

Lepra/Enfermedad de Hansen: Manejo de reacciones y prevención de discapacidades

Orientación técnica



Lepra/Enfermedad de Hansen: Manejo de reacciones y prevención de discapacidades

Orientación técnica

Lepra/Enfermedad de Hansen: Manejo de reacciones y prevención de discapacidades. Orientación técnica

ISBN: 978-92-9022-761-8

© Organización Mundial de la Salud 2021

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible bajo la Licencia "Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike" 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Según los términos de esta licencia, se puede copiar, redistribuir y adaptar el trabajo para fines no comerciales, siempre que el trabajo se cite adecuadamente, como se indica a continuación. En cualquier uso de este trabajo, no debe haber ninguna sugerencia de que la OMS respalda una organización, productos o servicios específicos. No se permite el uso del logotipo de la OMS. Si adapta el trabajo, debe licenciar su trabajo bajo la misma licencia Creative Commons o una equivalente. Si crea una traducción de este trabajo, debe agregar el siguiente descargo de responsabilidad junto con la cita sugerida: "Esta traducción no fue creada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS no es responsable del contenido o la precisión de esta traducción. La edición original en inglés será la edición auténtica y vinculante".

Cualquier mediación relacionada con las controversias que surjan en virtud de la licencia se llevará a cabo de conformidad con las normas de mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Cita sugerida. Lepra/Enfermedad de Hansen: Manejo de reacciones y prevención de discapacidades. Orientación técnica. Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional para el Sudeste Asiático; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Datos de catalogación en publicación (CIP). Los datos CIP están disponibles en <http://apps.who.int/iris> .

Ventas, derechos y licencias. Para adquirir publicaciones de la OMS, vea <http://apps.who.int/bookorders>. Para enviar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, vea <http://www.who.int/about/licensing>.

Materiales de terceros. Si desea reutilizar material de este trabajo que se atribuye a un tercero, como tablas, figuras o imágenes, es su responsabilidad determinar si se necesita permiso para esa reutilización y obtener el permiso del titular de los derechos de autor. El riesgo de reclamaciones resultantes de la infracción de cualquier componente de propiedad de terceros en el trabajo recae únicamente en el usuario.

Renuncias generales. Las denominaciones empleadas y la presentación del material de esta publicación no implican la expresión de ninguna opinión por parte de la OMS sobre la condición jurídica de cualquier país, territorio, ciudad o zona o de sus autoridades, o sobre la delimitación de sus fronteras o límites. Líneas punteadas y discontinuas en los mapas representan líneas fronterizas aproximadas para las cuales puede que todavía no haya un acuerdo completo. La mención de empresas específicas o de productos de ciertos fabricantes no implica que son avalados o recomendados por la OMS con preferencia a otros de naturaleza similar que no sean mencionados. Salvo error u omisión, los nombres de los productos patentados se distinguen por letras iniciales en mayúscula.

Sin embargo, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ya sea expresa o implícita. La responsabilidad de la interpretación y el uso del material recae en el lector. En ningún caso la OMS será responsable de los daños y perjuicios derivados de su uso.

Impreso en la India.

<i>Colaboradores</i>	v
<i>Abreviaturas</i>	vi
<i>Prefacio</i>	vii
<i>Resumen</i>	viii
1. Introducción a las reacciones y la neuritis de la lepra	1
1.1 Antecedentes.....	1
1.2 Definición de términos	2
1.3 Reacciones de tipo 1 y neuritis.....	4
1.4 Reacción de tipo 2	9
1.5 Dolor neuropático	11
1.6 Años de vida ajustados en función de la discapacidad en la lepra.....	11
2. Evaluación de la función nerviosa en la lepra	13
2.1 Introducción a la evaluación de la función nerviosa	13
2.2 Exploración sensorial.....	15
2.3 Exploración de músculos voluntarios.....	18
3. Tratamiento médico de las reacciones y la neuritis en la lepra	20
3.1 Tratamiento de la reacción de tipo 1 y neuritis.....	20
3.2 Tratamiento de la reacción de tipo 2	24
3.3 Tratamiento de las reacciones: resumen	29
4. Manejo de las reacciones y la neuritis: enfoque escalonado	30
4.1 Principios del manejo de las reacciones y la neuritis.....	30
4.2 Los cuatro pasos del manejo de las reacciones leprosas.....	32
4.3 Asesoramiento y promoción de la salud	35
5. Algoritmos para el manejo de personas con lepra en un entorno clínico.....	36
5.1 Algoritmo 1: detectar la presencia de una reacción	36
5.2 Algoritmo 2: determinar si una reacción es de tipo 1 o de tipo 2.....	37
5.3 Algoritmo 3: pruebas de la función nerviosa.....	38

5.4	Algoritmo 4: tratamiento de la reacción de tipo 1 y la neuritis.....	39
5.5	Algoritmo 5: seguimiento de los pacientes con reacciones de tipo 1 y neuritis	40
5.6	Algoritmo 6: inicio del tratamiento para una reacción de tipo 2	42
5.7	Algoritmo 7: seguimiento de los pacientes con una reacción de tipo 2	44
6.	Puntos principales que se deben recordar	45
7.	Bibliografía	47

Anexos

1.	Escala de gravedad del ENL del consorcio ENLIST	55
2.	Modelo de tarjeta del paciente con lepra	59
3.	Orientación adicional sobre la talidomida para el tratamiento de reacciones ENL	67

Colaboradores

N. Agebigo (Papua Nueva Guinea)
M. Balagon (Filipinas)
T. Bauru (Kiribati)
A. Beshah (Congo)
J. Barreto (Brasil)
J. Brandão (Brasil)
T. Budiawan (Indonesia)
J. Chukwu (Nigeria)
E. Cooreman (India)
M. Da Palma Caldas (Angola)
J. Darlong (India)
S. Dogra (India)
F. D. H. Estrada (Filipinas)
O. Faye (Malí)
A. Fomba (Malí)
M. D. Gupte (India)
K. Itoh (Japón)
K. Jetton (Islas Marshall)
A. John (India)
R. C. Johnson (Benin)
J. Joshua (India)
E. Keller (Estados Federados de Micronesia)
S. Lambert (Etiopía)
L. Lehman (Brasil)
D. Lockwood (Reino Unido)
A. Maghanoy (Filipinas)
M. Murhekar (India)
V. Narsappa (India)
R.S, Nicholls (Estados Unidos de América)
M. Nobre (Brasil)
S. K. Noordeen (India)
V.V. Pai (India)
T. T. Pakasi (Indonesia)
V. Pannikar (India)
S. Paul (India)
V. R. R. Pemmaraju (India)
S. Pennini (Brasil)
M. Puri (India)
B. Quao (Ghana)
K. Rahevar (Filipinas)
J. Richardus (Países Bajos)
Y. Rie (Japón)
I. Roger (Brasil)
M. Roses (Argentina)
P. Saunderson (Noruega)
S. Sermittirong (Tailandia)
V. Shetty (India)
A. Srikantam (India)
K. Stanley (India)
T. Tadesse (Etiopía)
A. Tobiki (Japón)
N. Vera (Colombia)
S. Warusavithana (Egipto)
S. L. S. Watdhani (Indonesia)
C. Wiens (Paraguay)
Zaw Lin (India)

Abreviaturas

AINE	fármaco antiinflamatorio no esteroideo
AVAD	año de vida ajustado en función de la discapacidad
BL	lepromatosa limítrofe (en inglés: <i>borderline leprosy</i>)
DFN	deterioro de la función nerviosa
EMV	exploración de músculos voluntarios
ENL	eritema nudoso leproso
ENLIST	Grupo de estudio internacional del ENL
ES	exploración sensorial
IB	índice bacilar
ILEP	Federación Internacional de Asociaciones contra la Lepra (en inglés: <i>International Federation of Anti-Leprosy Associations</i>)
LL	lepromatosa
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MB	multibacilar
MRC	Consejo de Investigaciones Médicas (en inglés: <i>Medical Research Council</i>)
PB	paucibacilar
STEPS	Sistema para la educación y prescripción segura de talidomida (en inglés: <i>System for Thalidomide Education and Prescribing Safety™</i>)
TMM	tratamiento multimedicamentoso
TNF α	factor de necrosis tumoral-alfa (en inglés: <i>tumor necrosis factor-alpha</i>)

Prefacio



El tratamiento multimedicamentoso (TMM) ha sido la estrategia principal para el control de la lepra durante casi 40 años. Esta estrategia ha reducido drásticamente la prevalencia registrada de la lepra, que ha pasado de más de 5 millones de casos cuando se introdujo por primera vez el TMM a menos de 200.000 en la actualidad. El tratamiento ha sido ampliamente aceptado, en gran parte porque tiene pocos efectos secundarios que son mayormente controlables. Rara vez se ha documentado resistencia a más de uno de los medicamentos antimicrobianos a la vez. La detección temprana de los casos y el inicio inmediato del TMM son cruciales para el control de la lepra, las deformidades limitantes y la discapacidad, así como para reducir la carga de enfermedad futura.

La lepra se caracteriza a menudo por reacciones inmunitarias, desencadenadas por la respuesta inmunitaria del organismo contra *Mycobacterium leprae*. Estas reacciones pueden ocurrir antes, durante y después del TMM. Si no se detectan o si se tratan de manera inadecuada, estas reacciones suelen progresar hasta causar un daño irreversible de los nervios y deformidades.

En este documento se presenta orientación actualizada sobre cómo detectar y abordar las reacciones de forma temprana para evitar un daño irreversible de los nervios. Con una evaluación periódica de la función nerviosa, se puede detectar el daño de los nervios de forma temprana, incluso antes de que se manifieste clínicamente. La utilización temprana del tratamiento permitirá prevenir que se produzca un mayor daño y protegerá al paciente de la aparición de discapacidades. La realización de evaluaciones periódicas de la función nerviosa es un componente esencial de las buenas prácticas clínicas para la lepra. Debe disponerse de estos servicios en cualquier centro en el que se trate a pacientes con lepra.

Es mejor prevenir que curar. Al impedir que el daño de los nervios pueda evolucionar a una discapacidad permanente, los médicos clínicos mejorarán la calidad de vida de los pacientes con lepra. Al mismo tiempo, se reducirá la carga que la enfermedad supone para los sistemas de salud y bienestar social de un país al reducirse la necesidad de intervenciones rehabilitadoras.

Estoy segura de que este documento será de utilidad para los profesionales de la salud que atienden a pacientes con lepra, en especial en entornos periféricos, y permitirá asegurar que dispongan de las competencias necesarias para reconocer las reacciones de la lepra y adoptar de forma inmediata las medidas adecuadas para prevenir las discapacidades.

Dr Poonam Khetrpal Singh

Directora regional

Región de Asia Sudoriental de la OMS

Resumen

La lepra es una enfermedad poco común pero muy extendida, con más de 200.000 nuevos casos al año a nivel mundial. La lepra presenta algunas características poco habituales dado que muchas de las complicaciones más problemáticas se producen como resultado de una respuesta inmunitaria del anfitrión contra el microorganismo infectante, *Mycobacterium leprae*. Estos episodios inflamatorios intermitentes y recurrentes se conocen como reacciones leprosas o lepróticas. Se dan en dos formas diferenciadas, con una inmunopatología subyacente y características clínicas y necesidades de tratamiento distintas. La afectación de ciertos nervios periféricos (neuritis) lleva a menudo a la discapacidad y a consecuencias psicosociales devastadoras.

La frecuencia y la gravedad con las que se producen las reacciones son diversas. En algunos entornos pueden afectar hasta a un 50% de los pacientes. Dado que la lepra es una enfermedad asociada a la pobreza, a menudo no es posible el acceso a la atención especializada en centros de referencia.

No obstante, quedan varias tareas importantes en la lucha para prevenir la discapacidad causada por la lepra. La principal prioridad continúa siendo la detección temprana de los casos, con objeto de poder iniciar el tratamiento lo antes posible tras la aparición de los síntomas. En segundo lugar, es importante detectar y controlar las reacciones y la neuritis de la lepra de manera eficaz, con objeto de preservar la función nerviosa. Una tercera tarea es la prevención primaria de la lepra, que se está desarrollando gradualmente como posibilidad real. Todas estas tareas deben llevarse a cabo a nivel periférico si se pretende que aporten un beneficio útil a la población en riesgo.

El objetivo de este documento de orientación técnica es examinar las prácticas actuales utilizadas para el tratamiento de las reacciones y la neuritis de la lepra, y describir formas en las que pueden mejorarse, con objeto de que los programas nacionales puedan alcanzar sus objetivos de prevención y de reducción al mínimo de la discapacidad debida a la lepra.

Las reacciones son exacerbaciones agudas de los signos y síntomas de la lepra que se producen durante el curso natural de la enfermedad, así como durante o después del tratamiento. Son consecuencia de la respuesta inmunitaria del organismo contra *M. leprae*. Pueden afectar la piel, los nervios, los ojos o las extremidades. Si no se tratan o si se tratan de forma inadecuada, las reacciones pueden conducir a un deterioro grave de la función nerviosa y, tras ello, a discapacidades. Las reacciones constituyen la vía principal por la cual la lepra causa daños en los nervios y discapacidad. El manejo eficaz de las reacciones es, pues, la clave para prevenir la discapacidad. El diagnóstico de las reacciones requiere

ciertas competencias clínicas, y el tratamiento eficaz requiere una valoración cuidadosa, ya que rara vez tienen un curso clínico claro y sencillo.

El manejo de las reacciones comporta habitualmente las cuatro etapas siguientes:

- (1) Detectar que se está produciendo una reacción en una persona que se sabe que tiene lepra, teniendo presente que en el momento del diagnóstico puede haber ya una reacción.
- (2) Evaluar la situación con exactitud, en especial mediante un examen de la función nerviosa.
- (3) Prescribir e iniciar el tratamiento correcto.
- (4) Realizar un seguimiento, supervisión y ajuste del tratamiento en función de la respuesta obtenida.

En este documento se presenta orientación actualizada sobre el diagnóstico y el manejo de las reacciones en diferentes entornos. El centro de interés deben ser los nervios periféricos y su funcionalidad. El objetivo para los programas nacionales debe ser mejorar el nivel de la evaluación de la función nerviosa en todos los centros en los que se trate la lepra, incluidos los de zonas remotas, en donde es posible que las normas de calidad sean inferiores.

Introducción a las reacciones y la neuritis de la lepra

1

1.1 Antecedentes

Aunque la lepra se manifiesta generalmente en forma de una enfermedad de la piel y a menudo es tratada por dermatólogos, en la actualidad se la está considerando mucho más como una enfermedad de los nervios periféricos (Lockwood, 2012), es decir, una neuropatía cuyas consecuencias a largo plazo llevan en especial a una pérdida de la funcionalidad en los nervios que inervan los ojos, las manos y los pies. Los estudios realizados indican que la afectación de los nervios en la lepra es más generalizada que lo que anteriormente se creía y, a menudo, pasa inadvertida (Smith, 2009). El daño insidioso que causa pocos síntomas es un fenómeno bien reconocido y a menudo se denomina “*neuritis sin actividad manifiesta*” o “*neuritis silente*”.

Esta afectación y pérdida de función de los nervios se da en grados diversos en las tres modalidades del sistema nervioso periférico: las funciones sensoriales, motoras y del sistema nervioso autónomo. Ello conduce a secuelas bien conocidas:

- La función sensorial está formada, a su vez, por diferentes modalidades (tacto leve, presión, calor y frío, dolor, etc.). La pérdida de estas funciones, en especial la de la sensibilidad protectora, permite que se produzcan lesiones y daños con pocos síntomas, y ello conduce a la ulceración, la infección y la inflamación crónica. El flujo sanguíneo elevado asociado a la inflamación crónica es lo que causa una resorción del tejido, con acortamiento y finalmente pérdida de los dedos.
- Cuando hay un compromiso de la función motora, los músculos se debilitan o sufren parálisis, y ello da lugar a las deformidades características de la lepra: lagofalmía, diversos tipos de mano en garra, dedos del pie en garra, pie caído, etc.
- Los nervios del sistema nervioso autónomo tienen diversas funciones de control, entre ellas las de la sudoración y el flujo sanguíneo. El daño conduce a menudo a una piel seca, que se agrieta y ulcera con mayor facilidad. El flujo sanguíneo elevado contribuye a producir la resorción del tejido, como se ha mencionado antes.0

El bacilo de la lepra tiene una predilección por la piel y los nervios, y también por las partes más frías del cuerpo. Los nervios más común y gravemente afectados son los próximos a la superficie de la piel, que habitualmente está más fría que los órganos internos. El ejemplo más ilustrativo es el del nervio cubital a la altura del codo. La presencia de bacilos de la lepra en los nervios, especialmente en las células de Schwann, es el signo precursor del daño posterior.



Los mecanismos a través de los cuales *M. leprae* causa un daño neurológico son diversos y complejos. Se sabía ya desde hace tiempo que el daño en los nervios aparecía a menudo de forma bastante súbita, como parte de una reacción leprosa. Se consideraba que la respuesta inflamatoria del mecanismo inmunitario del anfitrión era la causa primaria de cualquier neuropatía clínica (Hastings, 1985). A lo largo de las décadas siguientes, se han propuesto diversos mecanismos moleculares y bioquímicos para describir la forma en la que *M. leprae* interactúa con las células anfitrionas, en especial las células de Schwann (Rambukkana, 2002, Serrano-Coll, 2018), y se ha sugerido que no todo el daño que se produce en los nervios a causa de la lepra se debe a una respuesta inmunitaria. Sin embargo, hasta el momento esto no ha conducido a ningún nuevo enfoque terapéutico. Aunque los corticoides siguen siendo el único tratamiento de utilidad comprobada para la neuritis aguda en la lepra, se están estudiando otros medicamentos que actúan sobre el sistema inmunitario, especialmente como posible tratamiento para las reacciones de tipo 2 (Cogen, 2020; Hatemi, 2019).

1.2 Definición de términos

Muchos de los términos usados en este documento para describir el daño en los nervios son amplios y a menudo se usan indistintamente. El “**daño nervioso**” o daño en los nervios incluye cualquier daño en la estructura o la función de un nervio. Es bien sabido que, en la lepra, hay muchos nervios afectados o dañados, aun cuando este daño sea demasiado leve como para poder medirlo. “**Neuropatía**” es otro término que abarca los daños sufridos por la función nerviosa por cualquier causa. “**Neuritis**” significa estrictamente inflamación del nervio, lo cual implica la intervención del sistema inmunitario del anfitrión. Este se continúa considerando el mecanismo principal del daño en los nervios en la fase aguda de la enfermedad.

Desde un punto de vista clínico, el punto central es aquello que puede medirse. La función nerviosa se mide con diversos métodos que se describen más adelante y que se designan conjuntamente como **“evaluación de la función nerviosa”**. Cualquier pérdida de función se denomina deterioro o más concretamente, **“deterioro de la función nerviosa”** (DFN). La terminología relativa al deterioro y la discapacidad se describe en la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (OMS, 2001). El deterioro puede conducir a una dificultad para realizar determinadas actividades (limitaciones de la actividad). Ello puede tener ciertas consecuencias sociales, como la estigmatización y la discriminación (restricciones en la participación), que a menudo afectan la vida de las personas que tienen lepra.

Las **reacciones leprosas** son episodios de inflamación del mecanismo inmunitario que a menudo son autolimitados, pero que pueden ser también graves y prolongados. Las reacciones leprosas se consideran la causa subyacente de la mayor parte de la discapacidad asociada a la lepra y, por consiguiente, en muchas de las consecuencias psicosociales que pueden derivarse de ella. Se reconocen dos tipos principales de reacción: reacción de tipo 1 y de tipo 2. Las características distintivas de cada una de ellas se describen más abajo.

Mucho tiempo después que se haya tratado la lepra, puede haber varias causas de reaparición del dolor nervioso, que se deben tener presentes durante el seguimiento:

- Una **recaída** de la lepra puede conducir a nuevas reacciones y neuritis. Se maneja de la misma forma que si fuera una primera experiencia de lepra.
- El dolor es una característica destacada del **dolor neuropático**, que es una causa importante de morbilidad tardía en las personas que han sufrido lepra.
- También puede producirse una **neuropatía por atrapamiento**, en la cual el nervio (posiblemente algo agrandado a causa de la lepra) queda atrapado en uno de los túneles fibroósos del organismo, como el túnel cubital a la altura del codo o el túnel carpiano en la muñeca. Los síntomas incluyen dolor y pérdida de la función. Puede resultar útil recurrir al entablillado, pero por lo general se indica un tratamiento quirúrgico.

Es importante hacer un breve repaso sobre la clasificación de la lepra. Los nuevos casos presentan una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Estas pueden agruparse en función de los signos clínicos y de los resultados histopatológicos en un espectro continuo de la enfermedad, que muestra una buena correspondencia con la respuesta inmunitaria del anfitrión y con la carga bacilar (Ridley, 1966; Lockwood, 2012). El lugar en el que se encuentra un paciente en este espectro continuo de la enfermedad constituye un factor importante para determinar el riesgo de complicaciones, incluido el riesgo de aparición de una reacción. La clasificación de Ridley-Jopling en cinco grupos fue simplificada por la OMS a tan solo dos grupos para los fines del tratamiento multimedicamentoso (TMM) cuando se introdujo este tratamiento en 1981, y se establecieron dos esquemas de tratamiento distintos, para la enfermedad **paucibacilar** (PB) y la **multibacilar** (MB), respectivamente (OMS, 1982). Posteriormente ha surgido una dificultad práctica por cuanto las definiciones

operativas de la clasificación en PB o MB se han modificado varias veces, lo cual hace difícil comparar los resultados publicados en épocas diferentes. En general, en la actualidad cada vez son más los pacientes clasificados y tratados como casos MB, cuando anteriormente se hubieran clasificado como casos PB.

1.3 Reacciones de tipo 1 y neuritis

Estudios clínicos iniciales importantes sobre las reacciones de tipo 1: frecuencia y factores de riesgo

Se han realizado varios estudios clínicos grandes de las reacciones de tipo 1 y la neuritis, que se indican a continuación. El cuadro clínico de las reacciones es diverso. Fueron necesarios estudios grandes y con un seguimiento prolongado para determinar los factores de riesgo y apreciar la diversidad clínica y el pronóstico a largo plazo del trastorno.

