



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Lepra en España: una enfermedad olvidada.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2021

Autor: Carmen Navarro

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto.

Fernando Jorge Bornay Llinares

ÍNDICE

Contenido

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 Agente etiológico	6
1.2 Epidemiología	7
1.3 Transmisión	8
1.4 Clínica	8
1.5 Leprorreacciones	11
1.6 Diagnóstico	12
1.7 Tratamiento	13
1.8 Prevención y control	15
1.9 Antecedentes de Lepra en España	16
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo general	17
2.2 Objetivos específicos	17
3. MATERIALES Y MÉTODOS	18
4. RESULTADOS	20
5. DISCUSIÓN	25
6. CONCLUSIONES	30
7. REFERENCIAS	31

RESUMEN

Introducción: La lepra es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica causada por el agente *Mycobacterium leprae*, bacilo que afecta en mayor medida a los nervios periféricos y a la piel. La aparición de la enfermedad y el tipo de clínica dependerán de las capacidades inmunológicas que presente el individuo infectado. A pesar de que está considerada una enfermedad eliminada, cada año se notifican nuevos casos en todo el mundo.

Objetivo: Revisar la documentación científica publicada sobre los casos de lepra acontecidos en España y conocer las características epidemiológicas.

Métodos: Revisión sistemática de los artículos recuperados en las bases de datos MEDLINE, Embase y Scopus.

Resultados: De los 236 artículos recuperados, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 16 artículos que trataban casos de lepra acontecidos en España en los últimos 20 años. La mayoría de los casos diagnosticados hoy en día son importados y provienen de países endémicos como Brasil y Bolivia. La lepra en España afecta en mayor frecuencia a varones en los que predomina la forma multibacilar. El perfil del enfermo leproso en España ha evolucionado del joven varón agrícola en situación precaria hacia el adulto que presenta formas clínicas más leves y que emigra de zonas endémicas.

Conclusiones: La situación epidemiológica de la lepra en España se ha visto modificada en las últimas décadas, observándose un descenso en el número de casos notificados y siendo el origen importado el más habitual. Capacitar a sanitarios en esta enfermedad supone una necesidad al asegurar el correcto diagnóstico. A pesar de que se considera una enfermedad curable, el retraso en el diagnóstico, así como la mala elección en el tratamiento favorecen su progresión hacia sus formas más lesivas.

Palabras clave: Lepra, *Mycobacterium leprae*, España.

ABSTRACT

Background: Leprosy is an infectious granulomatous chronic disease caused by *Mycobacterium leprae*, agent capable of affecting peripheral nerves and skin. Appearance of the disease and clinical type depends on the immunological capacities of the infected individual. Even though leprosy is considered an eliminated disease, new cases are notified every year around the world.

Objectives: Review of the available scientific documentation published about leprosy cases in Spain and the epidemiological features.

Methodology: Systematic review on the recovered articles from databases MEDLINE, Embase and Scopus.

Results: On the 236 recovered articles, after applying inclusion and exclusion criteria, 16 articles that dealt with leprosy cases in Spain in the past 20 years were selected. Most of diagnosed cases nowadays are imported and they proceed from endemic countries like Brazil and Bolivia. Leprosy affects men mostly and the predominant form is multibacillary. The profile of the leprosy patient in Spain has evolved from the young agricultural male in a precarious situation to the adult who presents milder clinical forms and emigrates from endemic areas.

Conclusion: The epidemiological situation of leprosy in Spain has been modified in recent decade. A decrease on the number of notified cases has been observed and imported origin has been the most common. Training health workers about leprosy is a need to ensure the correct diagnosis. Even though it is considered a curable disease, late diagnosis and wrong treatment choice lead its progression toward the most harmful forms.

Key words: Leprosy, *Mycobacterium leprae*, Spain.

ABREVIATURAS

- **EH:** Enfermedad de Hansen.
- **BAAR:** Bacilo ácido-alcohol resistente.
- **SNP:** Sistema nervioso periférico.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **LL:** Lepra lepromatosa.
- **LI:** Lepra indeterminada.
- **TT:** Lepra tuberculoide.
- **BT:** Lepra *borderline*-tuberculoide.
- **BB:** Lepra *borderline-borderline*.
- **BL:** Lepra *borderline*-lepromatosa.
- **PB:** Paucibacilar.
- **MB:** Multibacilar.
- **SI:** Sistema inmunológico.
- **ENL:** Eritema nodoso leproso.
- **PGL-1:** Glucolípidio fenólico 1.
- **PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.
- **MDT:** *Multidrug therapy*.
- **BCG:** *Bacillus Calmette-Guérin*.
- **SDR:** *Single-dose rifampicin*.
- **LPEP:** Profilaxis post-exposición de la lepra.

1. INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica causada por el agente *Mycobacterium leprae*, bacilo que afecta principalmente a los nervios periféricos, la piel y otros órganos¹. La enfermedad se manifestará dependiendo de las capacidades inmunológicas que presente el individuo infectado².

1.1 Agente etiológico

M. leprae fue descubierto en 1873 por el noruego Gerhard Armauer Hansen, por lo que la lepra también es conocida como **enfermedad de Hansen (EH)**³.

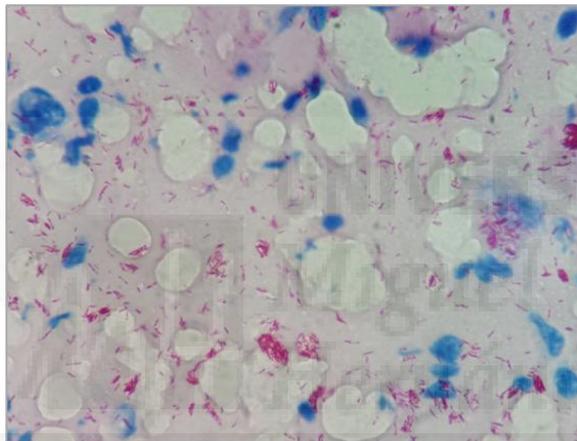


Figura 1. Frotis de linfa del lóbulo de la oreja teñido. Técnica de Ziehl-Neelsen donde se pueden observar los bacilos ácido-alcohol resistentes de *M. leprae* (1.000 aumentos) (Autor: Lucrecia Acosta).

Se trata de un bacilo gram positivo débil, intracelular obligado, inmóvil y no esporulado con un diámetro de 0,3-0,5 μm y 4-7 μm de longitud. Es un bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) que se caracteriza por tener un largo periodo de incubación (12 a 14 días). Su clasificación taxonómica lo engloba dentro del orden Actinomycetales, familia Mycobacteriaceae⁴.

Este bacilo presenta una predisposición por los lugares fríos del cuerpo como las mucosas nasales, la piel y nervios periféricos, prefiriendo temperaturas de entre 27 y 30°C^{5,6}. En la piel posee tropismo hacia los macrófagos y en el

sistema nervioso periférico (SNP) muestra preferencia por las células de Schwann².

M. leprae ha demostrado ser un organismo resistente ya que consigue sobrevivir fuera del huésped durante varios meses⁷.

Hasta la fecha, no ha sido posible su reproducción “in vitro” en los medios artificiales o tisulares por lo que su cultivo se limita a modelos animales de experimentación: el armadillo de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*) y ratones⁸. Recientemente se han encontrado chimpancés infectados naturalmente en la naturaleza⁹.

