4(3):97-101.
- 31.-Contreras F, Guillén J, Terencio J, Tarabini J. Tratamiento de la lepra con D-cicloserina. Rev.Lepr.Fontilles 1960;5(1):49-55.
- 32.-Languillón J. Etude comparative de l'activite de six medicaments antilepreuses. Med.Trop.69 ;29(6):694-698.
- 33.-Languillón MJ. Traitement de la maladie de Hansen par les sulfamides retard. Bull, de l'Acad. Nat. De Med., 1974;158(5):384-389.
- 34.-Tarabini C.G. Traitement de la lépre par la DDS et les sulfamides et prophylaxie par la DDS. Acta lepr 1968;(34):28-44.,
- 35.-Contreras Dueñas F, Guillén Prats, Terencio de las Aguas J. Primeros resultados del tratamiento de la lepra con Madribon. Rev.Lepr.Fontilles 1960;5(2):173-175.
- 36.-Yawalkar, Vischer W.A. Lamprén en la Lepra. 2º ed.Basilea. Suiza: División farmacéutica 1984.
- 37.- Regliane de Oliveira C, Hernandez Ramos J.M. Actualizaciones en tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 2006;25(6):485-515.
- 38.- Terencio de las Aguas, J. Pasado, presente y futuro. Rev.Lepr. Fontilles 1966;20(6):1201-1238.
- 39.-Terencio de las Aguas J,Richeri D. Tratamiento de la lepra con Rifampicina. Rev.Lepr.Fontilles 1974;9(4): 365.
- 40.-Terencio de las Aguas, J, Gervazoni B, Ravioli R. Conclusiones sobre la rifampicina en la lepra a los siete años de tratamiento. Rev.Lepr.Fontilles 1980;12(4): 425-436.
- 41.- Terencio de las Aguas J. Editorial.Rev.Lepr.Fontilles 1974;9(5): 451.
- 42.-Terencio de las Aguas J, Gómez Echevarria J, López Pla J. Efectos secundarios y toxicidad de la Rifampicina en el tratamiento de la lepra.. Rev.Lepr.Fontilles 1993;19(3):259-267.
- 43.-Torres Torres R. Estudio sobre la disminución de leprorreacciones en Fontilles desde la implantación del tratamiento con poliquimioterapia de la OMS respecto a tratamientos anteriores en los que se empleaban diferentes dosis de Rifampicina. Tesis doctoral 2006-2007.
- 44.- Terencio de las Aguas J. Tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1990;17(5): 491-497.
- 45.-Terencio de las Aguas, J. Poliquimioterapia en la lepra.Rev.Lepr.Fontilles 1983;14(1):27-34.
- 46.- Terencio de las Aguas J, Gatti C.F. Asociación clofazimina-sulfonas en el tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1978;11(4): 371-375.
- 47.- Ravioli, Gervazoni B. Instrucciones para efectuar el control de la lepra.Rev.Lepr.Fontilles 1983;14(2):117-121.
- 48.-Terencio de las Aguas J. Leprorreacciones. Tratamiento. Rev.Lepr.Fontilles 1966;6(5): 431-448.