Estudio retrospectivo:

- India (Riesgo de daño del nervio facial) (Hogeweg M et al., 1991)

Estudios de cohorte prospectivos:

- Tailandia (programa ordinario) (Schreuder P, 1998)
- *Bangladesh Acute Nerve Damage Study (BANDS)*, Bangladesh (Croft R et al., 1999 y 2000)
- *ALERT MDT Field Evaluation Study (AMFES)*, Etiopía (Saunderson P et al., 2000)
- *ILEP Nerve Function Impairment and Reactions Study (INFIR)*, India (van Brakel W et al., 2005; Smith W et al., 2009)

Hogeweg et al. indicaron que un 85% de los casos de lagofthalmía de inicio reciente tenían una lesión cutánea de lepra en la cara, lo cual permitía realizar una vigilancia más cuidadosa de estos casos para detectar de forma temprana el daño nervioso. Todo signo de una reacción en la piel debe ser una señal de advertencia respecto a una posible afectación de nervios cercanos (van Brakel, 2005). Schreuder et al. realizaron un seguimiento de 640 nuevos casos (un 66% con PB) de Tailandia durante un período de cinco a ocho años. Durante el seguimiento, hubo pocos pacientes con lepra PB (3,7%) que empeoraran, y hubo un número igual que mejoraron. El cambio fue mayor en los casos de lepra MB: 19% con mejoría y 18% con empeoramiento. Una proporción alta de los casos de lepra MB con deterioro de la función nerviosa mejoraron con el tratamiento de prednisolona: 47/62 casos (76%).

En Bangladesh, en donde el 83% de los casos fueron de tipo PB, Croft et al. indicaron que la mayoría de los DFN de nueva aparición se dieron en el primer año después del diagnóstico. Los factores de riesgo clave fueron la clasificación como MB y la presencia de un DFN en el momento del diagnóstico (Croft, 2000b). En Etiopía, hubo una proporción mucho mayor (50%) de casos de tipo MB (que en este caso significa un frotis positivo),

con tasas de incidencia de DFN muy superiores. Sin embargo, si el DFN era de aparición reciente, los resultados del tratamiento con prednisolona eran buenos (Saunderson, 2000).

El tratamiento con corticoides se comentará más detalladamente en el capítulo 3. Es importante señalar que el grado de mejora descrito en los diferentes estudios es muy diverso y depende en gran manera de factores operativos (Walker, 2008; Croft, 2000; Saunderson, 2000). Los factores que tienden a reducir la eficacia descrita del tratamiento (que, por ejemplo, presentan un buen resultado menos de un 50% de los casos) son los siguientes:

- inclusión de casos con un daño nervioso de un tiempo de evolución desconocido (en algunos casos será un daño antiguo);
- empleo de la recuperación total de la funcionalidad, en vez de la “mejora”, como requisito para el resultado;
- uso de una prueba sensorial más sensible de la función nerviosa, con lo que es más probable observar una cierta pérdida residual.

Los estudios que muestran una gran eficacia (mejoría en un 65% a 80% de los casos) tienen algunas de las siguientes características o la totalidad de ellas:

- inclusión tan solo de casos en los que se ha documentado con precisión el momento de aparición del nuevo daño nervioso;
- uso de la “mejoría” (con independencia de la manera como se defina) como criterio de valoración, en vez de la recuperación completa;
- uso de una prueba menos sensible para evaluar la pérdida sensorial (como la punta de un bolígrafo o un solo monofilamento de 10 g) que no permita detectar un bajo grado de pérdida sensorial residual.

El estudio INFIR realizado en India llevó a cabo un seguimiento de 303 casos de lepra MB a lo largo de dos años, con una búsqueda más intensiva de factores de riesgo para el DFN. Este se evaluó también con una mayor variedad de métodos, incluidos los estudios de conducción nerviosa (van Brakel, 2005). En el momento del diagnóstico, un 38% de los pacientes tenían una reacción o un daño nervioso reciente o nuevo. El factor de riesgo principal para el DFN fue la presencia de una lesión cutánea de lepra situada sobre la ubicación de un tronco nervioso (aumento del riesgo al triple o cuádruple). La presencia de signos de inflamación en una zona de piel de este tipo duplicaban el riesgo de DFN. En el estudio se observó que los estudios de conducción en nervios sensoriales y los umbrales de detección del calor permitían detectar la neuropatía de manera más temprana, hasta 12 semanas antes de que se observaran cambios en la exploración con un monofilamento (van Brakel, 2008). Sorprendentemente, en estudios posteriores del tratamiento profiláctico de todos los nuevos casos con corticoides o del tratamiento de la neuropatía en una fase muy temprana, no se ha observado una mejora de los resultados. Esto se describirá con mayor detalle en el capítulo 3 sobre el tratamiento médico de las reacciones y la neuritis.

En el estudio INFIR se realizaron también determinaciones de diversos anticuerpos y citocinas con objeto de buscar marcadores útiles de las reacciones y del DFN. Los efectos de un DFN antiguo tendían a ocultar los cambios recientes (Jadhav, 2011). Un análisis adicional puso de manifiesto que los niveles de algunos de los marcadores de inflamación aumentaban en el mes previo a la aparición clínica de una reacción y luego disminuían con el tratamiento con corticoides, si bien había considerables diferencias entre los distintos individuos (Raju, 2014).

Reacciones de tipo 1 y neuritis: características clínicas y evolución natural

Las reacciones de tipo 1 son causadas por una respuesta inflamatoria contra *M. leprae* en los tejidos. Se producen debido a una alteración súbita de la inmunidad de mecanismo celular, un tipo de reacción de hipersensibilidad de tipo retardado (Britton W, 1998). La reacción de tipo 1 se denomina también **reacción de inversión**, ya que la respuesta inmunitaria parece reducirse inicialmente y luego se “invierte” para pasar a ser más intensa. Es posible que se trate de una forma de presentación de la lepra o que se produzca durante el tratamiento con TMM o incluso tres o cuatro años después de finalizado el tratamiento (Rose, 1991). El comienzo del tratamiento con TMM parece desencadenar a menudo una reacción de tipo 1, debido tal vez a la rápida destrucción de bacilos que permite una recuperación del sistema inmunitario.

Se observan las manifestaciones características de la inflamación: hinchazón, enrojecimiento, calor, dolor y pérdida de la función. La manifestación clínica central en una reacción de tipo 1 es la inflamación alrededor de los bacilos en las lesiones cutáneas de lepra. Esto rara vez constituye un problema grave, puesto que la reacción es autolimitada. Se requiere un tratamiento sintomático hasta que se produce la resolución en unas pocas semanas. En los casos graves, las lesiones cutáneas inflamadas pueden ulcerarse.



Sin embargo, una cuestión importante a tener en cuenta es que una reacción en la piel se acompaña muy a menudo de una inflamación en uno o varios nervios, denominada neuritis. Esto puede tener graves consecuencias, incluido el daño nervioso permanente, el deterioro y la discapacidad. Así pues una reacción de tipo 1 en la piel puede considerarse un posible indicador de una neuritis inminente (van Brakel, 2005; Nery, 2013). Debe

prestarse especial atención a las lesiones de reacción situadas en la cara, ya que se asocian a un riesgo superior de daño del nervio facial, que da lugar a la lagofthalmía y sus consecuencias (Hogeweg, 1991).

Las reacciones están presentes a menudo en el momento del diagnóstico: alrededor del 22% de los nuevos casos presenta alguna forma de reacción, según indican los datos de un estudio realizado en tres países: Brasil, Nepal y Filipinas (Scollard, 2015). Si la reacción es leve y no hay indicios de neuritis, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ácido acetilsalicílico, el ibuprofeno o el paracetamol suelen ser suficientes para controlar los síntomas.

En el manejo de todos los pacientes con lepra es crucial una evaluación periódica de la función nerviosa. Esto permite detectar el DFN, ya sea como consecuencia de un episodio inflamatorio obvio (como el de una reacción) o a causa de la denominada neuritis silente. Por consiguiente, es esencial llevar a cabo una evaluación de la función nerviosa de manera regular durante el tratamiento de la lepra, con objeto de detectar la posible aparición de un DFN e iniciar un tratamiento específico para la reacción con el empleo de corticoides. Deben realizarse de forma sistemática pruebas de la función sensorial y de la función motora. Los métodos empleados se describen detalladamente en el capítulo 2. Hay dos razones importantes para llevar a cabo las pruebas periódicamente en todos los pacientes con lepra en tratamiento: *a)* puede producirse un DFN sin que haya ningún signo manifiesto (por ejemplo, dolor) que indique una reacción; *b)* si el DFN se deja sin tratar durante seis meses o más, la recuperación es improbable.

Aparte de estos factores de riesgo epidemiológicos y clínicos conocidos, varios grupos de investigación han buscado posibles marcadores biológicos que puedan indicar una reacción de tipo 1 inminente, entre ellos los del estudio INFIR antes mencionado. Se han hecho algunos avances adicionales (Tio-Coma, 2019), pero las pruebas propuestas todavía no están preparadas para su uso generalizado. Una dificultad importante con estas pruebas sería la de la selección de los pacientes y la cronología para su aplicación cuando, por definición, no hay nada más que sugiera una reacción inminente.

Reacción de tipo 1 y neuritis: métodos diagnósticos y exploraciones complementarias

El diagnóstico de una reacción de tipo 1 es básicamente clínico, y se basa en la detección de lesiones cutáneas inflamadas. La presencia de fiebre o la ulceración de las lesiones cutáneas indicarían una reacción de inversión más grave. Hay dos tipos específicos de pruebas diagnósticas que están indicadas en los pacientes con una reacción de tipo 1: *a)* pruebas de la función nerviosa para detectar toda posible neuritis acompañante; y *b)* pruebas para buscar toda posible contraindicación para el uso de un tratamiento con corticoides.

Se examinan a continuación las pruebas de la función nerviosa. El mensaje básico a transmitir es que, en cualquier DFN que haya estado presente durante menos de seis meses, existe la posibilidad de reversión con un tratamiento con corticoides, previniendo con ello una discapacidad permanente.

Las pruebas de laboratorio que están indicadas antes de prescribir corticoides son las siguientes:

- pruebas ordinarias para evaluar el estado de salud, según la práctica habitual (por ejemplo, hematología, bioquímica, serología del VIH);
- pruebas para descartar la tuberculosis, según esté indicado (por ejemplo, análisis de esputo, radiografía de tórax);
- pruebas para evaluar la posible presencia de diabetes (por ejemplo, glucosa en orina/sangre, prueba de tolerancia a la glucosa);
- examen coproparasitológico;
- cualquier prueba que esté indicada para confirmar una sospecha de infección, incluidos los cultivos de muestras de sangre o de muestras de heridas obtenidas con hisopo.

Reacción de tipo 1 y neuritis: manejo

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de una reacción de tipo 1 se comentan en el capítulo 3. Hay medidas importantes no farmacológicas que deben aplicarse en paralelo. Aunque esta labor suele realizarla el departamento de fisioterapia de los centros de referencia, puede llevarse a cabo también en cualquier lugar en el que se atienda a pacientes con lepra.

- El **reposo** de la extremidad afectada en la fase aguda puede facilitarse con el empleo del entablillado, especialmente por la noche.
- Una vez se ha reducido el dolor de la fase aguda, se aplica un **estiramiento pasivo** de cualquier músculo que esté debilitado, con objeto de preservar la movilidad articular; luego, los **ejercicios activos** ayudan a fortalecer los músculos debilitados.
- El **humedecimiento** y la aplicación de **aceites** en la piel seca ayudan a prevenir el agrietamiento y preservan la integridad de la epidermis.

A veces está indicada la intervención quirúrgica en la fase aguda para aliviar la presión sobre el nervio y dentro de él. Esto solamente está disponible en los centros especializados. Se han realizado muy pocos ensayos clínicos de las intervenciones quirúrgicas de descompresión (van Veen N et al, 2012). Las intervenciones quirúrgicas de rehabilitación desempeñan un papel importante en el manejo posterior de los pacientes en los que hay un daño nervioso permanente, pero esto queda fuera del alcance de este documento.

1.4 Reacción de tipo 2

Reacción de tipo 2: estudios principales y factores de riesgo

La reacción de tipo 2, también denominada **eritema nudoso leproso** (ENL), es un trastorno multisistémico remitente y recidivante que se da en pacientes con lepra lepromatosa (LL) o lepra lepromatosa limítrofe (*borderline leprosy*) (BL) que tienen una carga bacilar elevada. La incidencia difiere en diferentes cohortes. Una revisión de datos publicados indicó que un 1,2% del total de casos de lepra y un 15,4% de los casos de LL presentaron una reacción de tipo 2 (Voorend, 2013). Algunas series de casos describen que hasta un 50% de los casos de LL se ven afectados (Kumar, 2004; Pocaterra, 2006). Voorend et al. indicaron que se notificaron episodios múltiples en un 39% a 77% de los casos, con un promedio de 2,6 episodios por paciente. En todas las series, las reacciones de tipo 2 se asocian a un índice bacilar (IB) alto, normalmente superior a 4,0, en el momento del diagnóstico.

El eritema nudoso es de por sí un trastorno raro, de mecanismo inmunitario, que puede deberse a diversas causas subyacentes, como la tuberculosis, la sarcoidosis, la enfermedad de Crohn o un efecto adverso de diversos medicamentos. En la lepra, se considera que el ENL está relacionado con la presencia de inmunocomplejos circulantes que tienen efectos generalizados en todo el organismo y no solo en la piel (Kahawita, 2008).

El consorcio ENLIST¹ se formó en el 2014 y ha hecho contribuciones importantes al conocimiento de que disponemos sobre las reacciones de tipo 2. Una razón importante para la creación del consorcio fue la de realizar estudios multicéntricos teniendo en cuenta el hecho de que las reacciones de tipo 2 son, en general, poco frecuentes.

Los estudios importantes sobre las reacciones de tipo 2 son los siguientes:

- revisión sistemática de la epidemiología del ENL (Voorend C et al., 2013);
- mortalidad asociada al ENL (Walker S et al., 2014);
- estudio transversal de las características clínicas (Walker S et al., 2015);
- escala de gravedad del ENL (Walker S et al., 2017).

Reacción de tipo 2: manifestaciones clínicas

La primera labor del consorcio ENLIST fue la de recopilar datos exhaustivos sobre las manifestaciones clínicas de las reacciones de tipo 2 (Walker S, 2015). Con esta información se elaboró una escala de gravedad (Walker S, 2017), que permite evaluar cada caso de un modo objetivo y medir con exactitud los avances. Esta forma de reacción aparece y desaparece de forma recurrente, y es frecuente que el tratamiento no sea sencillo. Es importante poder detectar tanto la buena respuesta al tratamiento como cualquier posible empeoramiento del trastorno.

¹ ENLIST o Grupo de Estudio Internacional del ENL: consorcio mundial para mejorar el conocimiento y el tratamiento del ENL, con representantes de Bangladesh, Brasil, Etiopía, Filipinas, India, Indonesia y Nepal.

La característica diagnóstica clave de la reacción de tipo 2 es la presencia en la piel de nódulos inflamados, el denominado eritema nudoso. Los nódulos pueden encontrarse en cualquier lugar del organismo y no están relacionados con las lesiones cutáneas de la lepra. Están situados en los tejidos subcutáneos y generalmente tienen un diámetro de 1 a 2 cm. En los casos graves, pueden ulcerarse. Otras manifestaciones clínicas características que forman parte de la escala de gravedad son las siguientes:

- dolor;
- fiebre;
- número y extensión de las lesiones de ENL;
- edema periférico;
- dolor óseo;
- inflamación de las articulaciones o los dedos;
- linfadenopatía;
- nervios dolorosos a la palpación.



La evolución natural de un episodio agudo de ENL transcurre en un período de entre una y dos semanas. Muchos pacientes presentan múltiples episodios a lo largo de meses (Scollard et al., 2006). Se han descrito tres tipos de ENL:

- **ENL agudo:** episodio de ENL que dura menos de seis meses durante los cuales el tratamiento se ha retirado lentamente, sin reaparición del ENL mientras se administra el tratamiento.
- **ENL recurrente:** como mínimo un episodio adicional de ENL que aparece 28 días o más después de retirado el tratamiento del ENL.
- **ENL crónico:** episodio de ENL que dura más de seis meses durante los cuales el paciente recibe tratamiento para el ENL de forma continua o cualquier período sin tratamiento ha sido de menos de 28 días.

En los pacientes con ENL es probable que se produzca un deterioro de la calidad de vida y estos pacientes pueden tener que enfrentar costos económicos catastróficos para el hogar (Chandler, 2015). Se debe advertir a los pacientes que el ENL puede durar un año o incluso más. Se les debe asesorar sobre el control de los síntomas. Y se les debe entregar un folleto de información sobre los corticoides y una tarjeta de corticoides. Asimismo, se les debe advertir que no adquieran corticoides de venta sin receta para el tratamiento de sus síntomas. Es importante que tengan una supervisión por parte de un clínico con experiencia en el manejo de pacientes con ENL. Estos pacientes pueden presentar una depresión en relación con su trastorno y la medicación que se les administra. Durante las citas en el consultorio debe prestarse también atención a este aspecto.

Reacción de tipo 2: métodos diagnósticos y exploraciones complementarias

No se necesitan pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico de ENL. Sin embargo, sí es necesaria una vigilancia de las complicaciones que pueden aparecer como consecuencia de los fármacos inmunosupresores que se administran. También está indicada una evaluación de la función nerviosa de manera periódica.

1.5 Dolor neuropático

Los pacientes con lepra tratados pueden presentar hormigueo o dolor de quemazón en las lesiones cutáneas tratadas, así como en las manos y los pies. Estas manifestaciones pueden diagnosticarse erróneamente como reacciones. Si no hay dolor a la palpación en los nervios ni un DFN de nueva aparición, debe considerarse la posibilidad diagnóstica de un dolor neuropático, en especial si el diagnóstico inicial de lepra se ha hecho más de 3 a 5 años antes.

Estos pacientes deben ser tratados con el empleo de la escalera analgésica, empezando con paracetamol como primer paso, seguido del uso de un fármaco no esteroideo como el ibuprofeno si el alivio del dolor es insuficiente. En muchos pacientes será necesario un tratamiento con amitriptilina. Aunque se trata de un medicamento antidepresivo, las dosis empleadas para el dolor neuropático son inferiores y parece haber un efecto estabilizante directo sobre los nervios periféricos. También puede usarse gabapentina en los pacientes en los que el dolor no se alivia con otras medidas. No se recomienda el empleo de corticoides para el dolor neuropático en la lepra.

1.6 Años de vida ajustados en función de la discapacidad en la lepra

El año de vida ajustado en función de la discapacidad (AVAD) es una medición de la carga de enfermedad general, que se expresa mediante el número de años de vida perdidos a causa de la mala salud, la discapacidad o la muerte prematura. Este parámetro se elaboró en la década de 1990 como forma de comparar la salud general y la esperanza de vida en diferentes países, así como la carga general de enfermedad de diferentes trastornos. El AVAD es una medición de la carga de morbilidad o de discapacidad en la población, a nivel de la sociedad.

Los AVAD son la suma de los años vividos con la discapacidad y los años de vida perdidos. Los resultados de AVAD en el caso de la lepra muestran una carga mínima, ya que la mortalidad debida a la lepra es muy baja, y las muertes que se producen pueden no ser notificadas como relacionadas con la lepra (por ejemplo, muerte a causa de disentería en una persona con lepra tratada con corticoides). Puede haber una mortalidad

importante relacionada con la lepra a causa del ENL, la medicación con corticoides, la hipersensibilidad a la dapsona o el suicidio. Los AVAD tampoco miden bien los problemas de salud mental, ni los efectos negativos de la estigmatización o los efectos discapacitantes de la ulceración plantar.

Un estudio realizado en India (Rao P, 2013) puso de manifiesto una reducción de 13,4 años en el período de vida laboral productiva ideal. En el estudio se observó que, por término medio, hay una pérdida del 30% del período de vida laboral de una persona afectada por la lepra.

Evaluación de la función nerviosa en la lepra

2

2.1 Introducción a la evaluación de la función nerviosa

Con objeto de mejorar el manejo de las reacciones y la neuritis en la lepra en todas partes del mundo, este capítulo tiene dos objetivos clave en relación con la evaluación de la función nerviosa:

- Todos los programas y consultorios que tratan casos de lepra deben aumentar en gran manera la realización ordinaria de pruebas de la función nerviosa, con el empleo de las herramientas disponibles, ya sean bolígrafos o monofilamentos de nylon.
- Todos los programas y consultorios deben mejorar gradualmente la precisión y la utilidad de las pruebas realizadas, a través de una mayor capacitación, un mejor registro y el empleo de monofilamentos, siempre que sea posible.

En este capítulo se describen las pruebas para la exploración sensorial y la exploración de músculos voluntarios que pueden llevarse a cabo en cualquier entorno en el que se trate a pacientes con lepra (Becx-Bleumink M, 1990). Otras pruebas, como la detección del calor o el frío, las exploraciones de la función del sistema nervioso autónomo o los estudios de conducción nerviosa se realizan en algunos centros, pero están fuera del alcance de este documento.

El deterioro de la función nerviosa se define como un deterioro clínicamente detectable de funciones de los nervios que requiere intervención. La gravedad del DFN clínicamente detectable depende de la sensibilidad de la herramienta diagnóstica utilizada y de las gradaciones que puedan establecerse. Cuando el DFN no se trata en un plazo de seis meses tras su aparición, el daño nervioso puede pasar a ser irreversible y causar una discapacidad permanente. Por consiguiente, la evaluación periódica es una parte esencial del manejo adecuado de los casos de lepra.

La finalidad de la evaluación de la función nerviosa es cuádruple:

- diagnosticar la lepra (uno de los tres signos cardinales) y clasificarla para el tratamiento con TMM (la presencia de dos o más troncos nerviosos (no cutáneos) afectados comporta una clasificación de lepra MB);

- establecer la presencia de un DFN en un paciente concreto durante o después del TMM y decidir sobre las intervenciones apropiadas para prevenir un daño nervioso permanente;
- realizar un seguimiento de los cambios (recuperación, deterioro) que se producen en la función nerviosa después del tratamiento (parámetro principal de valoración); y
- evitar que las personas se vean afectadas por la identificación social de la lepra, reduciendo por lo tanto la estigmatización y la discriminación.