1.2 Epidemiología

Si bien la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró en el año 2000 la eliminación de la lepra como un problema de salud¹⁰, es una realidad que cada año se notifican en el mundo un elevado número de casos.

En 1991 tras la resolución de la Asamblea Mundial de la Salud estableció el objetivo de reducir la prevalencia a <1 caso por cada 10.000 habitantes para el año 2000. Sin embargo, desde que se declaró como eliminada esta enfermedad hasta la actualidad se han notificado más de 4 millones de casos nuevos¹¹.

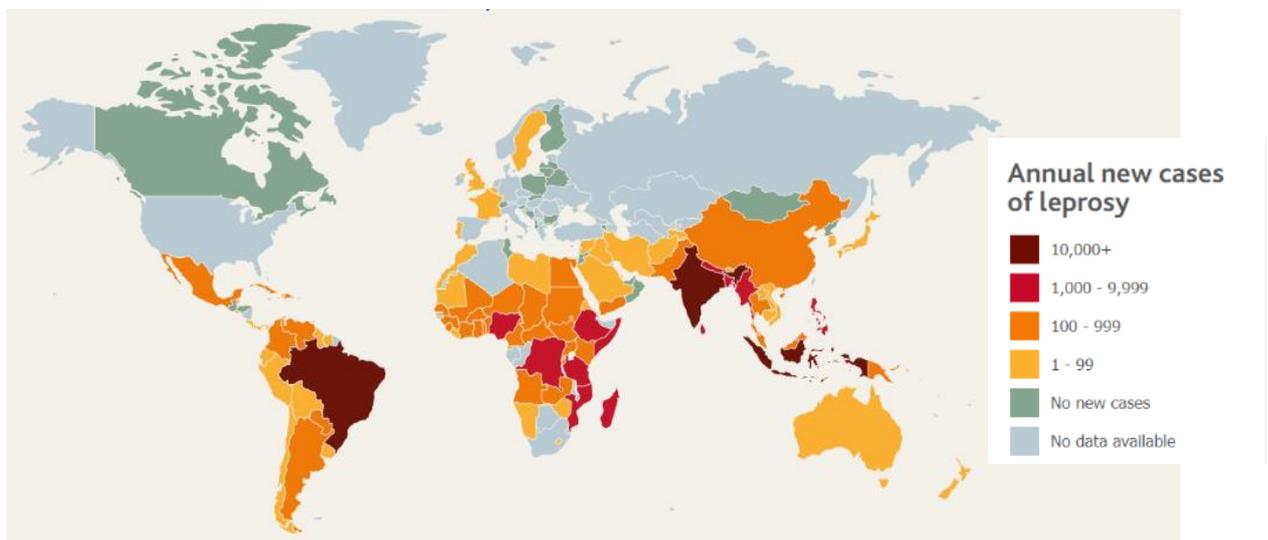


Figura 3. Mapa de la distribución de los nuevos casos de lepra en 2019 (Fuente: LM, 2020)¹².

1.3 Transmisión

Actualmente se desconoce el mecanismo por el que se transmite la lepra, aunque estudios recientes enfocan la vía respiratoria como la principal vía de transmisión¹³.

El bacilo de Hansen tiene una baja capacidad de contagio al permanecer en el interior de las células, por lo que la mayoría de los enfermos de lepra no la transmiten. Sin embargo, las personas que padecen lepra lepromatosa (LL) no tratada son capaces de transmitir desde su mucosa nasal a través de aerosoles¹⁴. Esto demuestra que el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad es el contacto prolongado con una persona enferma no tratada.

Algunos estudios han demostrado que el bacilo permanece vivo fuera del cuerpo humano de 36 horas a 9 días, por lo que la transmisión por fómites no podría descartarse².

1.4 Clínica

La aparición o no de la enfermedad y el tipo de clínica va a depender, entre otros factores, de la predisposición genética que presente el paciente y su respuesta inmunitaria frente a la infección¹⁴. Generalmente el propio sistema inmunitario consigue eliminar al patógeno frenando la enfermedad y solo un 10% de las personas que se contagian llegan a desarrollarla¹⁵.

En la década de los 60, Ridley y Jopling establecieron la clasificación según el estado clínico e inmunológico del paciente basándose en las lesiones de la piel y la carga bacteriana¹⁶. Posteriormente, la OMS estableció una nueva clasificación operativa para facilitar el diagnóstico y tratamiento¹⁷.

Existe un estadio inicial conocido como **lepra indeterminada (LI)** que se caracteriza por la aparición de lesiones en forma de máculas hipopigmentadas. Las lesiones pueden desaparecer solas con los años pero siempre se debe recomendar tratamiento¹⁸.



Figura 4. Lepra indeterminada
(Autor: Lucrecia Acosta).

Ridley y Jopling dividieron la enfermedad en cinco estadios:

- **Lepra tuberculoide (TT):** Se sitúa en uno de los polos del espectro y es una forma “benigna”. En este tipo de lepra las lesiones cutáneas se manifiestan en forma de máculas hipopigmentadas con bordes elevados y delimitados¹⁹. Las lesiones nerviosas provocan alteraciones sensitivas y motoras, afectando principalmente a los nervios cubital, ciático y facial. No se observan bacilos en la baciloscopia¹⁸.



Figura 5. Lepra tuberculoide
(Fuente: Cruz RC)²⁰.

- **Lepra lepromatosa (LL):** Es la forma más conocida de lepra, pero no la más frecuente y constituye el polo opuesto a la TT. La enfermedad se disemina por piel, mucosas, nervios, vísceras y órganos internos²¹. Las lesiones cutáneas más comunes son los llamados nódulos o lepromas, que son tubérculos elevados en la piel en forma de bulto indoloro y elástico que puede llegar a ulcerar. Además, aparecen numerosas máculas hipocrómicas, mal delimitadas y simétricas¹⁹. Una lesión característica de esta forma de lepra es la denominada nariz en silla de montar, una perforación del tabique con deformidad nasal¹⁸. Se observan bacilos en la baciloscopia²¹.



Figura 6. Lepra lepromatosa (Fuente: K. Eichelmann)².

- **Lepra dimorfa o *borderline*:** Se trata de un estadio de lepra intermedio con una situación clínica inestable y transitoria que va a evolucionar hacia un polo u otro dependiendo de si se recibe o no tratamiento²¹. Se clasifica en tres presentaciones según los signos clínicos¹⁹:
 - Lepra *borderline*-tuberculoide (BT): Numerosas lesiones asimétricas hipocrómicas y anestésicas de gran tamaño con bordes externos bien delimitados. La baciloscopia es negativa.
 - Lepra *borderline*-*borderline* (BB): Numerosas lesiones bien definidas que aparecen formando placas elevadas en la piel con bordes indistintos. La baciloscopia es positiva.
 - Lepra *borderline*-lepromatosa (BL): Incontables lesiones cutáneas asimétricas que se caracterizan por tener los bordes externos difusos y los bordes internos definidos. La baciloscopia es positiva.