- 49.-Rodrigo M. Contribución al estudio de la leproreacción y su tratamiento. Apéndice Sanitario 1944-1947; (2):117-124.
- 50.-Montañés P, Negro E. Tratamiento de la leproreacción con el Piramidón. Trabajos del Sanatorio de Fontilles. Alicante 1932-1933;1:89-98.
- 51.-Guillén J, Rodrigo M. Histaminoterapia en lepra. Apéndice Sanitario 1944-1947; (2):175-178.
- 52.-Terencio J. Tratamiento de las leproreacciones con el Dimetilisopropilazuleno. Rev.Lepr.Fontilles 1960;5(1):37-48.
- 53.-Contreras F, Guillén J, Tarabini J, Terencio J. Nuevos tratamientos en las leproreacciones. Rev.Lepr.Fontilles 1956;4(2):59-71.
- 54.- Herrera, G. Vitamin D in massive doses as an adjuvant to the sulphones in the treatment of the tuberculoid leprosy. Int. Jour. Lep. 1949:35.
- 55.-Floch H, Horth, R. La vitaminothérapie B1 dans la leper (Nevrites lépreuses). Bull Soc. Path. Exot, 1953;46(2):262. Trad. Del res. En Trop. Dis. Bull.1953:819.
- 56.-Meklen FP, Y Riou M. Résultats favorables d'une n d'essai de dérivés vitaminiques K dans la lepre..Bull. Soc. Path. Exot. 1953;46(5):741-8.
- 57.-Floch H, Sureau P. La vitaminothérapie K dans la lepre. Bull.Soc. Path. Exot. 1953;46(5):631-7.
- 58.-Floch H, G. Sureau P. La vitaminothérapie C dans la lèpre (formes tuberculoides réactionnelles).Bull.Soc.Path.Exot.1952;45(4):443-446.
- 59.-Iglesia, V, Rafale. Las altas dosis de vitamina B1 por vía intrarraquídea en el tratamiento de la lepra. La Semana Médica 1943;17: 456.
- 60.-Terencio de las Aguas J, Torrent F. El Hegama 100 en el tratamiento de las anemias y neuritis de los hansenianos. Rev.Lepr.Fontilles 1961;5(3): 271-274.
- 61.-Contreras F, Guillén J, Terencio J, Tarabini J. Hemoterapia de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1954;3(5):355-362.
- 62.-Terencio de las Aguas J. Editorial. Profilaxis de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1988;16(4):413-415.
- 63.-Contreras F, Guillén J, Tarabini J, Terencio J. Resultados clínicos e inmunológicos en hansenianos adultos vacunados con BCG oral. Rev.Lepr.Fontilles 1956;4(1):33-38.
- 64.- Contreras F, Tarabini J, Contreras (hijo) F. Acción lepromino-positivizante del BCG intradérmico en hansenianos. Rev.Lepr.Fontilles 1959;4(6): 469-480.
- 65.-Terencio J. La prednisona en las fases agudas de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1957;4(4):203-210.
- 66.-Contreras F, Guillén J, Miguel S, Terencio J, Tarabini J. Tratamiento de las leproreacciones con cortisona. Rev.Lepr.Fontilles 1955;3(8):555-563.
- 67.-Terencio de las Aguas J. El Acth y los corticoides en la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1961;5(3): 249-258.
- 68.-Terencio J, Tarabini J. La dexametasona en el tratamiento de las leproreacciones. Rev Lepr.Fontilles 1959;4(8):665-676.
- 69.-Tarabini J, Hernandez V. La triamcinolona en el tratamiento de las leproreacciones. Rev.Lepr.Fontilles 1958;4(6):481-488.
- 70.-Terencio de las Aguas J, Contreras Dueñas F. Primeros resultados del tratamiento de las leproreacciones con talidomida. Rev.Lepr.Fontilles 1966;6(5):449-455.
- 71.-Terencio de las Aguas J, Contreras Dueñas F. Tratamiento de las leproreacciones con talidomida.. Rev.Lepr.Fontilles 1967;6(7):587-593.
- 72.-Terencio de las Aguas J, Contreras Dueñas F. Tratamiento de las leproreacciones con talidomida. Rev.Lepr.Fontilles 1968;7(1):1-8.
- 73.-Terencio de las Aguas J. La talidomida en el tratamiento de las leproreacciones. Rev.Lepr.Fontilles 1970;7(6): 557-584.