Para evaluar la función nerviosa, los profesionales de la salud necesitan herramientas accesibles y fáciles de utilizar, junto con métodos ordinarios de tamizaje para detectar de forma temprana la neuropatía sobre el terreno. Las herramientas deben ser lo suficientemente sensibles (es decir, deben tener un número bajo de resultados negativos falsos) como para diagnosticar correctamente un DFN, pero también lo bastante específicas (es decir, deben tener un número bajo de resultados positivos falsos) como para que no haya un sobrediagnóstico de DFN. Los estudios existentes indican que el nivel de competencia y de experiencia del personal de salud influye en la fiabilidad de las pruebas. Los métodos establecidos para la evaluación de la función nerviosa son la palpación de los nervios, la exploración sensorial (ES) y la exploración de músculos voluntarios (EMV). Para la ES se emplea habitualmente un bolígrafo (fácilmente disponible) o un monofilamento de nylon. Para la EMV se utilizan tres grados (según lo sugerido por J Watson) o bien la escala del Consejo de Investigación Médica (*MRC, Medical Research Council*) modificada de seis grados (0–5).

Antes de que el DFN sea detectable clínicamente, la mayoría de los nervios ya muestran alguna neuropatía subclínica que puede detectarse con los métodos más sensibles. El umbral de detección del calor y los estudios de conducción nerviosa permitieron detectar una neuropatía subclínica hasta 12 semanas antes de que esta fuera apreciable clínicamente con la exploración con el monofilamento o con la EMV (van Brakel, 2008). Se observó una correlación significativa entre los parámetros clínicos –engrosamiento del nervio (a la palpación), pérdida sensorial y debilidad muscular (EMV)– y las anomalías de la ecotextura de los nervios, el flujo sanguíneo endoneural y el área transversal (determinadas mediante una exploración ecográfica). Ecográficamente, el daño nervioso estaba más extendido y se observó incluso en nervios considerados clínicamente normales (Jain S et al.).

La evidencia existente indica que el empleo de monofilamentos de nylon Semmes-Weinstein es más sensible que la evaluación realizada utilizando un bolígrafo. Se observaron niveles sustanciales de infradiagnóstico con la exploración con un bolígrafo (Koelewijn L et al., 2003). Sin embargo, desde una perspectiva práctica, la detección de una pérdida sensorial leve con los monofilamentos más sensibles en un grupo de personas no condujo a un mejor resultado a largo plazo, en comparación con lo observado en las personas evaluadas con el empleo de bolígrafos (van Brakel, 2003).

La función nerviosa debe evaluarse en el momento del diagnóstico (evaluación inicial de referencia) y debe repetirse cada tres meses durante el TMM (si es posible, debe hacerse cada mes en los pacientes con un mayor riesgo de neuritis, por ejemplo los pacientes con MB que presentan ya un daño nervioso), así como al finalizar el tratamiento. También debe evaluarse la función nerviosa siempre que el paciente refiera dolor, entumecimiento o debilidad. Cuando se detecta un DFN, debe evaluarse la función nerviosa a intervalos mensuales durante el tratamiento con corticoides, y luego cada tres meses una vez finalizada la administración de corticoides. Es necesario involucrar al paciente mediante un asesoramiento adecuado acerca de la neuropatía y sus consecuencias, explicándole la importancia de la evaluación de la función nerviosa y la detección de los síntomas de neuropatía.

Se considera que un paciente tiene un mayor riesgo de presentar un DFN si:

- hay más de seis lesiones cutáneas con o sin afectación nerviosa (es decir, tan solo un agrandamiento del nervio sin presencia de DFN);
- hay una zona afectada de la piel de la cara o próxima al ojo o en las áreas invadidas por un tronco nervioso palpable o visiblemente agrandado, sin presencia de DFN;
- hay signos indicativos de una reacción (de tipo 1 o 2), incluida la neuritis aguda, ya sea de nueva aparición o tratada en los seis meses previos, sin presencia de DFN;
- el frotis de baciloscopia de la piel es positivo;
- se clasifica al paciente como afectado por lepra MB.

La evaluación de la función nerviosa se debe llevar a cabo:

- en cualquier unidad de salud que trate a pacientes con lepra;
- en las campañas de sensibilización y tamizaje a nivel comunitario;
- en el hogar (autoexamen de las personas afectadas por la lepra).

La evaluación de la función nerviosa debe realizarla cualquier profesional de la salud con formación para ello o cualquier persona afectada por la lepra que haya recibido capacitación.

2.2 Exploración sensorial

En este apartado se describen las pruebas de tacto leve, con el empleo de un bolígrafo, un solo monofilamento o un conjunto de monofilamentos graduados. La exploración sensorial ordinaria se limita a examinar las palmas de las manos y las plantas de los pies. La exploración de la pérdida de la sensibilidad en la córnea no debe aplicarse de manera sistemática. El número de lugares examinados en cada mano o pie no es una cuestión crítica, pero suele ser de entre 4 y 10.

Al realizar la exploración, hay que asegurarse de que la persona comprende lo que se le pide, mostrándole el procedimiento. Para realizar la exploración real, es preciso asegurarse de que la persona no pueda ver la zona examinada y pedirle que señale el lugar que se toca. La identificación del punto con un error de menos de 2 cm pone de manifiesto la presencia de sensibilidad.

Es importante documentar cada resultado, para que puedan establecerse los posibles cambios a lo largo del tiempo (en el anexo 2 se muestra la *Tarjeta del paciente*). Así pues, normalmente cada programa examina un conjunto estándar de puntos.

Cuando use el bolígrafo, practique primero en usted mismo para ver cómo se percibe un tacto leve: el objetivo es utilizar el tacto más leve que usted pueda percibir en su propia mano. El bolígrafo tiene la ventaja de que siempre se dispone de él. Si se usa cuidadosamente, puede mejorar en gran manera el manejo de los pacientes con lepra. La falta de disponibilidad de monofilamentos no debe ser nunca una excusa para no explorar la función nerviosa cuando ello está indicado.



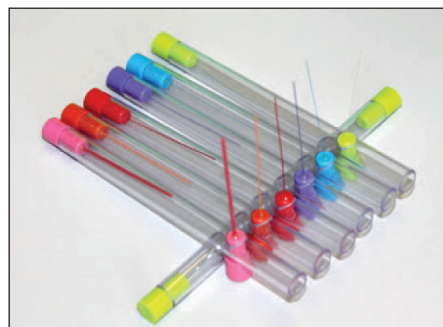
Si se usa un solo monofilamento de nylon, se dobla y se le aplica una fuerza normalizada, medida con el peso en gramos, lo cual hace que sea más exacto que el bolígrafo. Normalmente, se usa un monofilamento de 2 g o de 10 g. Algunos prefieren el monofilamento de 2 g, ya que puede proporcionar de forma más temprana un indicio de DFN. Sin embargo, preocupa la posibilidad de que pueda no ser percibido por la piel normal de los pies cuando las personas están habituadas a caminar descalzas, de tal forma que se produzca un indicio falsamente positivo de pérdida sensorial. El monofilamento de 10 g es el normalmente utilizado en los consultorios de diabetes y puede indicar una neuropatía más instaurada. Un estudio de personas sanas de India y Nepal indicó que el umbral normal de la sensibilidad en el pie es de 4 g, y que tal vez pueda aumentar a 10 g en las personas que realizan trabajos pesados; el umbral para el nervio cubital y el nervio mediano en la mano fue de 200 mg (Wagenaar, 2014).

Estos resultados sugieren que, si se emplea un solo monofilamento, es preferible utilizar el de 10 g. Si el consultorio desea usar más monofilamentos, el paso siguiente sería el de 10 g para el pie y el de 2 g para la mano.

Los monofilamentos graduados se fabrican como un conjunto estandarizado (Sorri-Bauru, São Paulo, Brasil), con fuerzas de doblado que van de 70 mg a 300 g (cuadro 1, Wagenaar, 2014; reproducido con permiso). Si se usan los seis monofilamentos, la práctica habitual es avanzar del más liviano (70 mg) al más pesado (300 g), probando hasta un máximo de tres veces con cada filamento, en cada lugar; se registra cuál es el filamento más liviano que es percibido. Esto es un proceso bastante largo, y debe realizarse en una sala tranquila y sin que haya interrupciones, lo cual puede no ser posible en todas partes.

Cuadro 1: Características del conjunto estandarizado de monofilamentos de bolsillo de Semmes-Weinstein (del más liviano al más pesado)

Filamento	Número de índice del filamento*	Fuerza de doblado (gramos)
Verde	2,83	0,07
Azul	3,61	0,2
Púrpura	4,31	2
Rojo	4,56	4
Anaranjado	5,07	10
Rosado	6,65	300



Juego de monofilamentos de Semmes-Weinstein

* El número de índice del filamento se calcula a partir de la fuerza de doblado en mg: $\text{Número de índice del filamento} = \log(\text{fuerza} * 10)$

La interpretación de los resultados es una parte clave de la exploración. Si hay una reducción definitiva de la sensibilidad respecto a la exploración previa, se ha detectado un DFN de nueva aparición que deberá tratarse. Si se examinan diez lugares en cada mano y pie, es razonable requerir que haya una pérdida de sensibilidad significativa en un mínimo de dos lugares para diagnosticar un DFN de nueva aparición. Si solamente se examinan cuatro lugares, la pérdida de la sensibilidad en uno de ellos confirma el diagnóstico.

Si se emplea un solo instrumento (ya sea, por ejemplo, un bolígrafo o un monofilamento de 10 g), la pérdida sensorial de nueva aparición es más sencilla de detectar (presencia de un cambio que represente pasar de percibir el estímulo a no percibirlo en cualquier localización). Los monofilamentos graduados pueden mostrar un cambio en el umbral de percepción sensorial. El monofilamento está normalizado, por lo que proporciona resultados similares con diferentes observadores; el bolígrafo es más variable y depende en mayor medida del evaluador. Si se usa el bolígrafo, los resultados serán más fiables si el paciente es examinado cada vez por el mismo evaluador.

2.3 Exploración de músculos voluntarios

Se examinan sistemáticamente cuatro músculos a cada lado del cuerpo. Se pide a la persona que mueva un músculo específico y el evaluador examina la fuerza del movimiento contra una resistencia. Aunque se usan dos escalas, el examen realizado es el mismo. La diferencia es que la escala más sencilla tiene solo tres categorías mientras que la escala del MRC, más compleja, tiene seis categorías (cuadro 2).

Cuadro 2: Exploración de músculos voluntarios: escalas utilizadas

Escala simple	Escala del MRC	Interpretación
Fuerte ("F")	5	Fuerza completa
	4	Levemente inferior a la fuerza completa (en comparación con el otro lado, por ejemplo)
Débil ("D")	3	Amplitud del movimiento completa, pero sin resistencia a una fuerza en contra
	2	Algún movimiento, pero sin llegar a la amplitud completa; ausencia de resistencia
Paralizado ("P")	1	El evaluador puede percibir un leve indicio de movimiento
	0	Ausencia total de movimiento

Al igual que ocurre con la exploración sensorial, la escala del MRC, más precisa, se usa a menudo en los centros de referencia, mientras que sobre el terreno está más extendido el uso de la escala simple. El punto clave es que la exploración debe realizarse de manera regular y los resultados deben registrarse, con objeto de que se aprecie con facilidad cualquier posible cambio aparecido. Un cambio de dos niveles en la escala del MRC o de un nivel en la escala simple confirma la pérdida de fuerza muscular e indica, por consiguiente, la necesidad de tratamiento.

Los cuatro músculos que se exploran ordinariamente son los siguientes:

- Cierre de los ojos (la incapacidad de cerrar el ojo por completo o lagofthalmía es causada por una debilidad del músculo orbicular del ojo):
 - observar y medir (en mm) cualquier separación existente entre los párpados al cerrarlos sin apretar;
 - intentar abrirle los párpados con suavidad mientras el sujeto los aprieta para mantenerlos cerrados.

- Para la exploración de los músculos de la mano, se pide a la persona que extienda primero una mano y después la otra; la mano debe estar plana, extendida hacia delante, con la palma hacia arriba:
 - nervio cubital en la mano: sostenga la mano del sujeto con firmeza y pídale que mueva el meñique hacia fuera contra una resistencia; el evaluador puede aplicar resistencia en la base del dedo;
 - nervio mediano en la mano: sostenga la mano del sujeto con firmeza y pídale que apunte con el pulgar hacia la nariz (lo cual asegura que el pulgar esté en abducción [nervio mediano] y no en extensión [nervio radial]); el evaluador puede aplicar resistencia empujando hacia abajo verticalmente en la base del pulgar.
- Nervio peroneo en la pierna/pie:
 - la presencia de un pie caído puede observarse cuando el sujeto camina; la parte delantera del pie se arrastra por el suelo;
 - con la rodilla recta, pida al sujeto que eleve el pie doblando el tobillo (dorsiflexión), mientras el evaluador presiona hacia abajo.

3 Tratamiento médico de las reacciones y la neuritis en la lepra

3.1 Tratamiento de la reacción de tipo 1 y neuritis

Corticoides: indicaciones y dosis

El tratamiento con corticoides está indicado en las siguientes circunstancias:

- Reacciones de tipo 1 que son lo bastante graves como para causar una ulceración de la piel o que no se controlan con paracetamol o un AINE (como el ibuprofeno).
- Neuritis, según lo indicado por la aparición de un deterioro de la función nerviosa no existente anteriormente.
 - la neuritis puede acompañar a una reacción de tipo 1, tanto leve como grave;
 - puede asociarse a la presencia de dolor en uno o varios nervios;
 - el paciente puede referir un DFN, por ejemplo, una pérdida de la sensibilidad o una debilidad muscular;
 - puede ser silente, es decir, sin síntomas claros.

Tradicionalmente, la prescripción de corticoides la realiza un funcionario médico en un centro de referencia. Sin embargo, varios autores han señalado que la mayoría de los pacientes que son derivados a estos centros, por una u otra razón, no llegan nunca a acudir a ellos para ser tratados, y esto ha llevado a la elaboración de protocolos para tratar a los pacientes con corticoides en los consultorios periféricos (Becx-Bleumink M, 1990).

El corticoide normalmente utilizado es la prednisolona oral. Cuando se trata a pacientes con prednisolona, los parámetros clave son la dosis inicial y la duración del ciclo de tratamiento. Hay que encontrar un equilibrio entre la necesidad de administrar un tratamiento suficiente para que resulte eficaz y evitar al mismo tiempo administrar un tratamiento excesivo que comporte un riesgo de eventos adversos de la medicación.

En general, la dosis inicial debe ser de entre 0,5 y 1,0 mg por kg de peso corporal al día. En la mayoría de los entornos, 0,5 mg/kg al día sería una dosis inicial apropiada para un primer ciclo, y esto supone 30 o 40 mg diarios en la mayor parte de los adultos. Estudios recientes han sugerido que un ciclo de 20 semanas de duración es la que proporciona mejores resultados, empezando con 30 mg o 40 mg, según el peso corporal (cuadro 3).

Cuadro 3: Calendario de tratamiento de la reacción de tipo 1 con corticoides

Dosis	Semana					
	1-2	3-4	5-8	9-12	13-16	17-20
40 mg	■					
30 mg	■	■				
25 mg		■				
20 mg			■	■		
10 mg					■	
5 mg						■

Corticoides: eventos adversos

La lista de los eventos adversos asociados con los corticoides es larga. Todos ellos se agravan con un tratamiento prolongado en dosis altas (ILEP, 2002). Se sugieren las pruebas y las estrategias apropiadas para el control de estos eventos. Obsérvese que los dos primeros problemas enumerados son los que se dan con mayor frecuencia.

- Inmunodepresión:** Puede haber problemas derivados de una tuberculosis, septicemia u osteomielitis no identificadas. Pueden estar indicadas las exploraciones de radiología y las pruebas microbiológicas pertinentes. Puede producirse una exacerbación de diversas infecciones e infestaciones intestinales, como las debidas a *Strongyloides* y diversas causas de disentería. El examen microscópico de las heces y el coprocultivo pueden resultar de utilidad. Es habitual la administración de albendazol (dosis para un adulto: 400 mg dos veces al día durante tres días) a toda persona en la que se inicia un tratamiento con corticoides para la neuritis.
- Diabetes:** Debe tenerse presente la posibilidad de que un ciclo de tratamiento con corticoides desencadene o agrave una diabetes. Las pruebas más básicas consisten en la determinación de la glucosa en orina y la determinación de la glucemia en muestras de sangre aleatorias; una sola determinación de la glucemia obtenida dos horas después de la ingesta de una bebida con glucosa es también una prueba de detección útil y puede ser más sencilla de realizar que una prueba de sobrecarga de glucosa completa. Si se produce una diabetes, se puede tratar de la forma normal, pero es posible que se resuelva al retirar los corticoides.
- Osteoporosis, necrosis avascular de la cabeza femoral:** Este es un problema que se da principalmente en la población anciana sedentaria.
- Trastorno mental, euforia:** Son frecuentes algunas sensaciones de euforia, y esta puede ser la razón de que algunos pacientes no deseen suspender la medicación.

- **Dispepsia**, úlcera péptica: No suele ser un problema importante y puede controlarse fácilmente con antiácidos, un antagonista de los receptores H2 (por ejemplo, famotidina) o un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol).
- **Síndrome de Cushing**: Consiste en un conjunto de signos y síntomas causados por la toma de una cantidad elevada de corticoides e incluye hinchazón de la cara (denominada cara de luna llena), acné, hirsutismo y aumento de peso. Se resuelve cuando se suspende la administración de corticoides.
- **Supresión de crecimiento**: El empleo prolongado de corticoides en los niños puede limitar el crecimiento debido a la supresión de la corteza suprarrenal y el eje hipofisario.
- **Retraso del crecimiento intrauterino**: Por razones similares, el crecimiento del feto puede verse retrasado cuando se emplean corticoides durante el embarazo.
- Atrofia suprarrenal (**enfermedad de Addison**): Los corticoides imitan la acción de los glucocorticoides producidos por las glándulas suprarrenales, por lo que la actividad de estas glándulas puede verse inhibida cuando se administran corticoides. Es por ello que la dosis de corticoides debe reducirse de manera gradual después de cualquier ciclo de tratamiento de más de tres semanas, con objeto de proporcionar el tiempo necesario para la recuperación de la función suprarrenal. La enfermedad de Addison puede conducir a un colapso e hipotensión si los corticoides se suspenden de forma brusca.
- Hipertensión, glaucoma, cataratas: El uso de corticoides no es un factor causal importante para estos trastornos, pero puede agravarlos. Debe hacerse un seguimiento regular de la presión arterial y de la vista.

Estudios sobre el tratamiento de la neuritis

Ensayos prospectivos, controlados y aleatorizados:

- TRIPOD 1: prevención de la neuritis, Nepal y Bangladesh (Smith W et al., 2004)
- TRIPOD 2: tratamiento del DFN leve, Nepal y Bangladesh (van Brakel W et al., 2003)
- TRIPOD 3: tratamiento del DFN antiguo, Nepal y Bangladesh (Richardus J et al., 2003)
- India: comparación de tres esquemas de tratamiento con corticoides (Rao P et al., 2006)
- Nepal: metilprednisolona (Walker S et al., 2011)
- Etiopía: ciclosporina (Lambert S et al., 2016)

- AZALEP: azatioprina, India (Lockwood D et al., 2017)
- TENLEP: 20 frente a 32 semanas de prednisolona, multicéntrico (Wagenaar I et al., 2017)

Revisiones Cochrane:

- Cirugía descompresiva para el tratamiento del daño nervioso en la lepra (van Veen N et al., 2012)
- Corticosteroides en el tratamiento del daño nervioso en la lepra (van Veen N et al., 2016)

Al iniciarse el siglo XXI, el tratamiento de la neuritis con prednisolona llegó a estar razonablemente bien estandarizado, aunque no se habían realizado ensayos controlados y aleatorizados. Estudios posteriores examinaron la posibilidad de prevenir la neuritis y también procuraron definir más claramente las indicaciones para el tratamiento con prednisolona. También se estudió el uso de otros medicamentos como alternativa o el de fármacos ahorradores de corticoides, con objeto de reducir los eventos adversos asociados a un tratamiento con corticoides a largo plazo.

En una revisión Cochrane (van Veen, 2012) sobre el uso de corticosteroides para tratar el daño nervioso en la lepra se examinaron cinco estudios publicados antes del 2012. En tres de ellos se obtuvieron resultados negativos:

- El tratamiento del DFN leve no aportó un efecto beneficioso duradero en comparación con un placebo (van Brakel W, 2003); en este estudio, la “pérdida sensorial leve” se definió como una pérdida sensorial detectada mediante el uso cuidadoso de monofilamentos graduados pero con una sensibilidad normal al emplear la exploración con un bolígrafo.
- El tratamiento del DFN aparecido más de seis meses antes no aportó ningún beneficio (Richardus J, 2003).
- El empleo de una carga inicial de metilprednisolona i.v. en dosis altas no mejoró los resultados (Walker S, 2011).

Los otros dos estudios –ambos, lamentablemente, con varias limitaciones metodológicas– mostraron un efecto beneficioso de los corticoides. Estos estudios indicaron que un ciclo más prolongado de prednisolona era más importante que el uso de una dosis inicial alta (Rao P, 2006; Garbino J, 2008).

Una razón importante por la que es posible que la función nerviosa no se recupere con un tratamiento de corticoides es que el problema puede haber estado presente durante más de seis meses y, por entonces, los corticoides son ya ineficaces (Richardus J, 2003). Esto es especialmente probable en los nuevos casos que acuden con un DFN, en los que puede ser difícil obtener una información exacta sobre el tiempo de evolución del trastorno. Lo ideal es que todos los pacientes a los que se administra un TMM sean evaluados de forma periódica (como mínimo cada tres meses, y a menudo cada mes) para que, cuando

surja un DFN de nueva aparición, este pueda ser identificado con facilidad mediante la comparación con los registros previos y pueda tratarse en el momento oportuno.

Continúa en debate cuál es el mejor esquema de tratamiento con corticoides para tratar las reacciones y la neuritis, tanto por lo que respecta a la dosis como en lo relativo a la duración. El ensayo TENLEP indicó que la prolongación del ciclo de tratamiento hasta las 32 semanas aportó poco beneficio adicional (Wagenaar, 2017). Así pues, el ciclo de corticoides actualmente recomendado es de una duración de 20 semanas (Rao, 2006).