Figura 7. Lepra *borderline* (Fuente: K. Eichelmann)²

Años más tarde, la OMS estableció una clasificación simplificada con el fin de facilitar el diagnóstico y tratamiento, englobando la enfermedad en dos grandes grupos dependiendo del número de lesiones¹⁷:

- **Paucibacilar (PB):** Aparecen hasta 5 lesiones cutáneas, no más de un tronco nervioso afectado y baciloscopia negativa.
- **Multibacilar (MB):** Aparecen más de 5 lesiones cutáneas, más de un tronco nervioso afectado y baciloscopia positiva.

Ambas clasificaciones deben considerarse complementarias y no exclusivas, centrándose en las situaciones en las que cada clasificación se desempeña mejor. La clasificación de la OMS es de utilidad a la hora de establecer grupos de tratamiento. Sin embargo, la de Ridley y Jopling se adecúa más al campo de la investigación, ya que ayuda a la comprensión de la patología, el pronóstico, factores de riesgo y complicaciones de la enfermedad²².

Tabla 1. Clasificaciones de la lepra según Ridley y Jopling vs OMS.

Clasificación	Espectro de lepra				
Ridley y Jopling (1962)	TT	BB	BT	BL	LL
OMS (1982)	PB			MB	

1.5 Leprorreacciones

Las leprorreacciones son reacciones agudas inflamatorias producidas por alteraciones en el sistema inmunológico (SI) de los pacientes con lepra cuando este detecta antígenos de BAAR²³. Irrumpen con el curso de la enfermedad y suponen una emergencia médica, ya que aumentan la morbilidad presentando síntomas cutáneos y sistémicos²⁴.

Estas reacciones pueden darse durante el tratamiento con fármacos o en situaciones de inmunosupresión, embarazo, infecciones, vacunación o estrés^{25,26}. Dependiendo de si la respuesta del SI es humoral o celular, se distinguen dos tipos de reacciones:

- **Reacción de tipo I o reversa:** Producida por modificaciones en la inmunidad celular. Se produce una mejoría en la inmunidad, pero un empeoramiento de la clínica²⁴. Se da en las formas BT y BB que evolucionan al polo tuberculoide²³.
- **Reacción de tipo II o eritema nodoso leproso (ENL):** Producida por modificaciones en la inmunidad humoral. Se forman inmunocomplejos que se depositan en los vasos produciendo vasculitis necrosante²⁴. Es más frecuente en los casos de LL²³.

1.6 Diagnóstico

El diagnóstico de la lepra es principalmente clínico y está basado en 3 signos cardinales establecidos por la OMS¹⁷. Para definir un caso de lepra el individuo infectado debe cumplir al menos uno de los siguientes signos y no haber completado un curso de tratamiento²:

1. Lesiones dermatológicas hipopigmentadas o eritematosas con disminución o pérdida de sensibilidad.
2. Engrosamiento de los nervios periféricos.
3. Presencia de BAAR en baciloscopia o biopsia de piel.

1.6.1. Baciloscopia

La baciloscopia es uno de los métodos convencionales empleados para el diagnóstico de lepra y consiste en el examen microscópico para la detección de BAAR a partir de muestras tomadas de las lesiones de la piel, mucosa nasal y/o lóbulo de la oreja². Se suele emplear la tinción de Ziehl-Neelsen para visualizar los bacilos debido a su capacidad de alcohol-resistencia. Sin embargo, solo se consigue identificar la presencia de micobacterias pero no la especie²⁷.

Esta prueba tiene el inconveniente de que presenta un límite de detección mínimo de 10^4 BAAR/ml, lo que significa que cualquier cantidad inferior a esta podría dar un resultado erróneo²⁷. A pesar de que la presencia de BAAR sería indicativo de enfermedad en la mayoría de los casos, sería muy difícil demostrar

la existencia de bacilos en la forma tuberculosa de la lepra, ya que en esta se encuentran en un número muy escaso¹⁸. A diferencia de los casos MB, los casos indeterminados y las formas PB constituyen un desafío para el diagnóstico mediante esta prueba¹⁷.

Para la estandarización de esta prueba se utilizan dos índices¹⁸:

- Índice bacilar: mide la intensidad de la parasitación y emplea una escala logarítmica de 1 a 6.
- Índice morfológico: cuantifica el porcentaje de bacilos vivos e infectantes.

1.6.2. Pruebas serológicas

El diagnóstico serológico de la lepra se puede llevar a cabo gracias a una prueba específica basada en la detección de anticuerpos IgM frente al glucolípido fenólico 1 (PGL-1) mediante la técnica ELISA. Esta técnica presenta elevada sensibilidad para la detección del tipo MB pero baja en PB²⁸. Este tipo de prueba puede servir de utilidad para identificar contactos y hacer un seguimiento de la transmisión intradomiciliaria¹⁴.

1.6.3. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Recientemente se le ha dado participación a la prueba PCR para el diagnóstico molecular de *M. leprae*, ya que es una técnica muy sensible y específica y que es de utilidad en los casos en los que la baciloscopia es poco sensible, como en los casos de LT²⁷. Sin embargo, requiere de personal especializado e infraestructuras de elevado coste, lo constituye una desventaja sobre los métodos estándar²⁹.

1.7 Tratamiento

El tratamiento establecido por la OMS en 1981 para la lepra es la Terapia con Múltiples Fármacos o *Multi-drug Therapy* (MDT) que consiste en la combinación de **rifampicina**, **dapsona** y **clofazimina** como fármacos de primera

línea. El empleo de estos fármacos en monoterapia quedó obsoleto debido a la aparición de resistencias³⁰.

En el caso de que aparezcan intolerancias a uno o más de estos tres fármacos, se emplean como alternativa la **minociclina**, la **claritromicina**, y el **oxfloxacino**¹⁸.

El MDT supone una serie de ventajas como prevenir resistencias, disminuir la infectividad y producir menos recaídas. Sin embargo, es una terapia de larga duración que dificulta el cumplimiento y la adherencia además de presentar dificultades logísticas².

El régimen actual de tratamiento recomendado distingue entre lepra MB y PB.

Tabla 2. Regímenes de tratamiento recomendados por la OMS¹⁷.

Tipo de lepra	Fármaco	Posología	Duración
MB	Rifampicina	600 mg 1 vez al mes	12 meses
	Dapsona	100 mg/d	
	Clofazima	300 mg 1 vez al mes y 50 mg/d	
PB	Rifampicina	600 mg 1 vez al mes	6 meses
	Dapsona	100 mg/d	

Nota: Las dosis mensuales de rifampicina y clofazimina deben ser administradas bajo supervisión.

El Grupo de Desarrollo de Directrices determinó que está justificado emplear el mismo régimen de tres fármacos para ambos tipos de lepra (MB y PB), ya que hay pruebas que evidencian los beneficios del uso de tres fármacos frente al uso de dos en lepra PB. El tratamiento únicamente diferiría en la duración: 6 meses para PB y 12 meses para MB. Este nuevo enfoque en el tratamiento supondría ventajas tales como la simplificación en el régimen y reducir la posibilidad de clasificar a pacientes con lepra MB erróneamente como lepra PB, evitando así que reciban únicamente dos fármacos¹⁷.