- 74.-Terencio de las Aguas J. Seis años de experiencia con talidomida. Rev.Lepr.Fontilles 1972;7(5):587-598.
- 75.-Regliane de Oliveira C, Hernandez Ramos J.M. Actualizaciones en tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 2006;25(6):485-516.
- 76.-Martinez Jiménez A, Gomez Urcuyo F. Carbamazepina en las manifestaciones neurológicas de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1973;12(2):147-151.
- 77.- Chover Madramany P. Lepra nasal.- Su importancia en el diagnóstico precoz y en la clasificación de la enfermedad.- Lesiones faríngeas.- Lesiones Laríngeas.- Tratamiento especial de estas manifestaciones.Rev.Lepr.Fontilles 1950;2(6):473-481.
- 78.-Contreras F. Curabilidad de la lepra. Rev.Fontilles 1944; 359:768-774.



11.4.-Bibliografía de resultados de tratamiento específico y leproreacciones de la 3º etapa.

- 1.-Comité de Expertos de la OMS. 5º Informe. Serie de Informes Técnicos 607. Editado por la OMS Ginebra 1977.
- 2.-Quimioterapia de la lepra para los programas de lucha. Serie de Informes Técnicos 675. Editado por la OMS Ginebra 1982.
- 3.-Comité de Expertos de la OMS en lepra. Serie de Informes Técnicos 768.Sexto informe. Ginebra 1988.
- 4.-Informe sobre grupos de talleres presentados en el XIII Congreso Internacional de Leprología, La Haya, 11-17 de septiembre de 1988.
Rev.Lepr.Fontilles 1988; 16(6): 701-706.
- 5.-Quimioterapia de la lepra. Serie de Informe Técnicos OMS 847. Editado por la OMS. Ginebra 1994.
- 6.- Comité de Expertos de la OMS en lepra. Serie de Informes Técnicos 874. Séptimo informe. Ginebra 1998.
- 7.- Terencio De Las aguas J. La Lepra en el tercer milenio 2005 una nueva meta.
Rev.Lepr.Fontilles 1999;22(3):277-281.
- 8.-Boletín Técnico. Recomendaciones de la Comisión Médico-Social de ILEP. Foro técnico de la ILA. Implicaciones para los programas de control de lepra. Rev. Lepr.Fontilles 2003;24 (1):9-14.
- 9.-Baohong Ji. MDT acompañada (AMDT) más interrogantes que respuestas. Rev. Lepr.Fontilles 2003;24(1):15-24.
- 10.-Regliane de Oliveira C, Hernandez Ramos J.M. Actualizaciones en tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 2006;25(6):485-545.
- 11.-Terencio De Las Aguas J. Poli-quimioterapia en la Lepra. Rev.Lepr. Fontilles 1983;14(1):27-34.
- 12.- Terencio De Las Aguas J. Tratamiento de la lepra. Rev.Lepr. Fontilles 1990;17(5):491-497.
- 13.- Terencio de las Aguas J. Tratamiento de la lepra . Nuevos esquemas. Rev.Lepr.Fontilles 1998;21(6):689-697.
- 14.- Manual actualizado de leprología. Fontilles 2008.
- 15.- Ferreira Cestari T.Capítulo 7. Lepra y embarazo. Rev.Lepr.Fontilles 2008;26(6):542-548.