En el estudio TENLEP, el esquema de 20 semanas se inició con una dosis más alta (1 mg/kg, hasta un máximo de 60 mg) durante una semana. En los demás aspectos fue muy similar, con un período central de 8 semanas con una dosis de 20 mg al día (Wagenaar, 2017). Es importante señalar que alrededor del 15% de los pacientes de los dos grupos de este ensayo (es decir, tratamiento de 20 y de 32 semanas) necesitaron la administración de prednisolona adicional debido a una falta de mejora o un empeoramiento de la función nerviosa una vez finalizado el ciclo de tratamiento ordinario. Las reacciones se controlaron finalmente bien con este tratamiento adicional.

En el estudio TRIPOD 1 se examinó el posible efecto de una dosis profiláctica de prednisolona (20 mg al día) administrada durante los tres primeros meses de empleo del TMM (más una reducción gradual de la dosis en el mes 4) y hubo un efecto profiláctico a corto plazo, pero no se mantuvo luego. En el grupo de intervención y en el grupo de referencia hubo unos niveles de reacción y de neuritis similares al cabo de un año (Smith WC, 2004).

Los medicamentos de segunda línea usados para el tratamiento de la neuritis fueron la azatioprina y la ciclosporina (Lockwood D et al., 2017; Lambert S et al., 2016). La ciclosporina podría ser una opción segura en pacientes con neuritis que no mejoran con prednisolona o que sufren eventos adversos relacionados con la prednisolona, cuando no esté recomendado el uso de azatioprina.

La evidencia obtenida en ensayos controlados y aleatorizados no indica un beneficio significativo con el empleo adicional de una intervención quirúrgica en comparación con el tratamiento con tan solo corticoides (van Veen N, 2009b).

3.2 Tratamiento de la reacción de tipo 2

Tratamiento recomendado

Los estudios pertinentes son los siguientes:

- revisión Cochrane: Intervenciones para el ENL (van Veen N et al., 2009);
- talidomida en comparación con prednisolona (Kaur I et al., 2009);
- tratamiento adicional con clofazimina para prevenir el ENL (Balagon M et al., 2011; Maghanoy A et al., 2017).

El **ENL leve** se trata con analgésicos (ácido acetilsalicílico, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, paracetamol, tramadol). Si se produce un empeoramiento y un aumento de la puntuación de gravedad ENLIST hasta 8 o más, el ENL debe reclasificarse como “grave” y debe tratarse en consecuencia. Debe realizarse un seguimiento cada dos semanas, con el empleo de la escala de gravedad y pruebas de la función nerviosa.

En el caso del **ENL grave**, el mejor tratamiento inicial es el empleo de dosis moderadas de 30-40 mg de prednisolona al día (para un adulto). Este tratamiento tiene una acción terapéutica rápida y bien definida (Mahajan et al., 2003; van Veen et al., 2009).

El **ENL recurrente y crónico** requiere dosis más altas o prolongadas de corticoides para controlar la inflamación y los síntomas. Los pacientes con un ENL crónico pueden pasar a tener una dependencia de los corticoides. Se han descrito efectos secundarios graves de un ciclo de tratamiento prolongado con corticoides. Walker et al., 2014 observaron una mortalidad del 9% en pacientes etíopes tratados con corticoides por un ENL; esto se debió a complicaciones relacionadas con estos fármacos, como la sepsis, y se produjo principalmente en personas jóvenes.

En la revisión Cochrane (van Veen, 2009) se examinaron 13 estudios con un total de 445 participantes. La calidad general de los estudios fue baja y el tamaño muestral fue con frecuencia pequeño. En general, la prednisolona, la talidomida y la clofazimina obtuvieron resultados mejores que los de otros tratamientos (como los AINES y la pentoxifilina).

Las indicaciones para el uso de talidomida o clofazimina como medicamentos adicionales o de segunda línea son las siguientes:

- pacientes que no responden a los corticoides: los que necesitan dosis de corticoides más altas en cada nuevo episodio de ENL;
- dependencia de corticoides: los pacientes en los que una reducción gradual de la dosis de corticoides da lugar a una exacerbación de la enfermedad;
- pacientes con comorbilidades graves.

La **talidomida** es una alternativa eficaz, dado el control rápido de síntomas que proporciona. Kaur et al. indicaron que la talidomida produjo un mejor control de los síntomas en comparación con la prednisolona. Nabarro et al. (2016) señalaron que el empleo de talidomida redujo la dependencia de la prednisolona. La talidomida no es útil para controlar la neuritis, que es menos frecuente en las reacciones de tipo 2 en comparación con las de tipo 1. Es útil para el control del malestar general, la fiebre y el dolor del ENL grave. La dosis para los adultos es de entre 100 mg y 400 mg al día, en tomas fraccionadas. Un esquema que se utiliza habitualmente en India consiste en iniciar el tratamiento con 300 mg al día en tomas fraccionadas, seguido de una reducción gradual hasta 100 mg al día a lo largo de dos o tres semanas, según la respuesta (Kaur, 2009). Puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento en los casos crónicos, en dosis que se determinan en función de la respuesta.

Los eventos adversos de la talidomida incluyen la sedación, la neuropatía periférica y la trombosis venosa. Podría usarse ácido acetilsalicílico en dosis bajas para reducir el riesgo de tromboembolia (van Veen, 2009; Mahmoud, 2019). La talidomida puede tener efectos teratógenos cuando se toma en la fase inicial del embarazo. A las mujeres se les puede administrar talidomida, pero solamente bajo supervisión y dentro de un programa de prevención del embarazo. Ello incluye un control de las pacientes cada 28 días, la obtención de pruebas de embarazo negativas y el empleo de dos métodos anticonceptivos diferentes, antes de que se prescriba la talidomida.

La **clofazimina** se utilizaba ampliamente en el tratamiento del ENL. Sin embargo, los datos que respaldan este tratamiento son en general de una calidad deficiente y serán necesarios más estudios que indiquen cuál es la forma más eficaz de utilizarla. Se requieren de cuatro a seis semanas para que resulte eficaz. La dosis requerida para controlar una ENL es mayor que la dosis (50 mg al día) utilizada en el TMM (van Veen et al., 2009). Un esquema ampliamente utilizado es el siguiente:

- 300 mg al día durante 1 mes;
- 200 mg al día durante 3-6 meses;
- 100 mg al día mientras persistan los síntomas del ENL.

No tiene ningún efecto sobre los episodios agudos, pero podría resultar eficaz para atenuar el ENL crónico y recurrente. La pigmentación cutánea asociada puede resultar estigmatizante (van Veen et al., 2009). En un estudio pequeño de Filipinas, en el que se asignó aleatoriamente a los pacientes la administración de clofazimina en dosis de 100 mg al día o un placebo, no se observó ningún efecto beneficioso de la clofazimina por lo que respecta a reducir la frecuencia o la gravedad del ENL (Maghanoy, 2017).

Otros medicamentos que se han utilizado como tratamientos de segunda línea para el ENL se han empleado en todos los casos en estudios de pequeño tamaño. Son los siguientes: pentoxifilina, metotrexato, ciclosporina y azatioprina. La eficacia del metotrexato a este respecto se está investigando actualmente en un ensayo controlado y aleatorizado grande.

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF α) (por ejemplo, el infliximab en un caso (Faber, 2006) y el etanercept en tres casos (Ramien, 2011; Santos, 2017; Thangaraju, 2016) se han usado para el tratamiento de pacientes con un ENL recurrente (Cogen, 2020). Este es un campo que se ampliará en los próximos años a medida que los fármacos biológicos pasen a ser menos caros y tengan un uso más generalizado. Los riesgos que comportan son los de inmunodepresión grave e infecciones oportunistas.

Otra clase de medicamentos prometedora es la de los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 que impiden la degradación del monofosfato de adenosina cíclico, con lo que reducen la producción de citocinas proinflamatorias. Como ejemplo cabe citar el apremilast, que se usa en el tratamiento de la psoriasis y del síndrome de Behcet (Hatemi, 2019). En la actualidad se está estudiando un análogo del apremilast en pacientes con ENL, y los resultados iniciales han sido prometedores.

Disponibilidad de talidomida para el tratamiento de las reacciones de tipo 2

La talidomida se introdujo inicialmente en el año 1957 y se retiró del mercado en el año 1961 debido a sus efectos teratogénos cuando se administraba en la fase inicial del embarazo. Sin embargo, es útil para el tratamiento del ENL grave.

El Séptimo Comité de Expertos de la OMS sobre la Lepra (OMS 1997) declaró que la talidomida es también eficaz para el tratamiento del ENL grave. No obstante, señaló que, dados sus efectos teratogénos, la talidomida no debe administrarse nunca a mujeres en edad fecunda. Explicó que la talidomida debe usarse únicamente en hombres o en mujeres posmenopáusicas que han desarrollado una dependencia de los corticoides; tan solo debe administrarse bajo una supervisión médica estricta en el centro de referencia más cercano.

En 1998, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos autorizó el uso de la talidomida para el ENL, en el marco de un programa integral para controlar la prescripción, dispensación y uso del medicamento (Zeldis, 1999).

En el 2003, la OMS elaboró un documento titulado *“No role for thalidomide in leprosy”* [la talidomida no tiene ninguna aplicación en la lepra]. En él se alegaba que el ENL grave es actualmente un evento raro y que, puesto que la talidomida no era útil para tratar la neuritis, aportaba pocos beneficios, y se advertía de una nueva generación de recién nacidos con deformidades si se fomentaba el uso de la talidomida para el tratamiento del ENL.

El Octavo Comité de Expertos de la OMS sobre la Lepra (OMS 2012) declaró que aunque varios estudios habían demostrado la utilidad de la talidomida en el tratamiento de las reacciones agudas de ENL, su uso estaba restringido debido a los efectos teratogénos y a consideraciones éticas y legales. Además, explicó que la disponibilidad de la talidomida está limitada por restricciones sobre su importación y suministro en muchos países con endemicidad. Por consiguiente, la OMS recomienda que sea usada tan solo bajo estricta supervisión médica en centros de referencia especializados.

Se han producido dos avances que han intensificado la controversia sobre el uso de la talidomida. Un amplio estudio retrospectivo realizado en Etiopía puso de manifiesto el carácter crónico del trastorno, que persistió durante más de 24 meses en el 50% de los pacientes a los que se diagnosticó un ENL, y durante más de cuatro años en un 14%; además, los pacientes con un ENL crónico presentaron un aumento significativo de la tasa de mortalidad que, en la mayor parte de los casos, pudo atribuirse al uso prolongado de corticoides (Walker, 2014). Esto puso claramente de manifiesto la necesidad de un tratamiento ahorrador de corticoides para el manejo del ENL grave y prolongado, y la talidomida fue el fármaco más eficaz a este respecto.

Un segundo avance es el de una mayor familiarización de los profesionales de la salud de todo el mundo con el empleo de fármacos potencialmente peligrosos; y el uso de protocolos más robustos para el manejo de las prescripciones y la supervisión de los

fármacos, de tal manera que resulte posible un uso seguro de medicamentos peligrosos (como la talidomida) cuando estén indicados. Pueden elaborarse protocolos nacionales basados en los desarrollados en Estados Unidos en 1998 (Zeldis, 1999). Los elementos clave son los siguientes:

- Registro de los prescriptores, los farmacéuticos y los pacientes para el control del acceso; medidas adecuadas para conservar la talidomida en un lugar seguro, tal como se hace para otros fármacos peligrosos.
- Formación de los prescriptores y los farmacéuticos y educación sanitaria de los pacientes respecto a las medidas anticonceptivas y las pruebas de embarazo (por ejemplo, el uso de dos métodos anticonceptivos diferentes y la necesidad de una prueba de embarazo mensual, así como la disponibilidad de la anticoncepción de urgencia). También se recomienda utilizar anticoncepción cuando la pareja masculina tome talidomida. Entrega adecuada del suministro de medicación que corresponda.
- Seguimiento y notificación del cumplimiento.

La prescripción de talidomida para pacientes individuales debe seguir los pasos descritos en el Recuadro 1. Se debe considerar un protocolo más preciso para reservar el uso de talidomida a casos más severos, por ejemplo, que involucren el uso obligatorio de la Escala de Severidad del ENL. También puede aprobarse en consulta con profesionales médicos, los Ministerios de Salud y representantes de personas afectadas por la lepra.

Box 1: *Prescripción de talidomida bajo el programa STEPS²*

1. El prescriptor debe asegurarse de que el paciente comprenda los riesgos del tratamiento con talidomida.
2. Las mujeres en edad fértil deben aceptar el uso de dos métodos anticonceptivos fiables, comenzando cuatro semanas antes del inicio de la terapia con talidomida y continuando hasta cuatro semanas después de interrumpir el tratamiento.
3. Las mujeres en edad fértil deben aceptar hacerse pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento.
4. Se desconoce si la talidomida está presente en el esperma o el semen, o si existe algún riesgo para el desarrollo fetal de esta fuente, por lo que los hombres que toman talidomida deben usar condones cuando tengan relaciones sexuales con mujeres en edad fértil.
5. Los pacientes no deben donar sangre cuando estén tomando talidomida.
6. Los pacientes nunca deben compartir los medicamentos con ninguna otra persona, incluso si tienen síntomas similares.
7. Todo paciente al que se le recete talidomida debe firmar un formulario de consentimiento informado.
8. Los comprimidos no utilizados se deben devolver a la unidad de salud para su eliminación.
9. Debe garantizarse un seguimiento estrecho de los pacientes tratados con talidomida.

2 STEPS: Sistema para la educación y prescripción segura de talidomida (en inglés: System for Thalidomide Education and Prescribing Safety™) (Celgene Corporation, New Jersey, EE.UU)

El Anexo 3 contiene más información sobre el uso de talidomida.

3.3 Tratamiento de las reacciones: resumen

Los corticoides continúan siendo la medicación de elección para las reacciones tanto de tipo 1 como de tipo 2. Proporcionan un beneficio significativo, tanto en el alivio de los síntomas como en el restablecimiento de la función nerviosa. Sin embargo, se producen eventos adversos importantes, incluido un riesgo de mortalidad, sobre todo cuando el ciclo de corticoides es prolongado. Debe hacerse todo lo posible por reducir la dependencia de corticoides mediante el empleo de los denominados fármacos ahorradores de corticoides.

En la actualidad, la talidomida es el fármaco ahorrador de corticoides más ampliamente utilizado en la lepra, si bien tan solo es útil para la reacción de tipo 2. Deberán tomarse nuevas medidas para aumentar la disponibilidad de la talidomida para las personas con un ENL, aplicando las precauciones necesarias para evitar también los eventos adversos de este medicamento.

4

Manejo de las reacciones y la neuritis: enfoque escalonado

4.1 Principios del manejo de las reacciones y la neuritis

Las reacciones y la neuritis aparecen a menudo de manera conjunta. La discapacidad causada por la lepra se debe en gran parte al daño sufrido por los nervios periféricos. Para prevenirlo, es esencial que los profesionales de la salud tengan un conocimiento básico de la función de los nervios y la forma de medirla: la pérdida de la función nerviosa es un signo de daño del nervio y constituye la indicación más importante para el empleo de un tratamiento con corticoides.

La prednisolona es el corticoide más ampliamente utilizado y constituye la piedra angular del tratamiento de las reacciones y la neuritis. La inflamación que se produce durante las reacciones es impulsada por el sistema inmunitario, en respuesta a la presencia de *M. leprae* en la piel y los nervios. Hay muchas manifestaciones de la inflamación. Una de las más importantes en este contexto es el edema o hinchazón de los tejidos. Los nervios periféricos están recubiertos por una envoltura fibrosa que no puede expandirse mucho; cuando se produce un edema, la presión dentro del nervio aumenta y ello conduce rápidamente a una pérdida de la función de las propias fibras nerviosas. Los corticoides tienen un amplio efecto antiinflamatorio, que incluye una reducción rápida del edema. Cuando se usan en las reacciones leprosas con la neuritis, el efecto es a menudo el de una mejora drástica. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, no tienen este efecto sobre el edema. Aunque pueden reducir algo el dolor asociado a las reacciones, no ayudan a restablecer la función de los nervios.

Lamentablemente, los corticoides producen eventos adversos bastante complejos, especialmente si se emplean durante períodos de tiempo largos. Estos eventos adversos se resumen aquí y se han analizado con mayor profundidad en el capítulo anterior. Es importante señalar en este punto que siempre debe encontrarse un equilibrio entre el uso de corticoides por su efecto beneficioso de prevención de un daño nervioso discapacitante y su uso excesivo conducente a complicaciones graves.

La detección y el manejo de las reacciones y el daño nervioso difieren considerablemente en todo el mundo. Un gran número de casos de lepra, tal vez incluso la mayoría a nivel mundial, son tratados con TMM en consultorios que actualmente no pueden evaluar o tratar *in situ* las reacciones: los pacientes con síntomas que sugieren una reacción tienen que ser remitidos a un nivel de atención de salud superior. Otro grupo de pacientes es tratado por profesionales de la salud que pueden usar herramientas básicas para evaluar la función nerviosa y que luego pueden proporcionar un tratamiento con corticoides. En algunos consultorios, el personal ha recibido capacitación sobre el empleo de herramientas más complejas, como los monofilamentos de nylon, que son más precisos y permiten la detección del daño nervioso en una etapa más temprana.

Aunque sería ideal que todos los pacientes fueran evaluados y tratados con las mejores herramientas, en la actualidad esto no sucede por diversas razones, en especial, una falta de capacitación respecto a las competencias requeridas y una carencia de las herramientas y medicamentos necesarios. En esta guía técnica se explican con mayor detalle estos niveles de asistencia (cuadro 4) y su propósito es ayudar a los profesionales de la salud a mejorar sus conocimientos y sus resultados en el nivel en el que actualmente se encuentran; y luego, si las condiciones lo permiten, a avanzar al nivel superior de la atención. Los factores limitantes cruciales para el manejo de las reacciones sobre el terreno son la disponibilidad de corticoides, como la prednisolona, y de los monofilamentos de nylon para evaluar con exactitud la pérdida sensorial.

Los niveles de atención dependen en primer lugar de la disponibilidad de prednisolona para tratar la neuritis. Generalmente debe administrarse albendazol cuando se inicia un ciclo de tratamiento con prednisolona, por lo que debe disponerse de este medicamento. De manera análoga, los monofilamentos de nylon son un método más preciso para detectar el daño nervioso de forma temprana. Si los programas nacionales contra la lepra son capaces de proporcionar estos elementos siempre que se utilice un TMM en pacientes con lepra, será posible alcanzar un mejor manejo de las reacciones. Un segundo requisito es la capacitación y supervisión adicional del personal que trata los casos de lepra, de manera que conozca la función nerviosa y tenga una mayor capacidad de realizar exploraciones para detectar el posible deterioro de esta.

Actualmente, es mucho más fácil en cada nivel consultar a un colega con más conocimientos por teléfono o por mensajes de texto, y debe aprovecharse plenamente esta oportunidad para tratar cada caso de manera eficaz. De manera análoga, la práctica sobre el uso de las herramientas disponibles, en uno mismo o en un amigo, puede proporcionar una mayor confianza en los métodos aplicados.

Cuadro 4: Niveles de atención en función del equipamiento y la medicación de que se disponga en el consultorio

Entorno clínico	Nivel 1 Detección de las posibles reacciones y derivación de los pacientes	Nivel 2 Uso de herramientas sencillas para la evaluación del paciente y el inicio del tratamiento	Nivel 3 Uso de herramientas más complejas y más precisas para la detección precoz de la neuritis
El personal dispone de tiempo, capacitación y monofilamentos de nylon para realizar una evaluación más exacta			Uso de las herramientas disponibles para verificar la posible presencia de un daño nervioso temprano y tratarlo con prednisolona
Disponibilidad de prednisolona; sin disponibilidad de monofilamentos de nylon		Uso de un bolígrafo para examinar la posible pérdida sensorial; tratamiento de los episodios de neuritis de nueva aparición con prednisolona	
Sin disponibilidad de prednisolona y albendazol de manera ordinaria	Conocimiento de los signos y síntomas de las reacciones y la neuritis; consulta y derivación		

4.2 Los cuatro pasos del manejo de las reacciones leprosas

Identificación: saber cuándo hay una reacción

¿Tiene el paciente un riesgo alto de reacción?

En el momento de realizar un diagnóstico de lepra, a menudo es posible determinar si esa persona tiene un riesgo alto de presentar una reacción leprosa:

Riesgo alto Caso multibacilar con discapacidad de grado 2		Riesgo medio - bajo Todos los demás casos
--	---	---

Los pacientes con un riesgo alto de reacción deben ser objeto de una supervisión estricta mientras se les administra un TMM.

¿Presenta el paciente síntomas de una reacción?

Los posibles síntomas de una reacción son los siguientes:

- Dolor en las lesiones cutáneas o en los nervios;
- Entumecimiento de las manos o los pies;
- Debilidad de los músculos de las manos o los pies;
- Incapacidad de cerrar los ojos adecuadamente

¿Hay algún signo de inflamación en la piel?

Las lesiones cutáneas pueden estar enrojecidas e inflamadas.

Puede haber fiebre baja.

Dos tipos de reacción: tipo 1 y tipo 2

- **Reacción de tipo 1:**
 - Las lesiones cutáneas de lepra están inflamadas.
 - Puede haber fiebre baja, pero el paciente no se siente muy enfermo.
- **Reacción de tipo 2:**
 - Hay varios nódulos enrojecidos e inflamados, de 1 a 2 cm, en la piel.
 - Las lesiones de la lepra en sí están menos inflamadas.
 - La fiebre es a menudo alta; el paciente se siente enfermo; y tiene dolor.

Preguntas a plantear a los pacientes sobre los nervios

Se pueden plantear las siguientes preguntas al paciente en el que se sospecha la presencia de una reacción leprosa:

- *¿Tiene dolor de inicio reciente en alguna de las extremidades?*
- *¿Tiene entumecimiento o pérdida de la sensibilidad en las manos o los pies?*
- *¿Tiene debilidad en las manos o los pies?*
- *¿Tiene dificultad para cerrar los ojos?*

El problema de la neuritis silente

A veces los nervios pueden sufrir un daño sin que haya síntomas evidentes de ello, en lo que se denomina una “neuritis silente”. Para detectarla, es aconsejable evaluar de manera regular la función nerviosa durante el TMM. Esto debe hacerse como mínimo cada tres meses.