1.8 Prevención y control

Para poder prevenir y controlar la lepra deben establecerse una serie de prioridades que incluyan métodos precisos de detección de pacientes en riesgo, el correcto diagnóstico de los nuevos casos y la capacitación en salud, creando políticas sanitarias para concienciar sobre la enfermedad³¹.

1.8.1. Vacunas

Los pacientes MB presentan altos títulos de anticuerpos, mientras que en los pacientes PB la inmunidad mediada por células es prácticamente ausente³².

La vacuna originaria para la tuberculosis contra *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) ha sido empleada desde 1921 para la prevención de la lepra demostrando protección en aproximadamente un 50% de los vacunados, siendo mejor en MB que en PB³³. Aunque los resultados de unos estudios a otros varía dramáticamente y tampoco está demostrada su efectividad contra la tuberculosis por lo que la OMS no recomienda su uso³⁴.

1.8.2. Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis reduce la incidencia de lepra en contactos domésticos. Un metaanálisis de ensayos clínicos demostró que el uso de dapsona como quimioprofilaxis tenía ventajas frente al placebo. En cambio, los últimos estudios se centran en el empleo de rifampicina en dosis única o *single-dose rifampicin* (SDR)³⁵. SDR como quimioprofilaxis de la lepra ha demostrado ser eficaz, proporcionando una protección de hasta el 57% en los primeros 2 años. Además, la combinación de la vacuna BCG neonatal con la SDR incrementan la protección al 80%³¹.

Actualmente, se están evaluando las iniciativas de la profilaxis post-exposición de la lepra (LPEP) de dosis múltiples y múltiples fármacos. La LPEP nos brinda esperanza para un avance progresivo hacia la prevención³¹. Para que se pueda llevar a cabo esta idea deben desarrollarse adecuados programas de rastreo y salud pública garantizando una buena educación sanitaria a la población, educándolos sobre los signos tempranos de enfermedad³⁶.

1.9 Antecedentes de Lepra en España

Desde el siglo VII la lepra se extendió desde Occidente hacia Europa, alcanzando su máximo en los siglos XIII y XIV. Los principales pueblos importadores de lepra en España fueron los fenicios, romanos y árabes, coincidiendo con los cuatro focos endémicos en nuestro país: Andalucía, el Levante (Cataluña, Valencia y Murcia), Galicia y Canarias³⁷.

En el siglo XIX se inició la etapa científica de la Lepra con el descubrimiento del agente causal. España se unió a esta corriente científica y se introdujo en el estudio más profundo de la lepra. A finales de siglo se produjo un incremento en los enfermos de lepra en la región valenciana y surgió la necesidad de aislar a los enfermos por el temor a la contagiosidad de la enfermedad³⁸.

Con la entrada del siglo XX, la lepra se va distribuyendo en los cuatro focos, aunque sigue prevaleciendo en la zona valenciana. Ante el elevado número de casos en la zona, surge la idea de construir un sanatorio para atender a los enfermos. Años después y tras los impedimentos que se imponían por el temor bíblico que se tenía a la lepra, se inauguraba en 1909 el **Sanatorio Fontilles**. No fue hasta 1927 cuando recibió el título de Instituto-Escuela Nacional de Leprológica³⁸.

Tras la Guerra Civil, el número de enfermos de lepra aumentó drásticamente debido a las malas condiciones de higiene y alimentación que suponía la pobreza. En 1943, ante la necesidad que surgió en la posguerra de tener un centro especializado cercano al centro de la península, se inauguró el **Sanatorio Leprológico de Trillo**, en Guadalajara³⁷. A partir de entonces, se inicia una transición en el cuidado y reinserción del enfermo de lepra en la sociedad. Con la introducción de la terapia farmacológica y la multiterapia la prevalencia de lepra se vio disminuida debido a que los pacientes conseguían curarse con mayor rapidez³⁸.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión sistemática acerca de la bibliografía científica publicada sobre los casos de Lepra acontecidos en España desde el año 2000.

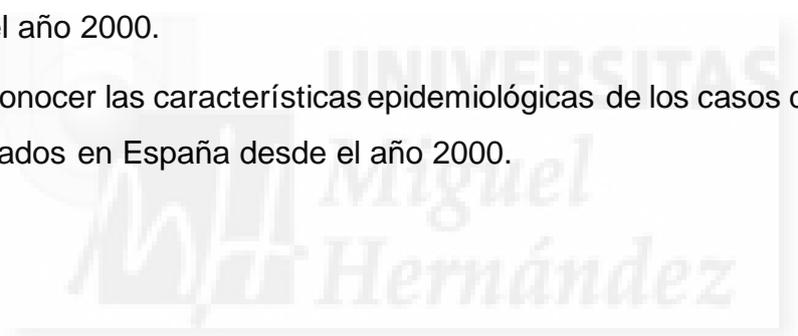
2.2 Objetivos específicos

Como objetivos específicos, tenemos los siguientes puntos:

2.2.1. Conocer la prevalencia de casos denunciados o publicados en España desde el año 2000.

2.2.2. Conocer el porcentaje de casos autóctonos e importados en España desde el año 2000.

2.2.3. Conocer las características epidemiológicas de los casos denunciados o publicados en España desde el año 2000.



3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los artículos científicos existentes acerca de casos de lepra en España.

3.2 Estrategia de búsqueda

Tras identificar el tema principal del estudio, se ha realizado la búsqueda bibliográfica. La base de datos empleada como principal fuente de información científica ha sido MEDLINE, a través de PubMed. Además, se han empleado otras bases de datos como Embase y Scopus.

Primeramente, para realizar la búsqueda, se han establecido las palabras clave y se han convertido en los correspondientes Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) con el fin de indizar la búsqueda y descartar resultados no relacionados con el tema de estudio. A continuación, se han delimitado los *Medical Subject Heading* (MeSH): “Leprosy” y “Spain”.

La ecuación booleana de búsqueda empleada en MEDLINE es la siguiente: ((“Leprosy”[Mesh]) AND (“Spain”[Mesh])).

3.3 Criterios de selección

Con la intención de obtener información adecuada para el trabajo, se han seleccionado los siguientes filtros en la búsqueda: “*English*”, “*Spanish*” y “*Humans*”. De este modo, han quedado excluidos de la revisión los artículos publicados en idioma distinto al español o inglés y aquellos cuya población de estudio no son humanos.

El primer cribado ha consistido en la selección de artículos por título y resumen, excluyendo así aquellos que no guardaban relación con el tema de estudio. Tras la lectura del texto completo se han excluido aquellos con información no relevante con el propósito de este estudio y los que no proporcionaban acceso al texto completo.

3.4 Consideraciones éticas

Este TFG ha sido aprobado por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche con el código: **TFG.GFA.LAS.CNT.210519** (ver documento Anexo).



4. RESULTADOS

4.1. Resultados de la búsqueda

Tras realizar la búsqueda con los descriptores escogidos, se encontraron 74 artículos en MEDLINE, 59 en Embase y 103 en Scopus. Además, se añadieron dos artículos obtenidos por búsqueda manual.

Descartando los artículos duplicados en las diferentes bases de datos se obtuvieron un total de 186 artículos. Al aplicar los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente, se seleccionaron 24 artículos. A continuación, se procedió a la lectura del texto completo de estos últimos, incluyendo en la revisión un total de 16 artículos (Figura 9).