- 16.-Terencio de las Aguas J. Lepra en la infancia. Rev.Lepr.Fontilles 1994;20(6):639-648.
- 17.-Gómez J R. Tratamiento de la lepra. Manual actualizado de leprología. Fontilles 2008;137-144.
- 18.- Terencio de las Aguas, J. Pasado, presente y futuro. Rev.Lepr.Fontilles 1996;20(6):1201-1238.
- 19.-Guidelines for Global Surveillance of Drug Resistance in Leprosy. World Health Organization.2009
- 20.-Williams D, Guillis T. Detección molecular de fármaco-resistencias frente al Mycobacterium Leprae. Rev.Lepr. Fontilles 2004;24(6):515-532.
- 21.-Terencio de las Aguas, J. Recaídas en la lepra, experiencia personal. Rev.Lepr.Fontilles 1993;29(3):277-286.
- 22.-OMS. Leprosy update 2011.Weekly epidemiological record 2011;36(86):389-400.
- 23.-OMS.Surveillance of drug resistance in leprosy:2010.Weekly epidemiological record 2011;23(3):237-240.
- 24.-Terencio de las Aguas J. Leprorreacciones. Rev.Lepr.Fontilles 1999;22(2): 163-178.
- 25.- Hanpaa M, Lockwood D, Hietaharju A. El dolor neuropático en la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 2004;24(5):432-436.
- 26.- Castro de sena, Guedes C, y col. Ciclosporina, un tratamiento para pacientes de lepra con neuritis crónica que se asocia con un control del dolor y la reducción de anticuerpos frente al factor de crecimiento neural. Rev.Lepr.Fontilles 2006;25(6):471-484.
- 27.-. Regliane de Oliveira C, Hernandez Ramos J.M. Actualizaciones en tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 2007;26(1):9-18.
- 28.-17º Congreso Internacional de Leprología (ILA) Hyderabad (India) 2008. Rev.Lepr.Fontilles 2008;24(4):357-358.
- 29.-Ganapati R, Pai VV, Khanolkar SA y Shinde M. Ensayos clínicos con tratamientos basados en moxifloxacino: comunicación preliminar. Rev.Lepr.Fontilles 2009;28(1):49-55.
- 30.-Souza Cunha M.Nuevos avances terapéuticos. Nuevas perspectivas terapéuticas. Rev.Lepr.Fontilles 2009;28(1):42-46.
- 31.-Balagon MF, Cellona R, Abalos RM, Gelber RH, Sounderson P. Eficacia de un tratamiento con ofloxacino de 4 semanas en comparación con la MDT-OMS estándar para lepra PB. Rev.Lepr.Fontilles 2010;27(5):510.

32.-Walter S, Lockwood D. Leprorreacciones de tipo 1 (Reversión) y su control. Rev.Lepr.Fontilles 2009;27(1):67-71.

33.-Schuring PP, Richardus JH, Pahan D, Oskam L. Protección de la combinación de vacunación con BCG y profilaxis con rifampicina en la prevención de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 2009;28(3):303-304.

34.-Comes V. N° de enfermos en Fontilles(1909-2008). Cuidados y Consuelos. Cien años de Fontilles. Generalitat Valenciana- Asociación Fontilles 2009;365.



11.5.-Bibliografía de resultados de Inmunoterapia y vacunas.

- 1.- Gatti C, Cardama J. Inmunoterapia en lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1978;11(4):357-367.
- 2.-Terencio de las Aguas J. Editorial. Profilaxis de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1988;16(4):413-415.
- 3.-Sanchez-Cuenca J. Factor de transferencia de los linfocitos en la terapéutica de la lepra lepromatosa. Rev.Lepr.Fontilles 1974;9(5):455-469.
- 4.-. Regliane de Oliveira C, Hernandez Ramos J.M. Actualizaciones en tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 2007;26(1):9-18.
- 5.-Castells A, Terencio J, Ramírez A y otros.Thymopentin treatment in patients with chemotherapy-resistant lepromatous leprosy”. Surv Immunol. Res. 1985, 4/Suppl.1 (63-69). Excerpt. Med. Sec. 151, vol.9,núm. 2 (1987), pág. 33.
- 6.- Terencio de las Aguas J. Tratamiento de la lepra . Nuevos esquemas. Rev.Lepr.Fontilles 1998;21(6):689-697.
- 7.- Torres Muñoz P. Bacteriología. Rev.Lepr.Fontilles 2007;26(2):168-170.
- 8.-Terencio de las Aguas, J. Pasado, presente y futuro. Rev.Lepr.Fontilles 1996;20(6):1201-1238.
- 9.-Informe sobre quimioterapia. Informe sobre grupos de talleres presentados en el XIII Congreso Internacional de Leprología, La Haya, 11-17 de septiembre de 1988.Rev.Lepr.Fontilles 1988;16(4):705-713.
- 10.- Stanford JL,Torres P, Terencio de las Aguas J. Inmunoterapia en pacientes de lepra lepromatosa de Fontilles. Rev.Lepr.Fontilles 1985;15(3):309-312.
- 11.-Stanford JL, Stanford CA. La inmunoterapia durante los últimos 25 años en el mundo, desde 1985 en Fontilles hasta el 2009. Rev.Lepr.Fontilles 2009;27(1):20-21.
- 12.-Standford J.L. Control y erradicación de la lepra en España. Rev.Lepr. Fontilles 1987;16(3):271-273.
- 13.-Torres P, Gómez J,R. Una vacuna para la lepra: Evaluación de su necesidad y estrategia de desarrollo. Rev.Lepr.Fontilles 24(1):57-66.
- 14.-Duthie M, Gillis T, Reed S. Advances and hurdles on the way toward a leprosy vaccine. Human Vaccines 2011; 7(11):1172-1183.
- 15.-Duthie M, Goto W, Ireton G, Reece S y otros. Antigen-Specific T-cell Responses of Leprosy Patients.Clinic.Vaccine Immunol 2008; 15(2):1659-1665.
- 16.-ALM-IDRI vaccine Project update:February,2011.
- 17.-Duthie M, Saunderson P, Reed S. The potencial for vaccination in leprosy elimination: new tools for targeted interventions. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 2012;107(Suppl I):190-196.