Pruebas de la función nerviosa

La exploración de la función nerviosa incluye lo siguiente:

- (a) examen de la sensibilidad en las manos y los pies (explicación detallada del examen con bolígrafo y con monofilamentos);
- (b) examen de la fuerza muscular en los ojos, las manos y los pies;
- (c) registro de los resultados;
- (d) interpretación de los resultados: ¿qué significan los resultados?
- (e) periodicidad de las pruebas: ¿con qué frecuencia debe hacerse la evaluación?

Tratamiento para prevenir la discapacidad

- (a) Tratamiento de una reacción leve limitada a la piel;
- (b) tratamiento del daño nervioso temprano: corticoides y necesidad de albendazol;
- (c) tratamiento de una reacción de tipo 2;
- (d) registro del tratamiento.

Seguimiento: verificación de que la evolución es adecuada

- (a) Seguimiento del tratamiento y verificación de los posibles efectos secundarios de los corticoides.
- (b) Seguimiento de la función nerviosa y otros signos de la reacción.
- (c) ¿Cuándo son necesarios corticoides adicionales?
- (d) Seguimiento para las reacciones de tipo 2, con el empleo de la escala de gravedad del ENL.
- (e) Tratamiento del daño nervioso a largo plazo.
- (f) Notificación de las reacciones: el momento ideal en el que notificar los casos de reacción es cuando se completa el tratamiento. Debe registrarse el grado de discapacidad al completar el tratamiento, indicando (Sí/No) si se ha producido en algún momento una reacción.

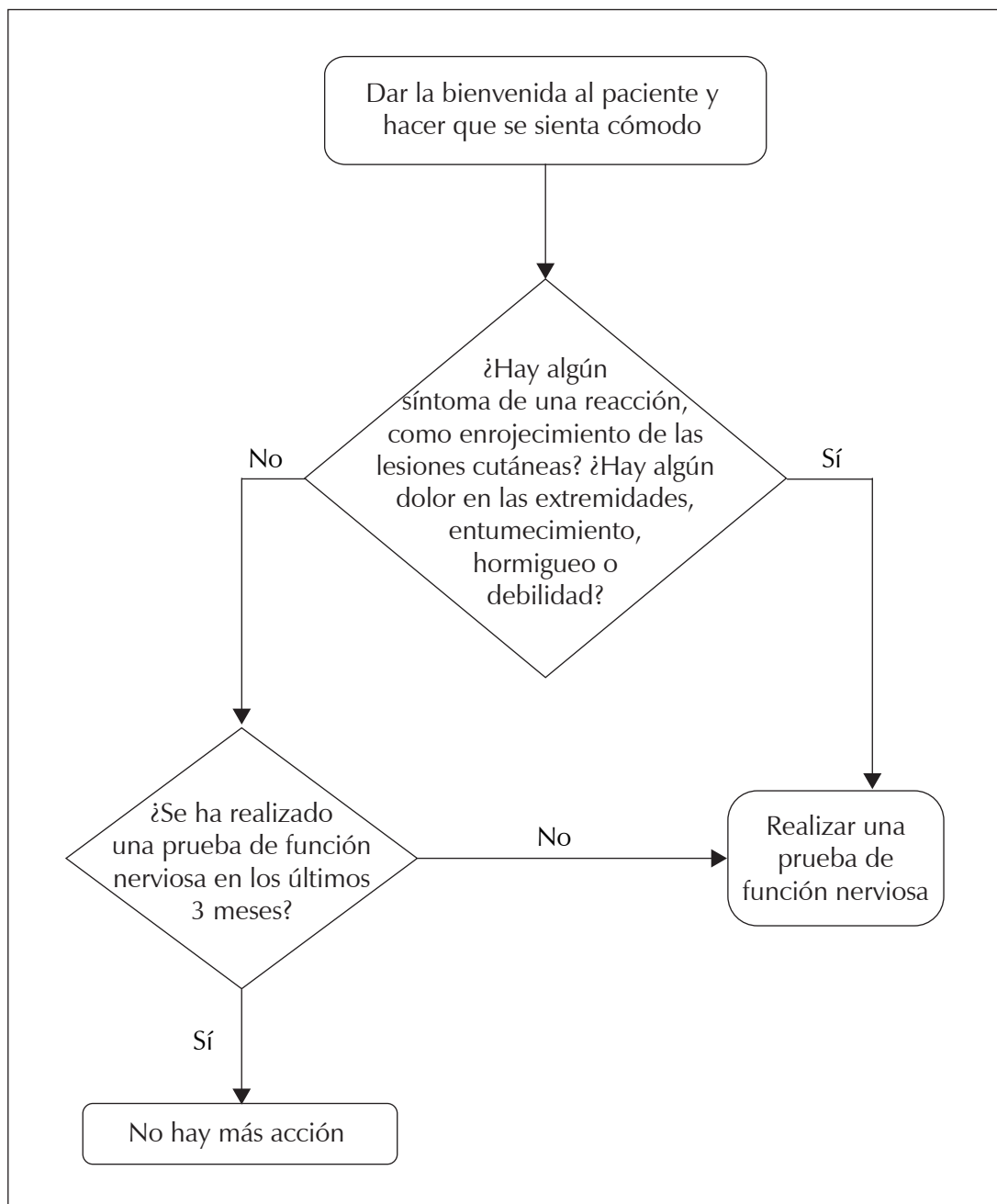
4.3 Asesoramiento y promoción de la salud

La labor de informar a los pacientes sobre su enfermedad y lo que deben esperar que suceda durante el tratamiento está pasando a ser cada vez más importante, a medida que aumenta la concienciación sobre la salud y los pacientes reciben un bombardeo de mensajes de salud provenientes de todas partes. Mientras que la promoción de la salud proporciona información y pretende orientar los comportamientos saludables, el asesoramiento tiene como objetivo conocer las presiones concretas que enfrenta cada paciente, y ayudarles a desarrollar por sí mismos estrategias de afrontamiento eficaces.

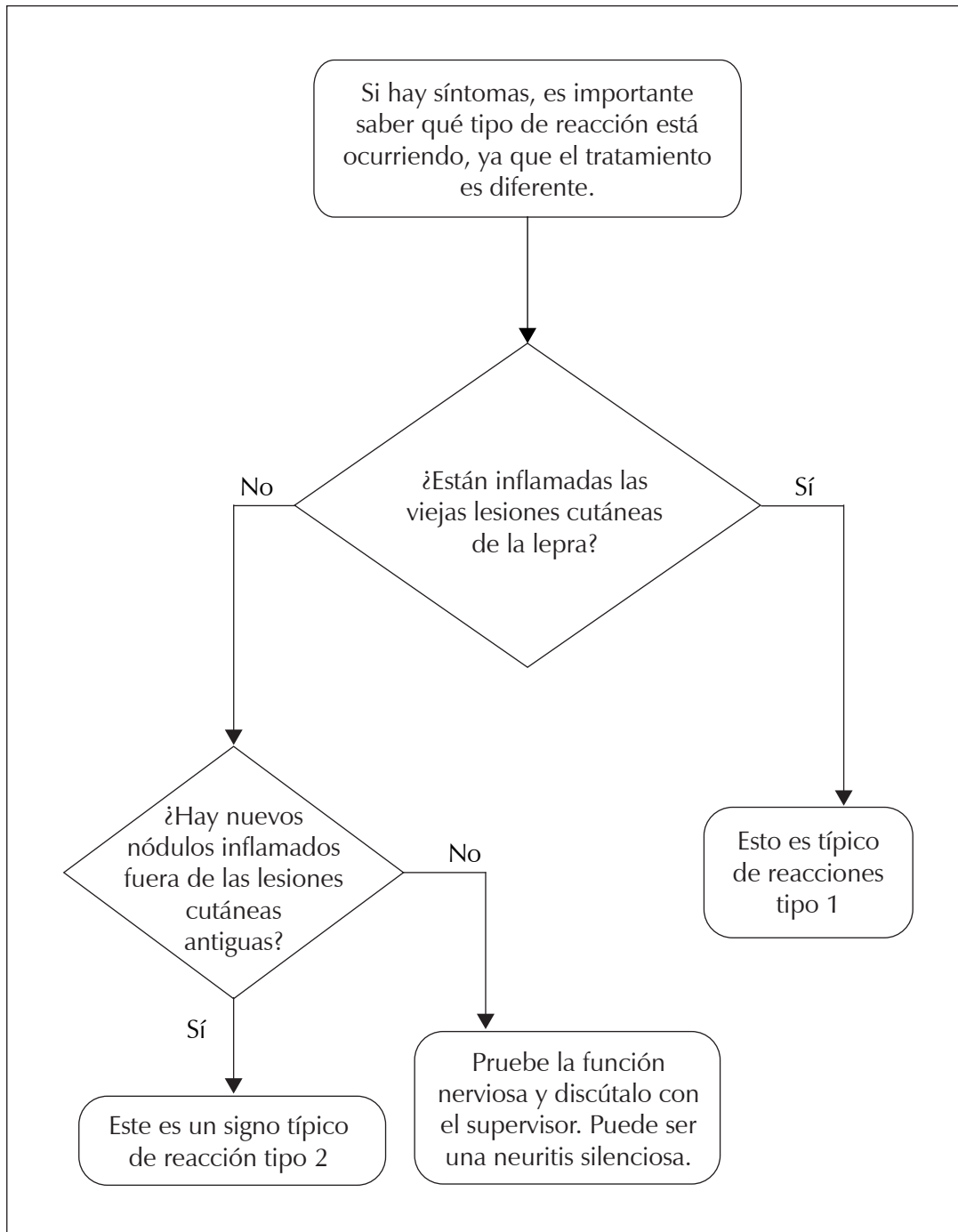
El asesoramiento realizado por pares está resultando de gran eficacia como herramienta de atención a los pacientes: los pacientes curados que han experimentado en sí mismos la enfermedad pueden mostrar una mayor empatía y conocimiento. El asesoramiento en el momento del diagnóstico puede tranquilizar a un nuevo paciente respecto a que el tratamiento es eficaz y que todo posible agravamiento de los síntomas podrá manejarse con un tratamiento adicional. Una mayor tranquilización cuando se produce una reacción puede ser útil para que el paciente persevere en el tratamiento.

5 Algoritmos para el manejo de personas con lepra en un entorno clínico

5.1 Algoritmo 1: detectar la presencia de una reacción

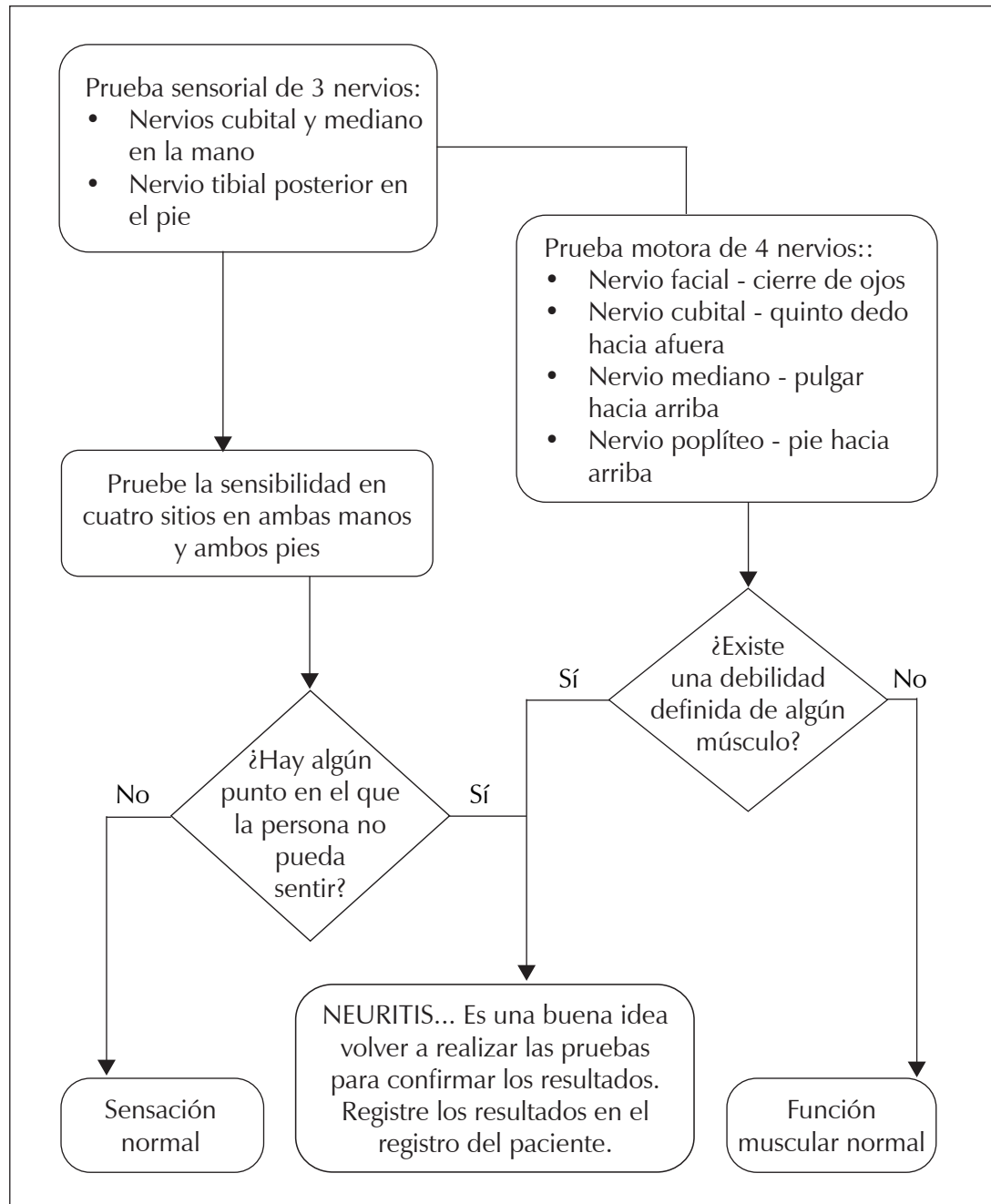


5.2 Algoritmo 2: determinar si una reacción es de tipo 1 o de tipo 2

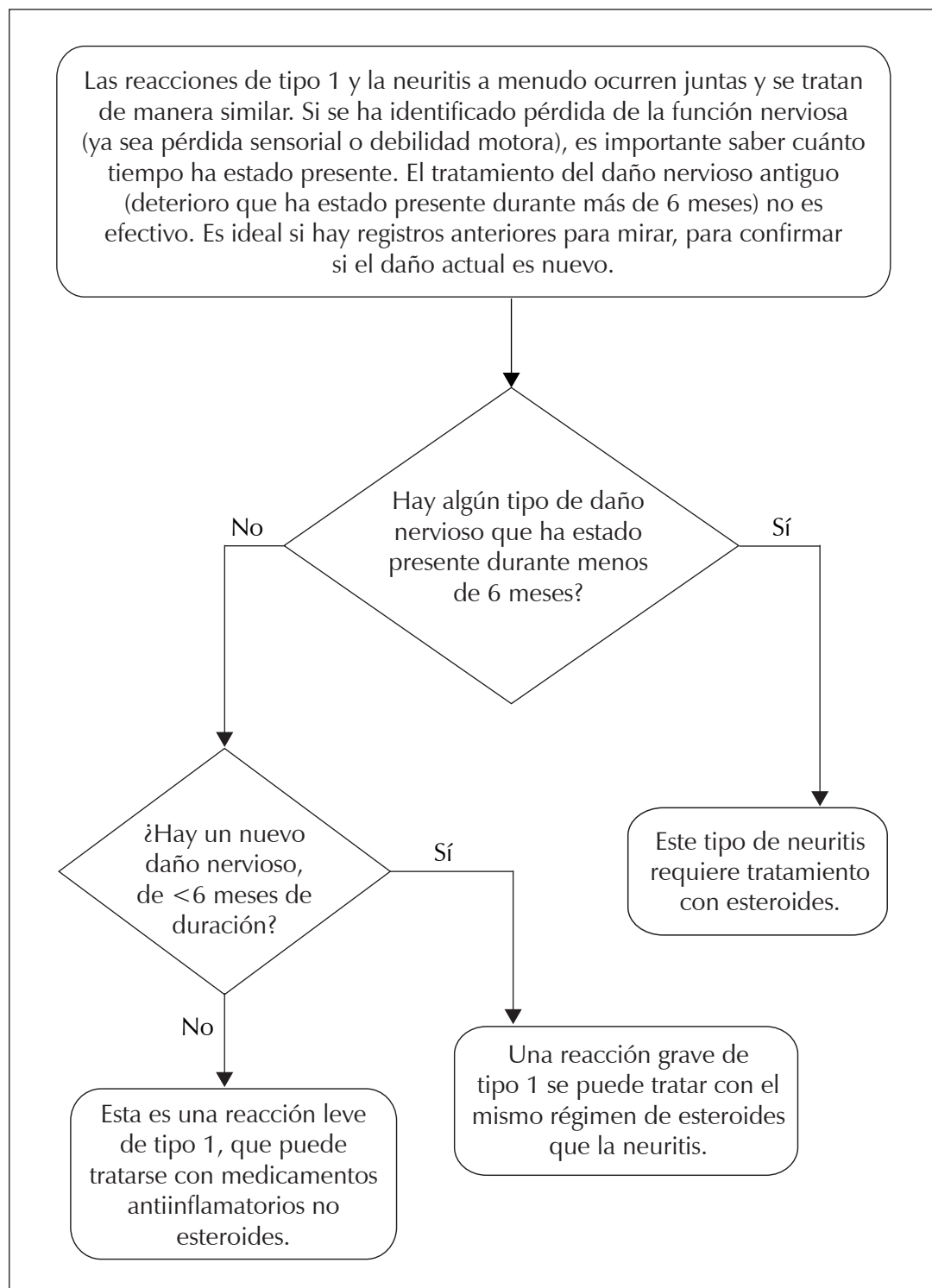


5.3 Algoritmo 3: pruebas de la función nerviosa

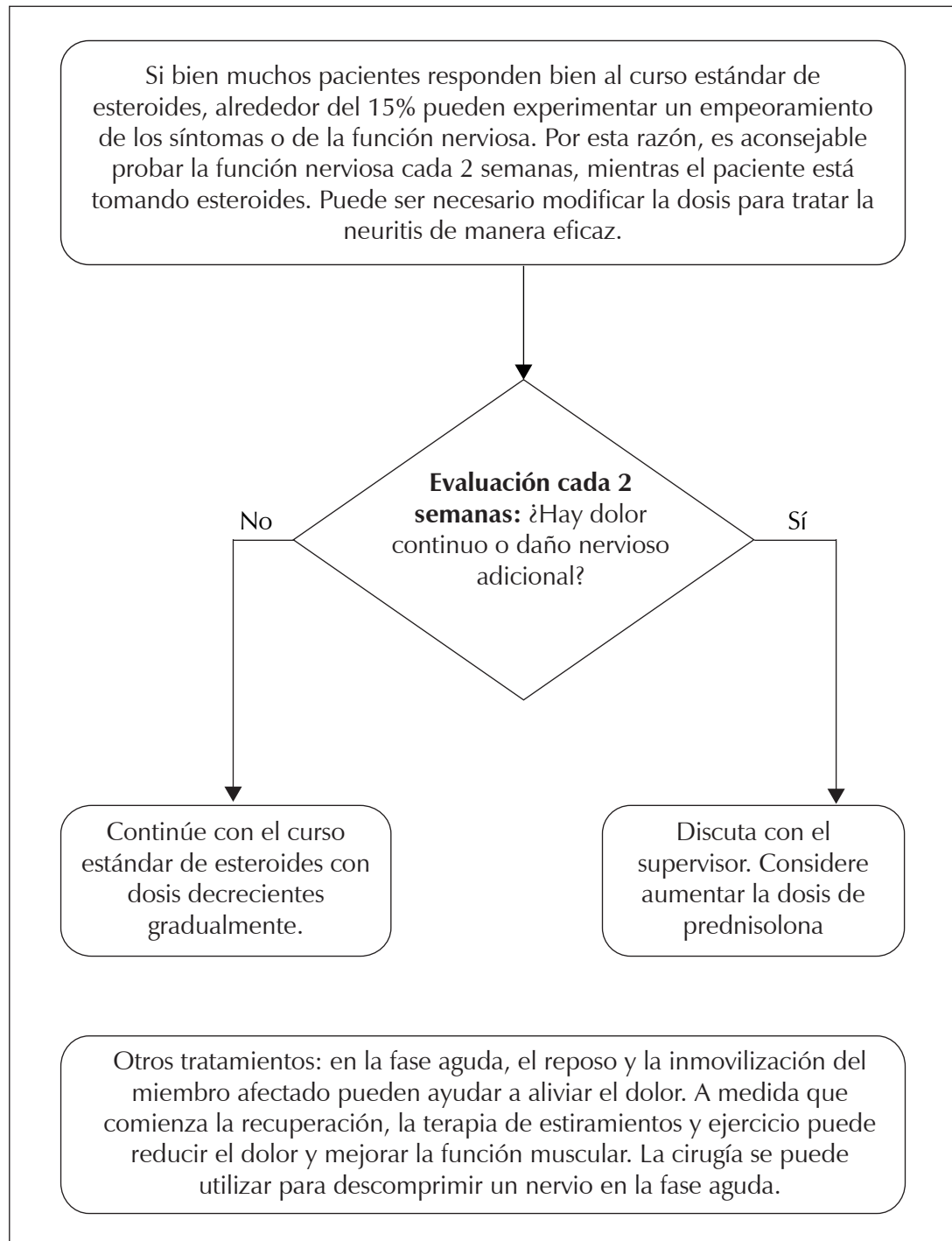
Las pruebas de la función nerviosa comportan en primer lugar un examen de la función sensorial y luego el de la función motora de los nervios que es probable que estén dañados en la lepra.



5.4 Algoritmo 4: tratamiento de la reacción de tipo 1 y la neuritis



5.5 Algoritmo 5: seguimiento de los pacientes con reacciones de tipo 1 y neuritis



Seguimiento de los pacientes con reacciones de tipo 1 o neuritis

En la mayoría de los pacientes, la función nerviosa dañada se recupera rápidamente, pero es posible que se produzcan nuevos episodios de reacción.