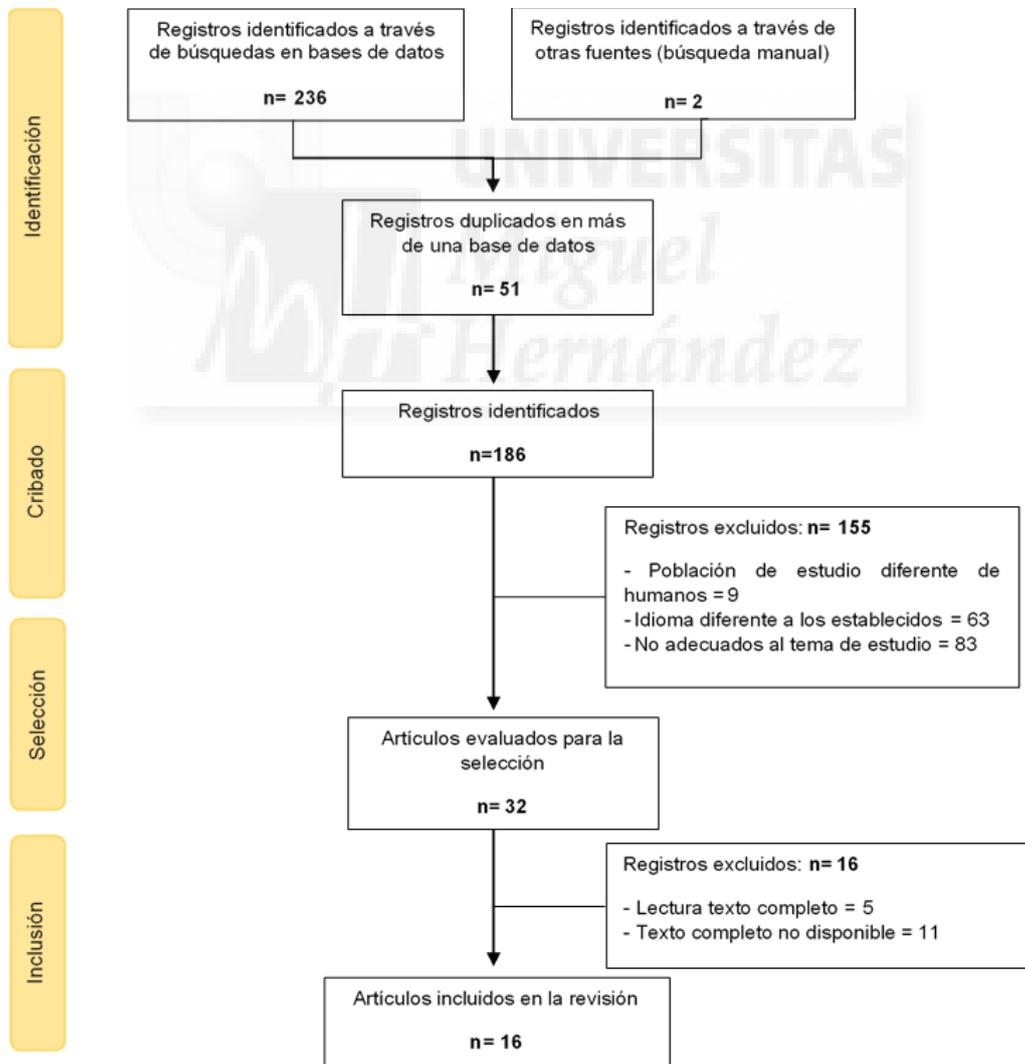


Figura 9. Identificación y selección de estudios.

4.2 Resultados del contenido de los artículos

Tabla 3. Características principales de las revisiones estadísticas.

Autor, año	Periodo de estudio	Población de estudio	Fuente de los datos	Casos autóctonos	Casos importados	Sexo		Tipo de lepra			Lugar de procedencia de casos autóctonos	Lugar de procedencia de casos importados
						F	M	PB	MB	NI		
Ramos JM, y cols. (2016) ³⁹	2003-04	26	Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (SEDO)	12	14	-	-	-	-	-	-	Brasil, Paraguay, Bolivia, Marruecos, Filipinas y otros.
	2005-07	45		14	31							
	2008-10	64		9	55							
	2011-13	33		5	28							
	Total	168		40	128							
Norman FF, y cols. (2016) ⁴⁰	1989 - 2015	25	Unidad de Referencia de Medicina Tropical, Madrid	10	15	11	14	5	20	-	-	Brasil, Paraguay, Colombia, Filipinas y otros países.
Rodríguez GG, y cols. (2016) ⁴¹	2014-2015	38	Registro de lepra de Fontilles	37	1	17	21	4	34	-	Andalucía, Valencia, Murcia y otros.	Mauritania
Suárez-García I, y cols. (2017) ⁴²	1940-49	122	Registro del Sanatorio Fontilles	122	-	57	65	10	112	-	Comunidad Valenciana	-
	1950-59	113		113		44	69	13	100			
	1960-69	80		80		40	40	13	67			
	1970-79	58		58		22	36	13	45			
	1980-89	32		32		10	22	7	25			
	1990-99	13		13		5	8	2	11			

	2000-15	8		8		2	2	1	7	-		
	Total	426		426		180	246	62	363	1		
Suárez-García I, y cols. (2020) ⁴³	2003-06	64	Anuario Estadístico de Lepra e Instituto Nacional de Estadística	27	37	22	42	4	44	5	Andalucía y costa mediterránea.	Brasil, Paraguay, Bolivia, Colombia y otros países.
	2007-10	99		17	82	41	58	2	63	4		
	2011-14	56		8	48	32	24	1	32	4		
	2015-18	41		9	32	21	20	5	23	3		
	Total	260		61	199	116	144	82	162	16		

PB= Paucibacilar; **MB**= Multibacilar; **NI**= No identificados; **F**= Femenino; **M**= Masculino.



Tabla 4. Características principales de los casos clínicos.

Autor, año	Casos clínicos	Sexo		Casos autóctonos	Casos importados	Tipo de lepra	
		F	M			PB	MB
Flórez A, y cols. (2002) ⁴⁴	2	-	2	1	-	-	2
Morales AM, y cols. (2005) ⁴⁵	2	-	2	-	2	-	2
Navarro NL, y cols. (2007) ⁴⁶	4	1	3	2	2	1	3
Pardal-Fernández JM, y cols. (2007) ⁴⁷	2	-	2	2	-	-	2
De Guzmán MT, y cols. (2009) ⁴⁸	1	-	1	-	1	-	1
Contreras-Stelys M, y cols. (2011) ⁴⁹	7	4	3	-	7	7	-
Colomina M, y cols. (2011) ⁵⁰	1	-	1	1	-	-	1
Andrés M, y cols. (2011) ⁵¹	1	-	1	-	1	-	1
Acosta L, y cols. (2016) ⁵²	1	1	-	1	-	-	1
Gómez-Camarasa C, y cols. (2016) ⁵³	1	1	-	1	-	-	1
Barbeito-Castiñeiras G, y cols. (2020) ⁵⁴	5	3	2	1	4	1	4
Total	27	10	17	9	17	9	23

F= Femenino; M= Masculino; PB= Paucibacilar; MB= Multibacilar.