11.6.-Bibliografía de resultados de Úlceras Hansenianas.

- 1.-Moll F. Úlceras Neuropáticas por lepra. Presentación oral del VIII Simposio Nacional de úlceras por presión y heridas crónicas. 2010.
- 2.-Terencio de las Aguas, J.Ulceraciones en la lepra. Tratamiento. Actualidad Dermatol.2001;4(4):248-256.
- 3.-Contreras, Terencio, Oliete, Guillén y Torrent. El mal perforante dorsal en la lepra. Su tratamiento. Rev.Lepr.Fontilles 1962;5(5):469-473.
- 4.- Terencio de las Aguas, J. Pasado, presente y futuro. Rev.Lepr.Fontilles 1996;20(6):1201-1238.
- 5.-Carbonell M, Prats G. Tratamiento de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1944-1947;1:371-388.
- 6.-Bansal N, Mukul. Comparación de fenitoína tópica con suero salino normal en el tratamiento de úlceras tróficas crónicas en lepra. Rev.Lepr.Fontilles 94;19(4):452.
- 7.- Menezes J, Rajendran A. Uso de fenitoína tópica como adyuvante de la inmovilización en el tratamiento de úlceras tróficas de lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1995;20(1):701.
- 8.- Guía de aprendizaje cuatro de ILEP. Cómo prevenir las discapacidades en la lepra. ILEP 2006.
- 9.-Moll F. Prevención de discapacidades y cuidados de enfermería. Manual actualizado de leprología. Fontilles 2008;161-175.
- 10.-Gómez Echevarría J.R, Marahuenda Fluixá A, Moll F. El pie en lepra. Rev.Lepr.Fontilles 2003;24(3):224-226.
- 11.-Tarabini Castellani G, Mariano G. Tratamiento de la úlcera perforante hanseniana con el Madribon. Rev.Lepr.Fontilles 1960;5(2):145-150.
- 12.-Terencio de las Aguas J. Tratamiento tópico de las ulceraciones crónicas de la lepra. Rev.Lepr.Fontilles 1968;7(1):23-26.
- 13.-Guillén Prats J. Tratamiento tópico de la úlcera perforante plantar. Rev.Lepr.Fontilles 1968;7(2):185-186.
- 14.-Gomez Echevarría JR, Terencio de las Aguas J. Tratamiento con apósitos de hidrocoloides semisintéticos en úlceras Hansenianas. Rev.Lepr.Fontilles 1988;16(4):447-452.
- 15.-Quintana Ginestar MV, Terencio de las aguas J. Tepezcohuite: una alternativa en el tratamiento de las úlceras neurotróficas de la lepra. A propósito de un caso. Rev.Lepr.Fontilles 1997;21(2):167-173.