Si un paciente presenta un empeoramiento de la función nerviosa mientras todavía se están reduciendo las dosis de corticoides, es aconsejable aumentar nuevamente la dosis a 30 mg al día y luego reducirla a lo largo de otro período de 20 semanas según el plan ordinario. Si un paciente ya ha completado un ciclo completo de corticoides, pero sufre un nuevo episodio de deterioro de la función nerviosa, puede iniciarse de nuevo el mismo ciclo desde el principio.

Dolor de larga evolución en los nervios o las extremidades: dolor neuropático

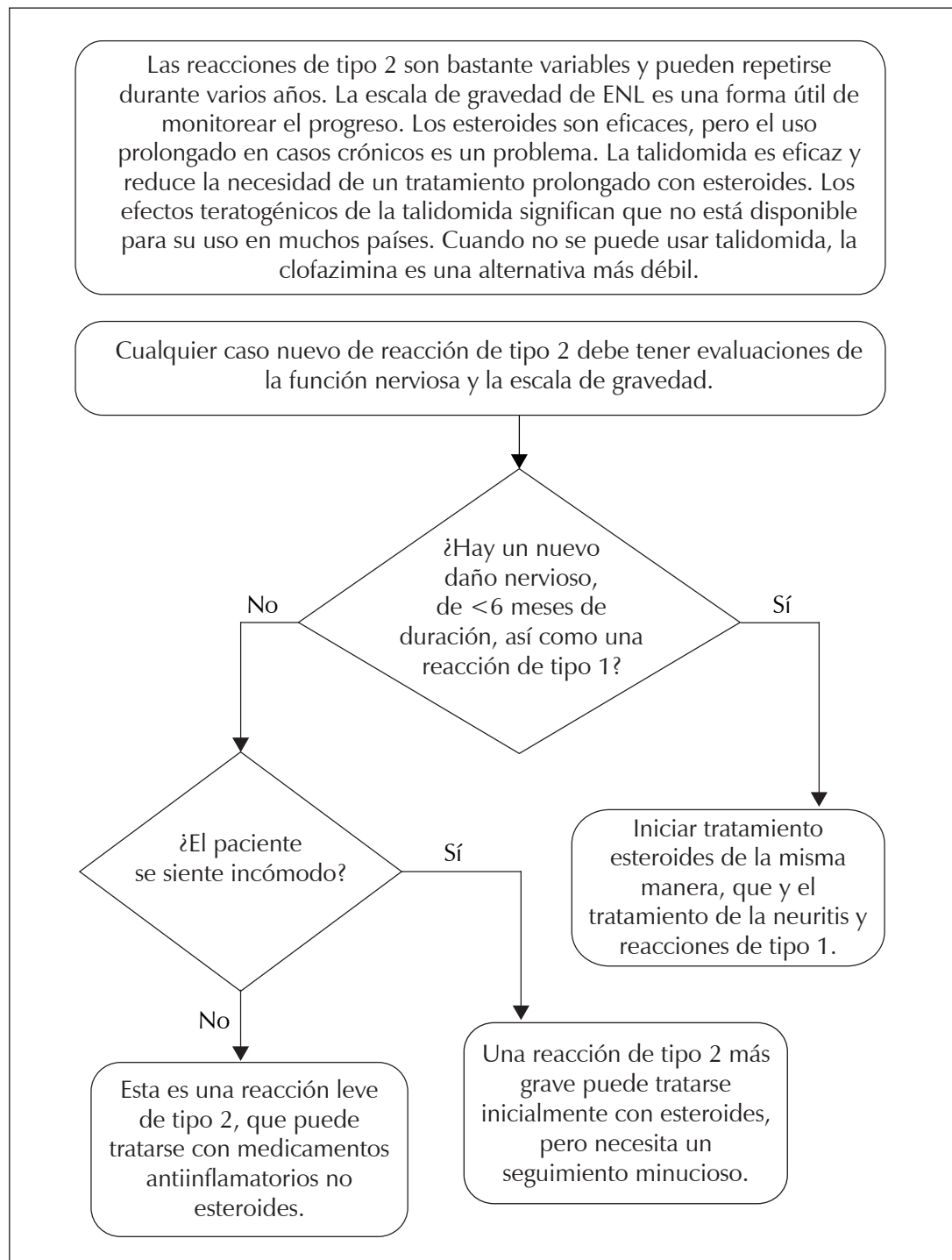
Aunque la neuritis se manifiesta a menudo por dolor, estos episodios inflamatorios pasan a ser mucho menos frecuentes al cabo de unos tres años, una vez curada la lepra subyacente. El dolor aparecido posteriormente puede deberse a una de las dos razones siguientes:

- (1) Recaída de la lepra. Pueden volver a aparecer las mismas reacciones inflamatorias; si puede confirmarse la recaída, las reacciones y la neuritis pueden tratarse de la misma forma que antes.
- (2) Dolor neuropático. En este trastorno, un nervio que se ha visto afectado anteriormente por una enfermedad o un traumatismo actúa como foco de dolor. Los síntomas consisten en sensaciones de hormigueo o de quemazón. Hay una inflamación mínima, por lo que el tratamiento con corticoides es ineficaz, si bien algunos otros fármacos pueden resultar útiles. Los pacientes con un dolor neuropático deben comenzar un tratamiento con paracetamol, y a continuación utilizar un fármaco no esteroideo, como el ibuprofeno, si es necesario; otros medicamentos que pueden emplearse son la amitriptilina y la gabapentina.

Es importante evitar una administración continua de corticoides en la lepra, debido a los eventos adversos. Las reacciones y la neuritis pueden tratarse con el ciclo ordinario de 20 semanas, que puede tener que prolongarse durante algunas semanas más en algunos casos.

5.6 Algoritmo 6: inicio del tratamiento para una reacción de tipo 2

En la reacción de tipo 2, a veces son necesarios ciclos más prolongados de corticoides, pero siempre debe buscarse el uso de una dosis reducida mediante el empleo de otros fármacos adicionales como la clofazimina o la talidomida. El dolor del nervio en los pacientes tratados años atrás es probable que se deba a un dolor neuropático, que requiere una medicación diferente.



Daño nervioso

Es importante realizar un seguimiento de la función nerviosa en las reacciones de tipo 2. El daño nervioso es menos frecuente que en la reacción de tipo 1. En el caso de que se produzca un daño en el nervio, deberá tratarse exactamente como se indica en el algoritmo 4.

Primer episodio de una reacción de tipo 2

El primer episodio debe tratarse con analgésicos o corticoides, según la gravedad que tenga. Con frecuencia no se producen más episodios y no es necesario ningún otro tratamiento.

Si hay una mala respuesta al tratamiento, o si la reacción de tipo 2 reaparece, es necesario utilizar medicamentos adicionales.

Escala de gravedad del ENL

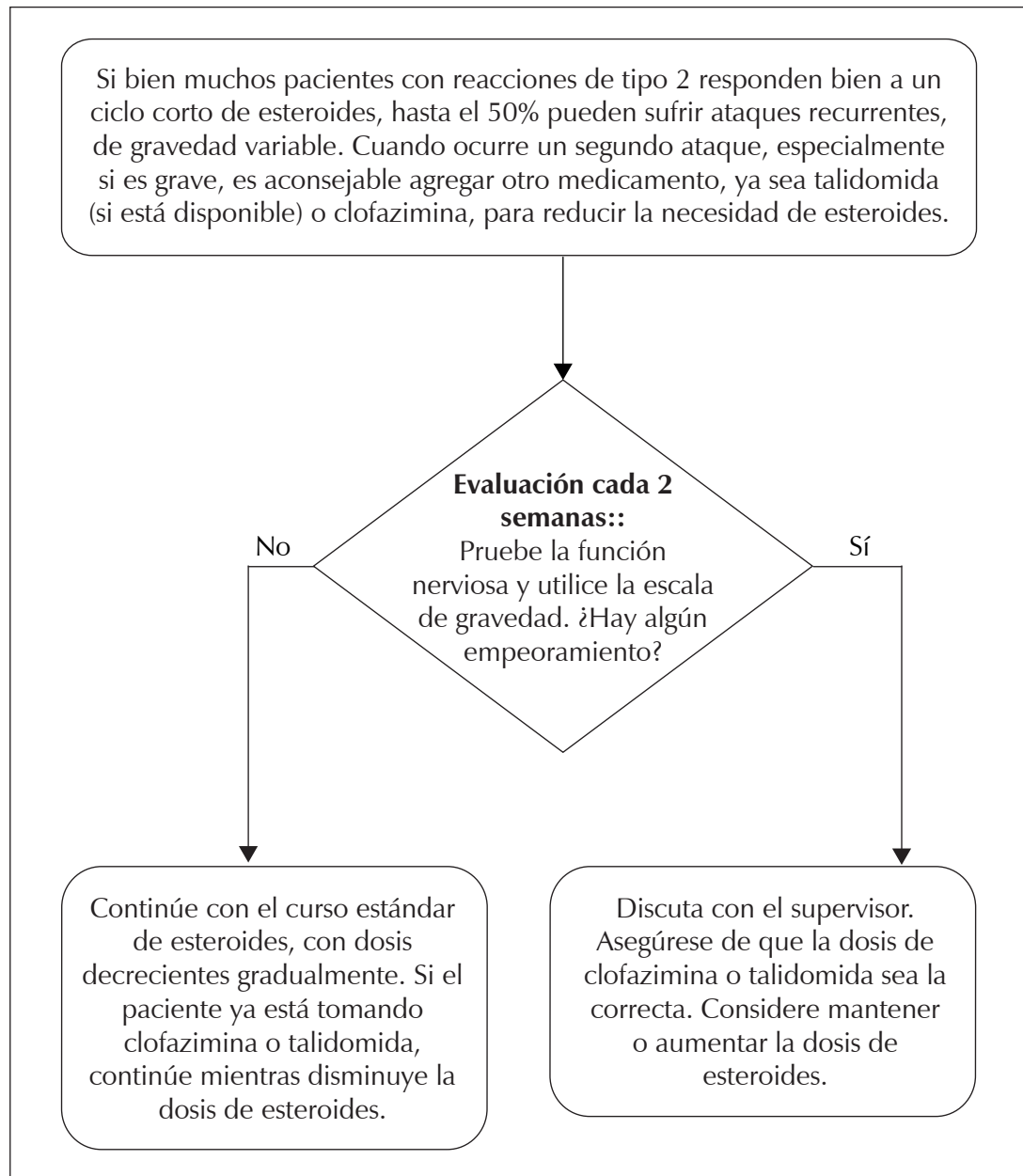
La escala de gravedad del ENL se presenta en el anexo 1 e incluye un manual del usuario.

Consta de diez elementos a los que se asigna una puntuación de 0-3 puntos, de tal manera que la puntuación máxima posible es de 30.

Los diez elementos son: dolor; fiebre; número de lesiones; nivel de inflamación; extensión de las lesiones cutáneas por el cuerpo; edema; dolor óseo; inflamación de articulaciones/dedos; linfadenopatías; y sensibilidad a la palpación de nervios

Todo paciente que presente una puntuación de 8 o superior requiere tratamiento.

5.7 Algoritmo 7: seguimiento de los pacientes con una reacción de tipo 2



Puntos principales que se deben recordar

6

- Las reacciones leprosas son eventos clínicos importantes (que se producen antes, durante o incluso después de finalizado el tratamiento). Pueden influir en el tratamiento y afectar a la calidad de vida de las personas afectadas por la lepra.
- Una reacción puede darse en forma de un único episodio que sea autolimitado, pero en muchos casos se producen episodios recurrentes, sobre todo en las reacciones de tipo 2.
- Todos los pacientes con reacciones y neuritis deben ser evaluados de manera regular, documentando la función nerviosa y las mediciones de la escala de gravedad en las reacciones de tipo 2.
- Los eventos adversos debidos al TMM o a los medicamentos empleados para tratar las reacciones también deben ser documentados y notificados.
- La mortalidad asociada con las reacciones (a menudo relacionada con el tratamiento con corticoides) debe ser documentada y notificada.
- Los corticoides (prednisolona oral) continúan siendo la principal opción de tratamiento para las reacciones de tipo 1 y tipo 2 y la neuritis. Los profesionales de la salud de primera línea deben recibir capacitación para poder detectar estas situaciones e iniciar el tratamiento por sí mismos o derivar a los pacientes a otros centros.
- Es necesario detectar la reacción de tipo 2 en los pacientes y medir su gravedad. Debe advertirse a los pacientes de que esta puede ser una complicación crónica. Necesitan un tratamiento con corticoides, pero debe disponerse de medicamentos de segunda línea, con objeto de poder reducir la morbilidad y mortalidad asociadas al tratamiento con corticoides. Los programas nacionales contra la lepra deben formular recomendaciones para el tratamiento de segunda línea del ENL. El uso de talidomida para tratar un ENL debe analizarse teniendo en cuenta lo indicado por el octavo informe del Comité de Expertos de la OMS sobre la Lepra, Serie de Informes Técnicos de la OMS 968 del 2012.
- La neuritis silente (también denominada “parálisis nerviosa silente”) es una causa importante de discapacidades y se trata exactamente de la misma forma que la neuritis más manifiesta.

- Es necesaria una evaluación periódica de la función nerviosa para prevenir las discapacidades. Ello debe introducirse en todos los centros de salud que traten la lepra. Debe aplicarse al inicio y al final del TMM, cada tres meses durante el TMM y en cualquier momento en el que haya síntomas que sugieran una reacción o una neuritis.
- Los pacientes con un riesgo alto de presentar un deterioro deben ser evaluados como mínimo cada tres meses durante el TMM y hasta transcurrido un año tras la suspensión del TMM (como mínimo 9 veces a lo largo de 24 meses).
- Los pacientes con un DFN de menos de seis meses de evolución deben ser tratados con corticoides y deben ser evaluados al cabo de dos semanas y luego una vez al mes hasta finalizar el ciclo de corticoides.
- Se presenta un formato sencillo para realizar la evaluación de la función nerviosa que pueden usar los profesionales de la salud de primera línea para garantizar que se realiza un tamizaje regular de los pacientes para detectar los posibles deterioros lo antes posible.
- Es necesario un mejor conocimiento del cálculo de los AVAD en la lepra para poder lograr una puntuación que tenga en cuenta las discapacidades, la mortalidad debida a reacciones y la discriminación sufrida por las personas afectadas por la lepra.

- (1) Balagon M, Saunderson P, Gelber R (2011). Does clofazimine prevent erythema nodosum leprosum (ENL) in leprosy? A retrospective study, comparing the experience of multibacillary patients receiving either 12 or 24 months WHO-MDT. *Lep Rev.* 82: 213–221.
- (2) Bathala L, Kumar K, Pathapati R et al. 2012. Ulnar neuropathy in Hansen's Disease: clinical, high-resolution ultrasound and electrophysiologic correlations. *J Clin Neurophysiol.* 29(2):190–193.
- (3) Becx-Bleumink M, Berhe D, Mannetje W. The management of nerve damage in the leprosy control services (Editorial). *Lepr Rev* (1990) 61, 1-11
- (4) Becx-Bleumink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy: Experience in the Leprosy Control Program of the All Africa leprosy and Rehabilitation Training Centre (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992;60:173-84.
- (5) Brandenburg N, Bwire R, Freeman J et al. Effectiveness of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Lenalidomide and Thalidomide: Patient Comprehension and Knowledge Retention. *Drug Saf* (2017) 40: 333–341.
- (6) Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 50, de 11 de novembro de 2015. Dispõe sobre a atualização do Anexo III, Indicações previstas para tratamento com a Talidomida, da RDC nº 11, de 22 de março de 2011. Brasília, 12 nov. 2015. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0050_11_11_2015.pdf
- (7) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 58 p.
- (8) Brasil. Ministério da Saúde. Talidomida – Orientação para o uso controlado. Available at: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/15/Guia-Talidomida-15.10.14.pdf>
- (9) Britton W. The management of leprosy reversal reactions (Editorial). *Lepr Rev*, 1998; 69: 225-234.
- (10) Calabrese L, Fleischer A. Thalidomide: current and potential clinical applications. *American Journal of Medicine.* 2000;108(6):487-95.
- (11) Chandler D, Hansen K, Mahato B et al. Household Costs of Leprosy Reactions (ENL) in Rural India. *PLoS NTDs* 2015.
- (12) Cogen A, Lebas E et al. Biologics in leprosy: a systematic review and case report. *Am J Trop Med Hyg*, 2020. [Doi.org/10.4269/ajtmh.19-0616](https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0616)
- (13) Costa, Perpétua do Socorro Silva, Fraga et al. Erythema Nodosum Leprosum: Update and challenges on the treatment of a neglected condition.

- (14) Croft R, Richardus J, Nicholls P et al. 1999. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Lepr Rev.* 70(2):140–159.
- (15) Croft R, Nicholls P, Richardus J et al. Incidence rates of acute nerve function impairment in leprosy: a prospective cohort analysis after 24 months (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Lepr Rev*, 2000; 71: 18-33.
- (16) Croft R, Nicholls P, Richardus J et al. The treatment of acute nerve function impairment in leprosy: results from a prospective cohort study. *Lepr Rev*, 2000; 71: 154-168.
- (17) Croft R, Nicholls P, Steyerberg E et al. 2000. A clinical prediction rule for nerve-function impairment in leprosy patients. *Lancet* 355(9215):1603–1606.
- (18) Croft R, Nicholls P, Steyerberg E et al. 2003. A clinical prediction rule for nerve function impairment in leprosy patients—revisited after 5 years of follow-up. *Lepr Rev.* 74(1):35–41.
- (19) D’Amato R, Loughnan M, Flynn E et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91: 4082, 1994
- (20) Darlong J, Govindharaj P, Charles D et al. Experiences with Thalidomide for Erythema Nodosum Leprosum. *Lepr Rev.* 2016 Jun;87(2):211-20.
- (21) de Jesus S, Santana R, Leite S. The organization, weaknesses, and challenges of the control of thalidomide in Brazil: A review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 ; 14(8) : e0008329.
- (22) Duraes S, Salles Sde A, Leite V et al. Azathioprine as a steroid sparing agent in leprosy type 2 reactions: report of nine cases. *Lep Rev.* 2011;82(3):304-9.
- (23) Elias J Jr, Nogueira-Barbosa M, Feltrin L et al. 2009. Role of ulnar nerve sonography in leprosy neuropathy with electrophysiologic correlation. *J Ultrasound Med.* 28(9):1201–1209.
- (24) European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR): Thalidomide Celgene (previously Thalidomide Pharmion) 2008, updated 2020. Accessed 29 Sep 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/thalidomide-celgene>
- (25) Faber W, Jensema A, Goldschmidt W. Treatment of recurrent erythema nodosum leprosum with infliximab. *NEJM* 2006;355(7):739.
- (26) Finnerup N et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology.* 2015. 14(2): p. 162-173.
- (27) Carbino J, Virmond M et al. A randomized clinical trial of oral steroids for ulnar neuropathy in Type 1 and Type 2 leprosy reactions. *Arq Neuropsiquiatr* 2008, 66: 861-7.
- (28) Haroun O et al. Investigation of neuropathic pain in treated leprosy patients in Ethiopia: a cross-sectional study. *Pain.* 2012. 153(8): p. 1620-4.
- (29) Hastings R, *Leprosy.* 1985. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- (30) Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y et al. Trial of apremilast for oral ulcers in Behçet’s syndrome. *NEJM.* 2019; 381: 1918-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1816594

- (31) Hogeweg M, Kiran K, Suneetha S. The significance of facial patches and type I reaction for the development of facial nerve damage in leprosy. A retrospective study among 1226 paucibacillary leprosy patients. *Lepr Rev.* 1991; 62: 143-9.
- (32) Hossain D. Using methotrexate to treat patients with ENL unresponsive to steroids and clofazimine: a report on 9 patients. *Lep Rev.* 2013;84(1):105-12.
- (33) Husain S, Malaviya G. (2007). Early nerve damage in leprosy: an electrophysiological study of ulnar and median nerves in patients with and without clinical neural deficits. *Neurol India.* 2007 Jan-Mar; 55(1):22-6.
- (34) ILEP (2002). Learning Guide Two: How to recognize and manage leprosy reactions. www.leprosyinformation.org
- (35) Iyer C, Languillon J, Ramanujam K et al. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ.* 1971;45(6):719-32.
- (36) Jadhav R, Suneetha L, Kamble R et al. Analysis of antibody and cytokine markers for leprosy nerve damage and reactions in the INFIR cohort in India. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011; 5: e977 doi: 10.1371/journal.pntd.0000977
- (37) Jain S, Visser L, Praveen T et al. 2009. High-resolution sonography: a new technique to detect nerve damage in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 3(8):e498.
- (38) Jahani S, Danielsson A, Karlsson J et al. Middle-aged individuals with thalidomide embryopathy have undergone few surgical limb procedures and demonstrate a high degree of physical independence. *PLoS ONE* 2017; 12(10): e0186388.
- (39) Job C. 2001. Pathology and pathogenesis of leprosy neuritis; a preventable and treatable complication. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 69(2 Suppl):S19–29.
- (40) Kahawita I, Lockwood D. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 102, Issue 4, April 2008, Pages 329–337, <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.01.004>
- (41) Kar S, Krishnan A, Singh N et al. (2013). Nerve damage in leprosy: An electrophysiological evaluation of ulnar and median nerves in patients with clinical neural deficits: A pilot study. *Indian dermatology online journal.* 4(2), 97-101.
- (42) Kaur I, Dogra S, Narang T et al. Comparative efficacy of thalidomide and prednisolone in the treatment of moderate to severe erythema nodosum leprosum: a randomized study. *Australas J Dermatol.* 2009;50(3):181-5.
- (43) Koelewijn L, Meima A, Broekhuis S et al. Sensory testing in leprosy: comparison of ballpoint pen and monofilaments. *Lepr Rev* 2003; 74: 42-52.
- (44) Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu A et al. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD002855.
- (45) Kumar B, Dogra S. Leprosy: A disease with diagnostic and management challenges! *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:111-5.