Tras la lectura del texto completo de los artículos seleccionados, se extraen las características principales de cada uno y se exponen en las tablas 3 y 4. De los 16 artículos incluidos, 5 fueron revisiones estadísticas sobre los casos de lepra notificados en España y 11 series de casos y casos clínicos. La fecha de publicación de los artículos está comprendida entre los años 2002 y 2020.

La ocupación de los pacientes estuvo disponible únicamente en dos estudios. Según Suárez-García y cols. (2017), el 40,5% de los casos fueron varones agricultores y el 34,5% amas de casa⁴². Rodríguez y colaboradores observaron que los agricultores suponían el 34,2% y las amas de casa el 10,5%⁴¹.

Se obtuvieron los siguientes datos sobre pacientes con contactos de lepra: el 67,6% de los casos expuestos por Suárez-García y colaboradores (2017)⁴²; el 63,1% del estudio Rodríguez y colaboradores⁴¹; 2 de los 5 presentados por Barbeito-Castiñeiras G y colaboradores⁵⁴ y ambos casos de Morales y colaboradores⁴⁵.

Se presentaron leproreacciones en los casos expuestos por De Guzmán y cols. (2009)⁴⁸ y Andrés y cols. (2011)⁵¹. Además de en 10 de los casos estudiados por Norman y cols. (2016), siendo 5 de tipo I y 5 de tipo II o ENL⁴⁰.

En el artículo publicado por Pardal-Fernández y colaboradores en 2007, los dos pacientes presentaron neuropatías como la arreflexia con alteración simétrica de la sensibilidad de todas las extremidades y engrosamiento de los nervios cubitales⁴⁷.

Cabe destacar que el 36% de los casos de Norman y colaboradores publicado en 2016⁴⁰, recibieron diagnósticos erróneos previamente al diagnóstico de lepra, así como 6 de los 7 descritos por Contreras-Steysls y cols. (2011)⁴⁹ y la paciente del estudio de Acosta Soto y colaboradores en 2016⁵².

5. DISCUSIÓN

La lepra es una de las grandes enfermedades olvidadas en el mundo occidental ya que, debido a las mejoras higiénico-sanitarias y socioeconómicas, así como en el diagnóstico y tratamiento, su prevalencia e incidencia en áreas no endémicas se han visto drásticamente disminuidas^{55,56}.

La epidemiología de la lepra en España ha evolucionado a lo largo de la historia, observándose una disminución en la incidencia de casos. Sin embargo, a pesar del descenso que se ha producido en cuanto a la notificación de casos de lepra en nuestro país, esta enfermedad sigue siendo una realidad que no debe pasar desapercibida.

En los últimos años y, tal y como se observa en los resultados expuestos, los casos importados de lepra que se diagnostican en nuestro país predominan sobre los autóctonos; lo que se debe, en gran medida, al reciente fenómeno de inmigración cultural a nuestro país⁴⁰. Entre los factores que pueden contribuir a la importación, Ramos y colaboradores consideran clave el largo periodo de incubación de la enfermedad, que puede hacer que esta aparezca una vez los enfermos han emigrado del lugar donde la contrajeron³⁹. La gran mayoría de casos estudiados provienen de países endémicos de América Latina como son Brasil y Bolivia⁴³. No obstante, para valorar si la transmisión de *M. leprae* ha descendido en nuestro país, es clave estudiar los casos autóctonos.

Se consideran autóctonos aquellos casos notificados en pacientes cuyo país de origen y/o lugar de exposición es España. Sin embargo, la ausencia de información con respecto a los posibles viajes realizados por los pacientes nacidos en España incluidos en el estudio de Suárez-García y colaboradores (2020) puede impedir su clasificación como casos autóctonos o importados⁴³. El descenso en cuanto a la notificación de casos de pacientes nacidos en España podría explicar la hipótesis de que se contagiaron en otros lugares⁴⁰.

En 2017, Suárez-García y colaboradores, exponen únicamente casos considerados autóctonos de pacientes nacidos en la Comunidad Valenciana, considerada zona endémica desde que se tiene constancia de la enfermedad en

nuestro país^{42,57}. Los resultados de este estudio muestran la pronunciada bajada en la notificación de casos desde hace décadas.

Respecto a la procedencia de los pacientes clasificados como lepra autóctona, Rodríguez y col, advierten que, en su mayoría, los casos proceden de Andalucía, lo que guarda relación con el origen de la lepra en España y sus cuatro focos considerados endémicos: Andalucía, el Levante, Galicia y Canarias^{41,57}.

Con relación a la distribución por sexos, los estudios muestran una mayor existencia de casos de lepra en varones respecto a mujeres. Rodríguez y coautores⁴¹ observan un predominio del sexo masculino sobre el femenino, aunque no tan pronunciado como en el estudio de Suárez-García y colaboradores (2017)⁴², donde se muestra un aumento en la razón de casos varón/mujer a lo largo del periodo de estudio. A pesar de que la lepra es considerada, según la OMS, una enfermedad que afecta con mayor frecuencia a varones en la mayoría de los continentes, existen zonas de Asia o África donde la prevalencia se iguala en ambos sexos, siendo a veces mayor en mujeres⁵⁸. En el resto de los casos clínicos incluidos en la revisión apenas se observan diferencias en cuanto al sexo, ya que se trata de muestras muy pequeñas. Ramos y colaboradores, sin embargo, no aportan información sobre la distribución por sexo³⁹.

En cuanto a la clasificación según el tipo de lepra, en los estudios se observa un gran predominio de la forma MB sobre la PB, a diferencia del estudio de Contreras-Stelys y cols. (2011), que notifica únicamente casos PB por baciloscopia⁴⁹.

Suárez-García y colaboradores (2017), señala un incremento en la razón de casos MB/PB a partir de la década de los 70, fenómeno que podría explicarse por los cambios en el sistema de clasificación habidos a partir de esta época, así como la aparición de nuevas técnicas⁴². En 2010, se introduce la PCR en Fontilles (centro de referencia en España). Hasta entonces se empleaban solo la baciloscopia e histopatología, que suponían gran inespecificidad y baja sensibilidad a la hora de diagnosticar pacientes PB⁵⁹.

El elevado número de formas MB puede deberse al tardío diagnóstico que se produce en estos casos, ya que las manifestaciones graves aparecen cuando la enfermedad está avanzada. El paciente puede no considerar sus síntomas como un problema mayor, lo que favorece el progreso de la enfermedad hasta presentar lesiones nerviosas típicas de la lepra MB⁶⁰. La lepra tarda años en manifestar dolor o incapacidad, por lo que la enfermedad estará avanzada cuando se presenten los síntomas incapacitantes. Al considerar los síntomas iniciales como banales se produce un retraso en el diagnóstico, a lo que se le suma la dificultad de demostrar la presencia del bacilo en muestras biológicas en muchos casos y su reproducción in vitro⁶¹.