- (46) Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years' experience from north India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2004; 72(2):125±33. [https://doi.org/10.1489/1544-581X\(2004\)072<0125:ECOLRY>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1489/1544-581X(2004)072<0125:ECOLRY>2.0.CO;2)
- (47) Lambert S, Alembo D, Nigusse S et al. A Randomized Controlled Double Blind Trial of Cyclosporin versus Prednisolone in the Management of Leprosy Patients with New Type 1 Reaction, in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(4): e0004502.
- (48) Lasry-Levy E et al. Neuropathic pain and psychological morbidity in patients with treated leprosy: a cross-sectional prevalence study in Mumbai. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011. 5(3): p. e981.
- (49) Lockwood D, Vinayakumar S, Stanley JN, McAdam KP, Colston MJ. Clinical features and outcome of reversal (type 1) reactions in Hyderabad, India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993; 61(1):8-15.
- (50) Lockwood D. The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. *Lep Rev.* 1996;67(4):253-9.
- (51) Lockwood D, Bryceson A (2003) The return of thalidomide: new uses and renewed concerns—reply. *Lep Rev.* 74: 290–294.
- (52) Lockwood D, Saunderson P (2012) Nerve damage in leprosy: a continuing challenge to scientists, clinicians and service providers. *Int Health*, 4: 77-85. doi:10.1016/j.inhe.2011.09.006
- (53) Lockwood DNJ, Darlong J, Govindharaj P, Kurian R, Sundarrao P, John A. AZALEP a randomized controlled trial of azathioprine to treat leprosy nerve damage and Type 1 reactions in India: Main findings. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(3): e0005348.
- (54) Lund C et al., Histopathological and clinical findings in leprosy patients with chronic neuropathic pain: a study from Hyderabad, India. *Lep Rev.* 2007. 78(4): p. 369-80.
- (55) Maghanoy A, Balagon M, Saunderson P et al. A prospective randomised, double-blind, placebo controlled trial on the effect of extended clofazimine on Erythema Nodosum Leprosum (ENL) in multibacillary (MB) leprosy. *Lep Rev.* 2017;88(2):208-16.
- (56) Mahajan P, Jogaikar D, Mehta J. 1996. A study of pure neuritic leprosy: clinical experience. *Indian J Lepr.* 68, 137-41
- (57) Mahmoud M, Walker S. A Systematic Review of Adverse Drug Reactions associated with Thalidomide in the treatment of Erythema Nodosum Leprosum. *Lep Rev* (2019) 90, 142-160
- (58) Manandhar R, Shrestha N, Butlin C et al. 2002. High levels of inflammatory cytokines are associated with poor clinical response to steroid treatment and recurrent episodes of Type 1 reactions in leprosy. *Clin Exp Immunol.* 128(2):333–338.
- (59) Minuk L, Sibbald R, Peng J et al. Access to thalidomide for the treatment of multiple myeloma in Canada: physician behaviours and ethical implications. *Current Oncology.* 2010. 17(4):11-19.
- (60) Naafs B. Treatment duration of reversal reaction: A reappraisal, Back to the past. *Lep Rev.* 2003;74:328-36.
- (61) Naafs B. Treatment of leprosy: science or politics? *Trop Med Int Health.* 2006;11:268-78.

- (62) Nabarro L, Aggarwal D, Armstrong M et al. The use of steroids and thalidomide in the management of Erythema Nodosum Leprosum; 17 years at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Lep Rev*. 2016. ;87:221-31.
- (63) Nashed S, Rageh T, Attallah-Wasif E et al. (2008). Intraneural injection of corticosteroids to treat nerve damage in leprosy: a case report and review of literature. *Journal of medical case reports*, 2, 381. doi:10.1186/1752-1947-2-381
- (64) Negera E et al. Clinico-pathological features of erythema nodosum leprosum: A case-control study at ALERT hospital, Ethiopia. *PLoS NTD* 2017
- (65) Nery J, Bernardes Filho F, Quintanilha J et al. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(5):787-92. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132004.
- (66) Newbronner E, Vargesson N, Atkin K. "The legacy of thalidomide" - A multidisciplinary meeting held at the University of York, United Kingdom, on September 30, 2016. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2017; pp. 296-299. ISSN 1542-0760.
- (67) Newbronner E, Atkin K. The changing health of Thalidomide survivors as they age: A scoping review. *Disabil Health J*, 11 (2018) 184-191.
- (68) Newbronner E, Glendinning C, Atkin K et al. The health and quality of life of thalidomide survivors as they age – Evidence from a UK survey. *PLoS ONE*. 2019; 14(1): e0210222.
- (69) Parle J, Hodes R, Waetjen T. Pharmaceuticals and statecraft in South Africa: the cases of opium, thalidomide and contraception. *Med Humanit* 2018; 44:253–262.
- (70) Pocaterra L, Jain S, Reddy R et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(5):868-79.
- (71) Raju R, Suneetha S, Jadhav R et al. Serological responses to prednisolone treatment in leprosy reactions: study of TNF- α , antibodies to phenolic glycolipid-1, lipoarabinomannan, ceramide and S100-B. *Lipids Health Dis* 13, 119 (2014). <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-119>
- (72) Rambukkana A, Zanazzi G et al. Contact-dependent demyelination by *Mycobacterium leprae* in the absence of immune cells. *Science*, 2002 296: 927-931. DOI: 10.1126/science.1067631
- (73) Ramien M, Wong A, Keystone JS. Severe refractory erythema nodosum leprosum successfully treated with the tumor necrosis factor inhibitor etanercept. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e133-5.
- (74) Rao P, Sugamaram D, Richard J et al. Multi-centre, double blind, randomized trial of three steroid regimens in the treatment of type-1 reactions in leprosy. *Lepr Rev*. 2006; 77: 25–33.
- (75) Rao PS 2013. Working life lost.
- (76) Raymond E, Shannon C, Weaver M et al. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception*. 2013; 87: 26-37.
- (77) Richardus J et al. Treatment with corticosteroids of long-standing nerve function impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 3). *Lepr Rev*. 2003. 74(4): p. 311-8.
- (78) Ridley D, Jopling W. Classification of Leprosy according to immunity - A Five Group System. *Int J Leprosy* 1966; 34:255-73.

- (79) Rose P, Waters M. Reversal reactions in leprosy and their management (Editorial). *Lepr Rev*, 1991; 62: 113-121.
- (80) Samel C, Albus C, Nippert I et al. Life situation of women impaired by thalidomide embryopathy in North Rhine-Westphalia - a comparative analysis of a recent cross-sectional study with earlier data. *BMC Women's Health*. 2019; 19:51.
- (81) Sales A, de Matos H, Nery J et al. Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(2):243-8.
- (82) Santos J, Vendramini D, Nery J et al. Etanercept in erythema nodosum leprosum. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017;92(4):575-7.
- (83) Saunderson P, Gebre S, Byass P (2000) ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors.
- (84) Saunderson P, Gebre S, Desta K et al. The pattern of leprosy-related neuropathy in the AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome. *Lepr Rev*. 2000 Sep;71(3):285-308.
- (85) Saunderson P, Bizuneh E, Leekassa R. Neuropathic pain in people treated for multibacillary leprosy more than ten years previously. *Lep Rev*. 2008. 79(3): p. 270-6.
- (86) Schreuder P. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in northeastern Thailand, 1978- 1995. III. Neural and other impairments. *Int J Lepr*, 1998; 66: 170-181.
- (87) Scollard D, Marterlli C, Stefani M et al. Risk factors for leprosy reactions in three endemic countries. *Am J Trop Med Hyg*. 92(1): 108–114.
- (88) Sehgal V, Koranne R, Sehgal S et al. 1985. Correlation of morphological, bacteriological, histopathological and immunological feature of leprosy. A double-blind study. *J Dermatol*. 12(3):243–250.
- (89) Serrano-Coll H, Salazar-Pelaez L et al. Mycobacterium leprae-induced nerve damage: direct and indirect mechanisms. *Pathogens and Disease*, 2018 76: 1-8. Doi:10.1093/femspd/fty062
- (90) Sheskin J. Thalidomide in the Treatment of Leprosy Reactions. *Clin Pharm Ther*. 1965;6:303-6.
- (91) Shiga T, Shimbo T, Yoshizawa A. Multicenter Investigation of Lifestyle-Related Diseases and Visceral Disorders in Thalidomide Embryopathy at around 50 years of age. *Birth Defects Research (Part A)*. 2015; 103:787–793.
- (92) Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *New Engl J Med*. 1999; 341(21):1565–1571
- (93) Smith W, Anderson A, Withington S et al. Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomised placebo controlled trial (TRIPOD 1). *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1459.
- (94) Smith W, Nicholls P, Das L et al. 2009. Predicting neuropathy and reactions in leprosy at diagnosis and before incident events—results from the INFIR cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 3(8):e500.
- (95) Srinivasan H and Gupte M. Experiences from Studies on Quiet Nerve Paralysis in Leprosy Patients, *Indian J Lepr*. 2017, 89 : 203-215.
- (96) Thangaraju P, Durai V, Showkath A. The role of etanercept in refractory erythema nodosum leprosum. *Int J Mycobacteriol*. 2016

- (97) Tio-Coma M, van Hooij A, Bobosha K et al. Whole blood RNA signatures in leprosy patients identify reversal reactions before clinical onset: a prospective, multicenter study. *Nature research, Scientific reports*, (2019) 9:17931 | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54213-y>
- (98) Toh H-S et al. Diagnosis and impact of neuropathic pain in leprosy patients in Nepal after completion of multidrug therapy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018. 12(7): p. e0006610.
- (99) Upputuri B, Pallapati M, Tarwater P et al. Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum (ENL) in an outpatient setting: A five-year retrospective analysis from a leprosy referral centre in India. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020; 14(10): e0008678.
- (100) van Brakel W, Khawas I. Silent neuropathy in leprosy: an epidemiological description. *Lepr Rev*, 1994; 65: 350-360.
- (101) van Brakel W. 2000. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. *Lepr Rev* 71(Suppl):S146-153.
- (102) van Brakel W, Anderson A, Withington S et al. The prognostic importance of detecting mild sensory impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 2). *Lepr Rev* 2003, 74: 300-310.
- (103) van Brakel W, Nicholls P, Das L et al. 2005. The INFIR Cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in north India. *Lepr Rev*. 76(1):14–34.
- (104) van Brakel W, Nicholls P, Wilder-Smith EP et al. 2008. Early diagnosis of neuropathy in leprosy—comparing diagnostic tests in a large prospective study (the INFIR cohort study). *PLoS Negl Trop Dis*. 2(4):e212.
- (105) Van Veen N, Nicholls P, Smith W et al. Corticosteroids for treating nerve damage in leprosy. *Lepr Rev* 2008 79(4): 361-371
- (106) Van Veen N, Lockwood D, van Brakel W et al. (2009) Interventions for erythema nodosum leprosum. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
- (107) Van Veen N et al. Decompressive surgery for treating nerve damage in leprosy. A Cochrane review. *Lepr Rev*. 2009; 80(1):3-12.
- (108) Voorend C, Post E (2013). A systematic review on the epidemiological data of erythema nodosum leprosum, a type 2 leprosy reaction. *PLoS Negl Trop Dis*. 7(10), e2440. doi:10.1371/journal.pntd.0002440
- (109) Wagenaar I, Brandsma W, Post E et al. Normal threshold values for a monofilament sensory test in sural and radial cutaneous nerves in Indian and Nepali volunteers. *Lepr Rev* 2014 85, 275-287.
- (110) Wagenaar I, Post E, Brandsma W et al. (2017). Early detection of neuropathy in leprosy: a comparison of five tests for field settings. *Infectious diseases of poverty*. 6(1), 115. doi:10.1186/s40249-017-0330-2
- (111) Wagenaar I, Post E, Brandsma W et al. Effectiveness of 32 versus 20 weeks of prednisolone in leprosy patients with recent nerve function impairment: A randomized controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Oct;11(10):e0005952
- (112) Walker S, Lockwood D. 2008. Leprosy Type 1 (reversal) reactions and their management. *Lepr Rev*. 79(4):372–386.

- (113) Walker S, Nicholls P, Dhakal S et al. A Phase Two randomized controlled double-blind trial of high dose intravenous methylprednisolone and oral prednisolone versus intravenous normal saline and oral prednisolone in individuals with leprosy Type 1 reactions and/or nerve function impairment. *PLoS NTDs* 2011 doi.org/10.1371/journal.pntd.0001041
- (114) Walker S, Lebas E, Doni S et al. The mortality associated with erythema nodosum leprosum in Ethiopia: a retrospective hospital-based study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(3):e2690.
- (115) Walker S, Balagon M, Darlong J et al. ENLIST 1: An International Multicentre Cross-sectional Study of the Clinical Features of Erythema Nodosum Leprosum. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0004065.
- (116) Walker S, Sales A, Butlin C et al. A leprosy clinical severity scale for erythema nodosum leprosum: An international, multicentre validation study of the ENLIST ENL Severity Scale. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005716.
- (117) WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. Technical Report Series 675, Geneva: World Health Organization; 1982.
- (118) WHO Expert Committee on Leprosy. Seventh Report. Technical Report Series 874. Geneva: World Health Organization; 1998.
- (119) WHO Expert Committee on Leprosy. Eighth Report. Technical Report Series 968. Geneva: World Health Organization; 2012.
- (120) WHO, 2001. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva.
- (121) Yamaguchi S, Yamamoto Y, Hosokawa A et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism secondary to co-administration of thalidomide and oral corticosteroid in a patient with leprosy. *Journal of Dermatology*. 2012; 39(8):711-4.
- (122) Zeldis J, Williams B, Thomas S et al. S.T.E.P.S.: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther*, 1999; 21: 319-330.
- (123) Zhou S, Wang F, Hsieh T et al. Thalidomide—A Notorious Sedative to a Wonder Anticancer Drug. *Curr Med Chem*. 2013; 20(33): 4102–4108.

Anexo 1

Escala de gravedad del ENL del consorcio ENLIST

Evaluación del dolor: escala visual analógica (asegurarse de que la línea tenga 100 mm de longitud)

¿Cuál es hoy la intensidad del dolor? Indique en la línea con una X la intensidad del dolor que tiene **hoy**.

Ningún dolor _____ El peor dolor posible

Número del elemento	Elemento de la escala	Puntuación				Puntuación obtenida
		0	1	2	3	
1	Escala visual analógica: Dolor (mm)	0	1–39	40–69	70–100	
2	Fiebre (°C)	Sin fiebre (≤ 37,5 °C)	Sin fiebre ahora Antecedentes de fiebre en los 7 últimos días	37,6–38,5 °C	≥ 38,5 °C	
3	Número de lesiones cutáneas de ENL	0	1–10	11–20	≥ 21	
4	Inflamación de las lesiones cutáneas de ENL	Sin dolor a la palpación	Enrojecimiento	Dolor	Compleja	
5	Extensión de las lesiones cutáneas de ENL	0	1–2 zonas	3–4 zonas	5–7 zonas	
6	Edema periférico	Ninguno	1 de los sitios evaluados (manos, pies o cara)	2 sitios	Los 3 sitios (manos, pies y cara)	
7	Dolor óseo	Ninguno	Presente a la exploración pero no limita la actividad	Altera el sueño o la actividad	Invalidante	
8	Inflamación de las articulaciones o los dedos a causa del ENL	Ninguna	Presente a la exploración pero no limita la actividad	Altera el sueño o la actividad	Invalidante	
9	Linfadenopatías debidas al ENL	Ninguna	Agrandada	Dolor o dolor a la palpación en un grupo	Dolor o dolor a la palpación en ≥ 2 grupos	
10	Sensibilidad a la palpación de nervios a causa del ENL	Ninguna	Ausente si se distrae la atención	Presente aunque se distraiga la atención	El paciente retira la extremidad al realizar la exploración	
Puntuación total						

Manual del usuario

Deben sumarse las puntuaciones de cada elemento para obtener la puntuación de la escala de gravedad del ENL del consorcio ENLIST (“puntuación total”).

El **ENL leve** corresponde a una puntuación de gravedad del ENL del consorcio ENLIST de ≤ 8 .

La **diferencia mínima importante** en la puntuación de gravedad del ENL del consorcio ENLIST es de **5**.

Número del elemento	Elemento de la escala	Notas
1	Escala visual analógica: Dolor (mm)	<p>Indique al paciente que marque un lugar en la línea que corresponda a la intensidad del dolor que tiene actualmente. El extremo de la izquierda corresponde a “Ningún dolor” y el de la derecha a “El peor dolor posible”.</p> <p>Mida (en mm) con una regla la distancia desde el extremo IZQUIERDO de la línea hasta el centro de la cruz.</p> <p>Asegúrese de que la línea que quede al reproducir este documento tenga una longitud de 100 mm.</p>
2	Fiebre	<p>Determine la temperatura (en °C) usando un termómetro.</p> <p>Si la temperatura es $> 37,5$ °C, el paciente tiene fiebre. Si la temperatura es $\leq 37,5$ °C, la puntuación del paciente en este ítem es 0, A MENOS que haya antecedentes de fiebre en los últimos 7 días, en cuyo caso la puntuación es de 1. No es necesario establecer la causa de la fiebre.</p>
3	Número de lesiones cutáneas de ENL	<p>Tan solo deben tenerse en cuenta las lesiones debidas al ENL.</p>
4	Inflamación de las lesiones cutáneas de ENL	<p>Tan solo deben tenerse en cuenta las lesiones debidas al ENL.</p> <p>“Compleja” indica el siguiente tipo de lesiones cutáneas: vesícula, ampolla, pústula, de tipo eritema multiforme, paniculitis, necrosis, ulceración.</p> <p>Si el paciente cumple los criterios de más de una puntuación, se le aplicarán los criterios de la puntuación más alta (por ejemplo, si hay lesiones cutáneas de ENL enrojecidas y algunas de ellas están ulceradas o son vesículas o pústulas, la puntuación del paciente es de 3 porque hay lesiones “complejas”).</p>
5	Extensión de las lesiones cutáneas de ENL	<p>Tan solo deben tenerse en cuenta las lesiones debidas al ENL.</p> <p>Las regiones distintas consideradas son las siguientes: a) cabeza y cuello; b) extremidad superior izquierda; c) extremidad superior derecha; d) tronco–anterior (incluidos los genitales); e) tronco-posterior (incluidos los glúteos); f) extremidad inferior izquierda; g) extremidad inferior derecha.</p>

Número del elemento	Elemento de la escala	Notas
6	Edema periférico debido a ENL	Los tres sitios a considerar son la cara, las manos y los pies. Los dos pies cuentan como un solo sitio. Las dos manos cuentan como un solo sitio. No debe tenerse en cuenta el edema que se considere debido al tratamiento, como el causado por los corticosteroides o por la talidomida.
7	Dolor óseo	El dolor óseo es distinto del dolor o la sensibilidad a la palpación en las articulaciones. Lo más frecuente es que aparezca al palpar el borde subcutáneo de la tibia.
8	Inflamación de las articulaciones o los dedos a causa del ENL	Tan solo se tendrá en cuenta la inflamación articular debida al ENL. Se considerara que hay una inflamación de la articulación si se da alguna de las siguientes características: dolor o dolor a la palpación, enrojecimiento, tumefacción o calor. A continuación debe determinarse si alguna de ellas es lo suficientemente intensa como para cumplir los criterios de la puntuación. Si hay más de una articulación afectada, se usará la que presente una afectación más grave para determinar la puntuación.
9	Linfadenopatías debidas al ENL	Los grupos de ganglios linfáticos que deben examinarse son los siguientes: a) cabeza y cuello (incluida la fosa supraclavicular); b) axilas; c) ingles. Los grupos de ganglios linfáticos de los dos lados del cuerpo se consideran distintos, por ejemplo: axila izquierda y axila derecha. Por consiguiente, hay seis grupos de ganglios linfáticos a considerar para la escala.
10	Sensibilidad a la palpación de nervios a causa del ENL	Debe tenerse en cuenta cualquier dolor a la palpación de nervios periféricos o cutáneos debido a ENL. Si el paciente satisface los criterios para más de un nervio, debe usarse el nervio con una puntuación más alta. Se utilizará el nervio con una afectación más grave. El lugar donde el examinador sospeche que se está originando un dolor neuropático no deberá tenerse en cuenta.

Lesiones cutáneas complejas

- **Ampolla:** una acumulación visible de líquido de más de 0,5 cm, dentro de la epidermis o debajo de ella.
- **Lesiones de tipo eritema multiformes:** lesiones de ENL atípicas que se parecen a las de un eritema multiforme; incluyen las lesiones de máculas, pápulas o urticaria, así como las “lesiones en escarapela” o en iris clásicas.
- **Paniculitis:** inflamación del tejido adiposo subcutáneo.

- **Pústula:** acumulación del pus libre.
- **Lesiones en escarapela:** se definen como de menos de 3 cm de diámetro y tienen tres o más zonas, generalmente con un área central de eritema oscuro o púrpura, una zona media de edema de color más pálido y un anillo externo de eritema con un borde bien definido.
- **Ulceración:** una solución de continuidad en la superficie epitelial (la epidermis en la piel).
- **Vesícula:** una acumulación visible de líquido de más de 0,5 cm o menos de diámetro, dentro de la epidermis o debajo de ella.

Anexo 2

Modelo de tarjeta del paciente con lepra

[PAÍS] PROGRAMA NACIONAL CONTRA LA LEPROSA

1. Datos de registro

País	
Estado/Provincia	
Distrito/Condado	
Centro de salud (nombre y domicilio)	
Número de registro del paciente	
Fecha de registro	

2. Datos personales

Nombre del paciente	
Nombre del padre/marido	
Sexo	<input type="checkbox"/> Varón <input type="checkbox"/> Mujer
Año de nacimiento (o edad)	
Lugar de nacimiento	
Dirección actual	
Número de años de residencia en la dirección actual	
Dirección permanente	
Nacionalidad	
Número de teléfono/móvil	
Ocupación	
Estado civil	<input type="checkbox"/> Soltero/a <input type="checkbox"/> Casado/a <input type="checkbox"/> Divorciado/a <input type="checkbox"/> Viudo/a
Persona de contacto (nombre, dirección, teléfono/móvil)	

Modo de detección	<input type="checkbox"/> Voluntario <input type="checkbox"/> Remitido <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> Encuesta de contactos <input type="checkbox"/> Otra encuesta
Información sobre tratamiento previo	(especificar el esquema de medicación, duración, año del tratamiento)
Tipo de paciente	<input type="checkbox"/> Nuevo <input type="checkbox"/> Transferido desde otro centro <input type="checkbox"/> Recaída después de un TMM para la lepra PB <input type="checkbox"/> Recaída después de un TMM para la lepra MB <input type="checkbox"/> Reingreso después de monoterapia con dapsona <input type="checkbox"/> Tratamiento después de incumplimiento
¿Hay algún caso conocido de lepra en la familia?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

Información sobre contactos familiares

Número del elemento	Nombre	Sexo	Año de nacimiento (o edad)	Relación con el paciente
1				
2				
3				
4				
5				
6				

3. Estado de la enfermedad (situación inicial)

Síntomas de presentación	<input type="checkbox"/> Zona(s) de piel afectada(s) <input type="checkbox"/> Deterioro visible <input type="checkbox"/> Reacción
	<input type="checkbox"/> Otra (especificar):
Tiempo de evolución del síntoma (o los síntomas) de presentación	_____ meses/años

Número de zonas de piel afectadas	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2-5 <input type="checkbox"/> > 5
Reacción	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Reacción de tipo 1 (reacción de inversión)
	<input type="checkbox"/> Reacción de tipo 2 (ENL)

Estado de los nervios

Estado	Cubital		Mediano		Radial		Poplíteo externo		Tibial posterior	
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
Engrosamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolor a la palpación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Grados de discapacidad de la OMS

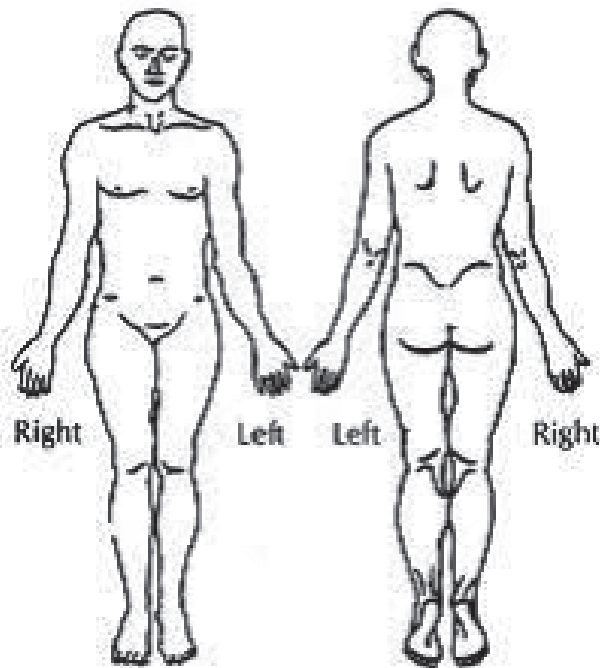
	Ojo	Mano	Pie
Derecho			
Izquierdo			

Puntuación de OMP

Tipo de enfermedad

<input type="checkbox"/> PB
<input type="checkbox"/> MB

Gráfico corporal (Fecha: ___ / ___ / 20___)



4. Información sobre otros trastornos

Antecedentes patológicos	<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Hepatitis	<input type="checkbox"/> Tuberculosis	<input type="checkbox"/> Infección por el VIH/sida
	<input type="checkbox"/> Otras enfermedades (especificar):			

Otras características de interés	<input type="checkbox"/> Embarazo
	<input type="checkbox"/> Alergia a medicamento

Exploración física general

Peso corporal	_____ kg
---------------	----------

5. Información sobre el tratamiento

Esquema de medicación prescrito	<input type="checkbox"/> TMM - PB	<input type="checkbox"/> TMM con 3 fármacos
	<input type="checkbox"/> TMM con 2 fármacos	
	<input type="checkbox"/> TMM - MB (TMM con 3 fármacos)	
<input type="checkbox"/> Cualquier otro esquema (especificar):		

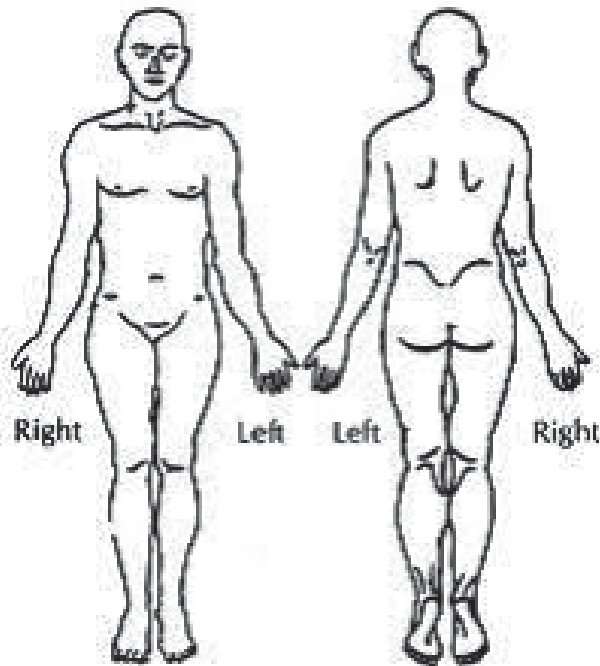
Asistencia mensual al tratamiento

Dosis (pulso)	1	2	3	4	5	6
Fecha						
Dosis (pulso)	7	8	9	10	11	12
Fecha						

Resultado del tratamiento

Tipo de resultado	<input type="checkbox"/> Tratamiento completado
	<input type="checkbox"/> Tratamiento abandonado
	<input type="checkbox"/> Muerte
	<input type="checkbox"/> Derivación
	<input type="checkbox"/> Cambio de clasificación
Fecha	_____ / _____ / 20 ____

Gráfico corporal (al completar el tratamiento). Fecha: ____ / ____ / 20 ____



6. Examen bacteriológico (frotis de baciloscopia de la piel)

Fecha				
Número de lugares de obtención de muestras				
IB máximo en cualquier lugar				
IB medio				

7. Evaluación de discapacidad y función nerviosa

Exploración de músculos voluntarios

Derecho							Izquierdo					
						← Fecha →						
						Visión (0 / 1 / 2)						
						Separación de los párpados cerrados sin apretar (en mm)						
						Reflejo de parpadeo (presente / ausente)						
						Meñique hacia fuera						
						Pulgar hacia arriba						
						Extensión de la muñeca						
						Elevación del pie						
						Grado de discapacidad de las manos						
						Grado de discapacidad de los pies						
						Grado de discapacidad de los ojos						

Potencia muscular: F = fuerte; D = débil; P = parálisis

Puntuación de la visión (contar dedos a 6 metros de distancia): 0 = normal; 1 = visión borrosa; 2 = incapacidad de contar los dedos

Fecha						
Grado máximo de discapacidad						
Puntuación de EHF						
Firma del evaluador						

Exploración sensorial

Fecha / evaluador	Palma de la mano		Planta del pie		Observaciones
	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	

Clave: (Coloque estas marcas / íconos en el sitio donde se ve la lesión)

Presencia de percepción en un margen inferior a 3 cm ✓ Contractura S Cicatriz/callo

Anestesia X Herida Nivel del acortamiento Grieta

Anexo 3

Orientación adicional sobre la talidomida para el tratamiento de reacciones ENL

La talidomida es un fármaco importante en el tratamiento de las reacciones de ENL. Este anexo no discute su eficacia terapéutica o las indicaciones para su uso, sino que se centra en cuestiones de suministro y las salvaguardias necesarias para prevenir la aparición de sus bien conocidos efectos teratogénicos.

La historia temprana del uso de talidomida está bien documentada. En resumen, después de ser sintetizada por primera vez en 1954 en Alemania, se pensó que era un sedante seguro y eficaz con efectos adversos mínimos. A partir de 1957, se vendió bajo diferentes marcas y se incluyó en muchas preparaciones de venta libre. Se comercializó en más de 40 países, aunque menos en África, donde las empresas farmacéuticas se centraron más en los antibióticos. Los informes de malformaciones en recién nacidos comenzaron a aparecer a partir de 1959, pero el fármaco solo se retiró gradualmente del mercado durante 1961-63, para cuando nacieron aproximadamente 10.000 niños afectados (de Jesus et al, 2020; Samel et al, 2019; Parle et al, 2018). Varios artículos examinaron la calidad de vida de los supervivientes de la talidomida que alcanzaron la edad mediana (Shiga et al, 2015; Newbronner et al, 2017; Jahani et al, 2017; Newbronner et al, 2018; Samel et al, 2019; Newbronner et al, 2019).

El valor terapéutico de la talidomida en el ENL se observó desde el principio (Sheskin, 1965) y se confirmó mediante un ensayo clínico controlado aleatorizado patrocinado por la OMS (Iyer et al, 1971). La aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para su uso en ENL fue otorgada en 1998, basada en la experiencia en el manejo del acceso a otros medicamentos potencialmente teratogénicos, como la isotretinoína, que se usa para tratar el acné muy severo (Zeldis et al, 1999). El personal de Celgene Corporation (Summit, Nueva Jersey, EE. UU.), que es el principal proveedor en América del Norte, ha publicado artículos que describen protocolos sólidos para la administración de talidomida (Zeldis et al, 1999; Brandenburg et al, 2017). Estos protocolos se resumen en los recuadros 2 y 3:

Recuadro 2: Educación sobre la talidomida y seguridad en la prescripción (STEPS)

El Sistema para la educación y la seguridad en la prescripción de la talidomida (STEPS) incluye tres elementos clave:

1. Mantenimiento de bases de datos electrónicas de prescriptores, farmacéuticos y pacientes registrados y conformes para controlar el acceso a los medicamentos.
2. Educación de prescriptores, farmacéuticos y pacientes sobre los riesgos asociados con la terapia con talidomida y el requisito de medidas anticonceptivas adecuadas y pruebas de embarazo para mujeres en edad fértil.
3. Monitoreo continuo del cumplimiento a través de encuestas obligatorias a los pacientes, informes a un comité de administración central y auditorías regulares de todo el sistema.

Recuadro 3: Directrices para prescribir talidomida en STEPS

1. El prescriptor debe asegurarse de que el paciente comprenda los riesgos del tratamiento con talidomida.
2. Las mujeres en edad fértil deben aceptar utilizar dos métodos anticonceptivos fiables, comenzando cuatro semanas antes del inicio de la terapia con talidomida y continuando hasta cuatro semanas después de interrumpir el tratamiento.
3. Las mujeres en edad fértil deben aceptar someterse a pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento.
4. Se desconoce si la talidomida está presente en el esperma o el semen, o si existe algún riesgo para el desarrollo fetal de esta fuente, por lo que los hombres que toman talidomida deben usar condones cuando tengan relaciones sexuales con mujeres en edad fértil.
5. Los pacientes no deben donar sangre cuando estén tomando talidomida.
6. Los pacientes nunca deben compartir los medicamentos con ninguna otra persona, incluso si tienen síntomas similares.
7. Todo paciente al que se le recete talidomida debe firmar un formulario de consentimiento informado.
8. Los comprimidos no utilizados deben devolverse a la unidad de salud para su eliminación.
9. Debe garantizarse un seguimiento estrecho de los pacientes tratados con talidomida.

Con el tiempo, se descubrió que la talidomida es útil para controlar la anorexia y el desgaste asociados con varias enfermedades, incluido el VIH / SIDA, la tuberculosis y diversas neoplasias malignas. Se identificó un posible papel en el tratamiento de enfermedades malignas cuando se descubrió que previene la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), que es una característica clave en el crecimiento de muchos tumores (D'Amato et al, 1994). Resultó eficaz en el tratamiento del mieloma múltiple (Singal et al, 1999) y ahora es la principal indicación de la talidomida para tratar afecciones distintas de la lepra (Zhou et al, 2013).

Una encuesta y un análisis exhaustivos del acceso a la talidomida en Canadá en 2010 no menciona la lepra y el ENL en absoluto, pero se centra completamente en las necesidades de los pacientes con mieloma múltiple, con más de 2000 nuevos casos notificados por año (Minuk et al, 2010), la mayoría de los cuales se esperaba que recibieran talidomida en algún momento. Aunque prescribir talidomida no era ilegal, el medicamento no tenía licencia en Canadá y, por lo tanto, no estaba disponible en general en el momento en que se redactó el artículo. Es un producto genérico fabricado por varias empresas, pero Celgene era el único proveedor aprobado para Canadá (bajo un "Programa de acceso especial") y sus precios estaban fuera del alcance de muchos pacientes. Un número significativo de pacientes adquirió el medicamento de otros fabricantes. El documento recomienda cambios para permitir un acceso más fácil y es muy probable que la situación en Canadá haya cambiado desde que se escribió el documento.

El acceso controlado a la talidomida para su uso por pacientes con cáncer se ejemplifica en las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (2008, actualizado en 2020) (Recuadro 3).

Recuadro 4: Puntos clave de las Directrices para la talidomida,
Agencia Europea de Medicamentos

1. La talidomida nunca debe ser utilizada por:
 - mujeres embarazadas;
 - mujeres que podrían quedar embarazadas, a menos que tomen todas las medidas necesarias para asegurarse de que no están embarazadas antes del tratamiento y de que no quedan embarazadas durante o poco después del tratamiento;
 - pacientes que no pueden seguir o cumplir con el requisito de usar anticonceptivos.
2. La empresa que comercializa la talidomida pondrá en marcha un programa de prevención del embarazo en cada Estado miembro. Proporcionará kits educativos para los trabajadores de la salud y folletos para los pacientes, detallando los pasos que deben tomarse para que el medicamento se use de manera segura. También proporcionará tarjetas a los pacientes para garantizar que cada paciente adopte todas las medidas de seguridad adecuadas. Cada Estado miembro también se asegurará de que se proporcionen materiales educativos y tarjetas de pacientes según sea necesario a los prescriptores y pacientes.
3. La empresa también recopilará información sobre si el medicamento se utiliza fuera de su indicación aprobada. Las cajas que contienen cápsulas de talidomida incluirán una advertencia de que la talidomida es dañina para el feto.

Un artículo importante de de Jesus et al (2020) analiza el uso de la talidomida en Brasil, donde se han promulgado una serie de leyes para controlar su uso. El medicamento es fabricado por la Fundación Ezequiel Dias (*Fundação Ezequiel Dias*), un laboratorio público, y solo está disponible para el servicio público de salud. El setenta por ciento de la producción se destina a tratar ENL. En la actualidad, los pacientes con lepra utilizan alrededor de 4 millones de comprimidos de 100 mg al año, lo que equivale a más de 100 000 pacientes-semanas de tratamiento a razón de 100 a 400 mg por día (Brasil, 2016). De acuerdo con la legislación (RDC No. 11, de fecha 22/03/2011; Brasil, 2015), el Ministerio de Salud debe establecer un Registro Nacional de uso de talidomida por paciente. Aproximadamente 300 casos de embriopatía por talidomida ocurrieron en Brasil antes de 1965 y se reportaron otros 33 casos entre 1969 y 1995. Se notificaron tres casos en 2007 y dos de las mujeres habían tomado talidomida recetada para otra persona. Se han reportado cinco casos más desde 2015. El documento también informa que muchos centros de salud involucrados en el suministro de talidomida no cuentan con la acreditación adecuada ni con un farmacéutico calificado.

El Ministerio de Salud de Brasil ha publicado un libro sobre la talidomida, que contiene muchos aspectos del fármaco, desde la historia hasta la legislación, incluidos los protocolos clínicos para ENL, VIH / SIDA, lupus eritematoso sistémico y mieloma múltiple (Brasil, 2014).

Se ha documentado la experiencia reciente en el uso de talidomida para ENL en un centro de referencia en la India, lo que sugiere que es factible un control efectivo de la droga (Upputuri et al., 2020). El estudio retrospectivo de cinco años examinó a 102 pacientes tratados con talidomida, con buenos resultados. Veintiocho pacientes eran mujeres en edad fértil y, a pesar de las rigurosas precauciones, una quedó embarazada; esta es una indicación admisible para la interrupción del embarazo en la India, que se

llevó a cabo en este caso. El uso de talidomida se recomienda bajo condiciones estrictas mediante el documento del Programa Nacional de Eliminación de la Lepra del gobierno de la India sobre Prevención de discapacidades y rehabilitación médica: *Pautas para la atención de nivel primario, secundario y terciario*, con fecha de 2012, y las instituciones individuales y las ONG pueden tener sus propias pautas. El medicamento es fabricado en India por Hetero Pharma y está disponible en blísteres; las cápsulas tienen un color distintivo en azul claro y oscuro, lo que evita la confusión con otros medicamentos. Los autores de este estudio proporcionaron la siguiente información sobre el suministro en India: La talidomida está disponible en el mercado abierto, pero solo unas pocas farmacias autorizadas venden el medicamento. Está clasificado como un medicamento de “Lista H” por los reguladores de medicamentos en la India, lo que significa que solo se puede vender con la receta de un médico registrado y solo en la cantidad recetada. Las ventas de medicamentos de la Lista H también son auditadas por las autoridades reguladoras (Srikantam A, 2020).

En resumen, destacan los siguientes puntos:

- La talidomida no está aprobada para su uso en muchos países donde la lepra es endémica, lo que es similar a la situación en Canadá en 2010. Por lo tanto, sigue sin estar disponible para muchos pacientes que podrían beneficiarse de ella. A menudo es ilegal importarla y recetarla.
- Brasil y la India han aprobado el uso de talidomida para ENL. El medicamento se fabrica localmente, por lo que la disponibilidad no es un problema importante.
- La prescripción de talidomida para pacientes individuales debe seguir los pasos descritos en el recuadro 3. Se debe considerar un protocolo más preciso para reservar el uso de talidomida a casos más severos, por ejemplo, que involucran el uso obligatorio de la Escala de Severidad ENL. Esto puede aprobarse en consulta con profesionales médicos, los Ministerios de Salud y representantes de personas afectadas por la lepra.
- El registro administrado centralmente de prescriptores, farmacéuticos y pacientes que se requiere en Europa y América del Norte no está disponible en muchos países donde la lepra es endémica. En estos países, por lo tanto, la responsabilidad de recetar y controlar el uso de talidomida reside en los médicos que manejan directamente los casos de lepra. También son responsables de garantizar que los pacientes sean plenamente conscientes de los riesgos de la talidomida.
- La realización de una prueba de embarazo mensual en mujeres en edad fértil que toman talidomida permite la posibilidad de interrumpir el embarazo en países donde está permitido en caso de falla anticonceptiva.
- Para mejorar la seguridad de los medicamentos y prevenir el uso inadecuado y las reacciones adversas a la talidomida, se debe considerar lo siguiente:
 - El envase y la presentación de los comprimidos de talidomida deben ser diferenciados claramente de otros medicamentos;

- La talidomida debe estar disponible solo bajo prescripción médica; esto mejorará la seguridad de los medicamentos para los usuarios y reducirá el riesgo de uso inadecuado en el campo.
- Se recomienda realizar más investigaciones para explorar las posibilidades de desarrollar y utilizar una formulación inyectable de talidomida.

Recuadro 5: *Lo que se debe y no se debe hacer en el uso de la talidomida*

Para farmacéuticos

- Comprenda el estado del medicamento talidomida en su país, por ejemplo, “Lista H” en la India, y qué reglas se deben seguir al suministrar el medicamento a los pacientes.
- Asegurar un suministro legal y confiable de talidomida.
- Asegúrese de que las mujeres en edad fértil comprendan los riesgos de tomar talidomida y la necesidad de prevenir el embarazo mediante el uso de dos métodos anticonceptivos eficaces. Discuta qué métodos anticonceptivos se utilizarán y asegúrese de que la mujer entienda cómo usarlos y tenga los suministros necesarios.
- Asegurarse de que todos los pacientes que reciben talidomida conozcan sus riesgos potenciales y que su tratamiento nunca debe compartirse con nadie más; Los comprimidos no utilizados deben devolverse a la farmacia para su eliminación.

Para prescriptores

- Comprender las indicaciones y contraindicaciones del uso de talidomida.
- Asegúrese de que las mujeres en edad fértil comprendan los riesgos de tomar talidomida y la necesidad de prevenir el embarazo mediante el uso de dos métodos anticonceptivos eficaces. Discuta qué métodos anticonceptivos se utilizarán y asegúrese de que la mujer entienda cómo usarlos y tenga las prescripciones necesarias.
- Asegurarse de que todos los pacientes que reciben talidomida conozcan sus riesgos potenciales y que su tratamiento nunca debe compartirse con nadie más; Los comprimidos no utilizados deben devolverse a la farmacia para su eliminación.
- Debe anticiparse la necesidad de administrar talidomida para tratar el ENL, de modo que las mujeres en edad fértil puedan comenzar la anticoncepción un mes antes de comenzar; cuando se va a iniciar la talidomida, se debe documentar una prueba de embarazo negativa.
- Se deben realizar pruebas de embarazo mensuales cuando una mujer está tomando talidomida, asumiendo que la interrupción del embarazo es legal en caso de falla anticonceptiva.

Para pacientes y familiares

- Comprender que la talidomida es un fármaco importante en el tratamiento del ENL grave; se utiliza cuando los síntomas no se controlan con otros tratamientos.
- La talidomida tiene efectos secundarios, como neuropatía periférica, que generalmente se resuelven cuando finaliza el tratamiento.
- Sin embargo, el efecto secundario más importante de la talidomida es el daño grave y permanente al feto si se toma al comienzo del embarazo. Por lo tanto, es esencial evitar la talidomida durante el embarazo y prevenir el embarazo mientras se toma el medicamento.
- Hable sobre los métodos anticonceptivos con su trabajador de salud y elija dos métodos con los que se sienta cómodo usando.
- Asegúrese de que sus medicamentos se guarden en un lugar seguro y no los use nadie más. Devuelva las tabletas sin usar a la farmacia.

La lepra (enfermedad de Hansen) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium leprae*. Cada año ocurren más de 200.000 casos nuevos. El tratamiento multimedicamentoso constituye la principal estrategia de tratamiento. Durante el curso de la enfermedad, casi el 50% de los pacientes experimentan reacciones inmunológicas, caracterizadas por daño a los nervios. Si no se tratan o no se manejan de manera adecuada, estos pueden provocar deformidades visibles. La prevención de las discapacidades es un componente importante del tratamiento de la lepra y un medio para mejorar la calidad de vida de la persona afectada.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones siguen siendo desafíos para los trabajadores sanitarios de primera línea. Esta guía técnica tiene como objetivo abordar estos desafíos. Los algoritmos simples incluidos en este documento destacan cómo reconocer y manejar las reacciones en la lepra.