En la gran mayoría de casos clínicos incluidos en la revisión se presentan graves manifestaciones en pacientes MB. Pardal-Fernández y colaboradores exponen dos casos clínicos de pacientes españoles que acuden a consulta refiriendo sintomatología neuropática, así como lesiones en la piel. Al realizarse las pruebas pertinentes, se confirmó la lesión nerviosa y se estableció el diagnóstico de lepra MB. Los autores destacan que el cambio en la polaridad de la enfermedad que produjo el avance de las neuropatías podría haberse evitado con un diagnóstico y tratamiento precoz⁴⁷.

Otra manifestación frecuente de la lepra cuando está desarrollándose es la aparición de artritis de manera simétrica y aguda. Aparece como leproreacción de tipo II debido a la inflamación producida por la aparición de inmunocomplejos⁶². Este fenómeno aparece en el caso de Andrés y colaboradores, cuyo paciente acude a consulta por presentar un dolor difuso progresivo y simétrico que acaba siendo diagnosticado de lepra MB y leproreacción de tipo II⁵¹.

Debido a la similitud en los síntomas y signos que presenta la lepra con otras enfermedades, frecuentemente se producen retrasos en el diagnóstico y errores en la clasificación⁶³. Esta enfermedad supone un reto por la dificultad de establecer un diagnóstico precoz y una correcta clasificación en zonas de baja endemividad donde se considera olvidada⁶⁴. Morales y colaboradores exponen la necesidad de capacitar a médicos generales y dermatólogos para ser capaces

de identificar las manifestaciones clínicas que presenta la lepra y establecer un tratamiento adecuado⁴⁵. En el estudio de Norman y colaboradores se produjeron frecuentes errores diagnósticos, lo que supuso tratamientos ineficaces⁴⁰.

La paciente que se presenta en el artículo de Acosta Soto y colaboradores recibió un diagnóstico alternativo previo al diagnóstico de lepra, lo que supuso un retraso diagnóstico. Ante la positividad de las pruebas PCR y baciloscopia se inició el tratamiento MDT y seguimiento de la paciente. Tras finalizar el tratamiento las pruebas resultan negativas, lo que pone de manifiesto la eficacia del MDT, así como su correcta elección⁵². A pesar de que la lepra se considera una enfermedad curable, Barbeito-Castiñeiras y cols., advierten de que la mala elección del tratamiento puede contribuir a la progresión de la enfermedad, incrementando el riesgo de discapacidades⁵⁴.

Otro caso que pone de relieve la gravedad del diagnóstico tardío de la lepra es el expuesto por Gómez-Camarasa y colaboradores⁵³. La paciente demandó ayuda médica por quemaduras en los pies, sin embargo, la examinación física mostró lesiones compatibles con la lepra. La elevada sospecha de lepra permitió diagnosticar a la paciente de LL (MB). Los autores exponen que el diagnóstico de lepra en zonas desarrolladas requiere de un alto índice de sospecha, ya que se trata de una enfermedad rara cuya sintomatología aparece lenta y progresiva.

La convivencia estrecha con familiares MB no tratados supone una importante fuente de contagio⁶⁵, fenómeno que se observa en gran proporción en los casos estudiados por Rodríguez y colaboradores⁴¹. De estos, entre los que no refirieron tener contactos familiares, se les atribuyó contacto con vecinos o conocidos. De los casos clínicos expuestos por Barbeito-Castiñeiras y colaboradores, dos referían haber tenido contactos familiares de lepra en sus países de origen, uno trabajó con enfermos de lepra y otro había viajado a países en vías de desarrollo donde pudo contraer la enfermedad⁵⁴. Los casos descritos por Morales y colaboradores referían familiares cercanos con lepra⁴⁵. Estos datos manifiestan la idea propuesta en el informe de secretaría de la OMS donde

se evidencia que la lepra se transmite más frecuentemente en los contactos de enfermos⁶⁶.

Respecto a la ocupación y profesiones mayoritarias que desempeñaban los enfermos, Suárez-García y cols. (2017) observan una elevada proporción de pacientes varones que trabajan en la agricultura y mujeres amas de casa durante todo el periodo de estudio⁴². Estos datos concuerdan con los obtenidos por Rodríguez y cols., que también muestra como ocupaciones mayoritarias la agricultura, las tareas del hogar y la albañilería⁴¹. Esto coincidiría con la evidencia previa de que la lepra puede ser más frecuente en zonas rurales que urbanas⁶⁷.

Clásicamente el perfil de enfermo de lepra en España era el del joven varón agrícola con bajo nivel sociocultural procedente del medio rural. Sin embargo, debido a la inmigración se ha observado un cambio en este perfil hacia el adulto, indistintamente del sexo, que emigra de países subdesarrollados que es diagnosticado en nuestro país tiempo después de contraer la enfermedad⁶¹.

Formar a médicos generales y dermatólogos en zonas no endémicas para identificar los síntomas y signos de lepra es una necesidad para evitar errores diagnósticos.

6. CONCLUSIONES

Tras la realización de esta revisión sistemática se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

- 6.1. La prevalencia e incidencia de lepra en España ha disminuido en los últimos 20 años.
- 6.2. La mayoría de los casos diagnosticados hoy en día son importados de países endémicos como Brasil y Bolivia.
- 6.3. El reciente fenómeno de inmigración cultural en España puede ser la causa del aumento de casos importados.
- 6.4. La lepra aparece con mayor frecuencia en varones que en mujeres y la forma de lepra predominante es la de tipo MB.
- 6.5. El retraso en el diagnóstico supone la progresión de la enfermedad hacia sus formas más lesivas.
- 6.6. El tratamiento MDT es eficaz y consigue curar la lepra. Sin embargo, una mala elección de tratamiento puede contribuir a la progresión de la enfermedad.
- 6.7. La convivencia con personas con lepra MB no tratadas supone una importante fuente de contagio.
- 6.8. El perfil del enfermo de lepra en España ha evolucionado del joven varón agrícola en situación precaria al adulto, indistintamente del sexo, inmigrante de zonas endémicas.

6. REFERENCIAS

1. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet* (London, England). 2004 Apr;363(9416):1209–19.
2. Eichelmann K, González González SEE, Salas-Alanis JCC, Ocampo-Candiani J. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2021 Mar 25];104(7):554–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731012001548>
3. Lastória JC, de Abreu MAMM. Leprosy: Review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2014;89(2):205–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142450>
4. REES, W. RJ. The microbiology of leprosy. *leprosy* [Internet]. 1994 [cited 2021 Apr 23];49–83. Available from: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10008625710/en/>
5. Shepard CC. Temperature Optimum of *Mycobacterium leprae* in Mice. *J Bacteriol* [Internet]. 1965;90(5). Available from: <http://jb.asm.org/>
6. Hastings RC, Brand PW, Mansfield RE, Ebner JD. Bacterial density in the skin in lepromatous leprosy as related to temperature. *Lepr Rev*. 1968 Apr;39(2):71–4.
7. Lockwood DN. Leprosy. *BMJ Clin Evid* [Internet]. 2007 Apr 1;2007:915. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19454067>
8. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Apr;19(2):338–81.
9. Hockings KJ, Mubemba B, Avanzi C, Pleh K, Dux A, Bersacola E, et al. Leprosy in wild chimpanzees. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.11.10.374371>
10. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2015 Jan 1;28(1):80 LP – 94. Available from: <http://cmr.asm.org/content/28/1/80.abstract>
11. Franco-Paredes C, Montes de Oca Sanchez G, White C. Global Leprosy Status in 2020: Still Losing Touch. Vol. 49, *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. Singapore; 2020. p. 1–2.
12. What is leprosy? - Leprosy Mission International [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: <https://www.leprosymission.org/what-is-leprosy/>
13. Araujo S, Freitas LO, Goulart LR, Goulart IMB. Molecular Evidence for the Aerial Route of Infection of *Mycobacterium leprae* and the Role of Asymptomatic Carriers in the Persistence of Leprosy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Dec 1;63(11):1412–20. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw570>

14. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011;11(6):464–70. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70006-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70006-8)
15. Gómez-Echevarría JR. Introducción, etiología, transmisión, patogenia y clasificación. In: Fontilles, editor. *Manual de Leprología*. 2013. p. 70–4.
16. RIDLEY DS, JOPLING WH. A classification of leprosy for research purposes. *Lepr Rev*. 1962 Apr;33:119–28.
17. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy [Internet]. New Delhi PP - New Delhi: World Health Organization. Regional Office for South-East Asia; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127>
18. Fleta-Zaragozano J. Lepra: aspectos clínicos y tratamiento. *Med Integr* [Internet]. 2001;38(7):309–14. Available from: file:///02109433/0000003800000007/v0_201306031202/13022408/v0_201306031202/es/main.assets
19. Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. Vol. 45, *Medecine et Maladies Infectieuses*. Elsevier Masson SAS; 2015. p. 383–93.
20. Cruz RC da S, Bühner-Sékula S, Penna MLF, Penna GO, Talhari S. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2017;92(6):761–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29364430>
21. Torres-Guerrero E, Vargas-Martínez F, Atoche-Diéguez CE, Arrazola J, Arenas-Guzmán R. Lepra. Clasificación y cuadro clínico. *Artic Revis* [Internet]. 2015;56(1):47–54. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2012/rmd121g.pdf>
22. Lockwood DNJ, Sarno E, Smith WC. Classifying leprosy patients--searching for the perfect solution? Vol. 78, *Leprosy review*. England; 2007. p. 317–20.
23. Gómez-Echevarría JR. Leprorreacciones. In: Fontilles, editor. *Manual de Leprología*. Fontilles; 2013. p. 100–5.
24. Hoyos-Gómez C, Cardona-Castro N. Reacciones leprosas. *Rev CES Med*. 2016;30(2):200–9.
25. Scollard DM, Martelli CMT, Stefani MMA, Maroja M de F, Villahermosa L, Pardillo F, et al. Risk factors for leprosy reactions in three endemic countries. *Am J Trop Med Hyg*. 2015 Jan;92(1):108–14.
26. Anderson H, Stryjewska B, Boyanton BL, Schwartz MR. Hansen disease in the United States in the 21st century: a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2007

- Jun;131(6):982–6.
27. Acosta L, Torres P. Leprosy Diagnosis: An Update on the Use of Molecular Tools Lucrecia. *Mol Biol.* 2015;04(04):4–5.
 28. Torres P. Bacteriología. In: Fontilles, editor. *Manual de Leprología.* Fontilles; 2013. p. 24–44.
 29. Martinez AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. PCR-Based Techniques for Leprosy Diagnosis: From the Laboratory to the Clinic. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Apr 10;8(4):e2655. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002655>
 30. Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment: CME article. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2017 Aug 1;15:801–27.
 31. Morales MO, Düppre NC. Leprosy post-exposure prophylaxis: innovation and precision public health. *Lancet Glob Heal.* 2021;9(1):e8–9.
 32. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr other Mycobact Dis Off organ Int Lepr Assoc.* 1966;34(3):255–73.
 33. Goulart IMB, Bernardes Souza DO, Marques CR, Pimenta VL, Gonçalves MA, Goulart LR. Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. *Clin Vaccine Immunol.* 2008 Jan;15(1):101–5.
 34. Global tuberculosis programme and global programme on vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Relev Epidemiol Hebd.* 1995 Aug;70(32):229–31.
 35. Richardus JH, Pahan D, Johnson RC, Foundation RF. Leprosy Control | International Textbook of Leprosy. *Int Textb Lepr* [Internet]. 2018;(2):1–23. Available from: <https://internationaltextbookofleprosy.org/chapter/leprosy-control?sect=chapter>
 36. Scollard D. Unfinished business - Leprosy still not defeated [Internet]. Vol. 149, *Indian Journal of Medical Research.* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2019 [cited 2021 Mar 26]. p. 1–4. Available from: </pmc/articles/PMC6507540/>
 37. Urbina-Torija JR, García-Salazar MDP, Letón-Pastor MDLM, Ruiz-Pérez R. Leprosy epidemiology through the study of frequency of visits in trillo specialised hospital over the period 1943-1995. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 1997;71(5):463–77. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L28055950&from=export>
 38. Terencio De Las Aguas J. Centenary of the fontilles sanitorium. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2009;100(5):362–73. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L354942970&from=export>

39. Ramos JM, Romero D, Belinchón I. Epidemiology of Leprosy in Spain: The Role of the International Migration. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Mar;10(3):e0004321.
40. Norman FF, Fanciulli C, Pérez-Molina JA, Monge-Maillo B, López-Vélez R. Imported and autochthonous leprosy presenting in Madrid (1989–2015): A case series and review of the literature. *Travel Med Infect Dis*. 2016 Jul 1;14(4):331–49.
41. Rodríguez GG, Ruiz MJ, Diana CF. Estudio descriptivo de la lepra en residentes del sanatorio de fontilles. In 2016.
42. Suárez-García I, Echevarría JRG, Cervera FM, Gómez-barroso D, Fine PEM. The decline of autochthonous leprosy in the Valencia Region of Spain: Patterns and trends 1940-2015. *Lepr Rev*. 2017;88(2):162–73.
43. Suárez-García I, Gómez-Barroso D, Fine PEM. Autochthonous leprosy in Spain: Has the transmission of *Mycobacterium leprae* stopped? *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Sep;14(9):e0008611.
44. Flórez Á, Feal C, García-Doval I, Abalde MT. Hansen's disease: Two cases of leptomatous leprosy in Pontevedra, Spain [5]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2002;118(18):718–9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L34746344&from=export>
45. Morales AM, Martínez G, Aragonese H, Castrodeza J, Miranda A. [Two cases of leprosy in Valladolid]. *Actas Dermosifiliogr*. 2005 May;96(4):245–7.
46. Navarro NL, García RJB, Pérez-Bryan GRDP, Muñoz RC, Vaquerizo AT, Ceballos EH. Leprosy in the third millenium. Four cases in Malaga, two autochthonous and two imported . *Med Cutan Ibero Lat Am* [Internet]. 2007;35(5):219–24. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-41849140002&partnerID=40&md5=7491484c4e323acace2a9d9b9e6f8e50>
47. Pardal-Fernández JM, Rodríguez-Vázquez M, Fernández-Aragón G, Iñiguez-De Onzoño L, García-Muñozguren S. [Leprosy and severe neuropathy in two native Spaniards]. *Rev Neurol*. 2007 Dec;45(12):734–8.
48. De Guzmán MT, Cortés I, Zabaleta P, Aramburu A. A male from Brazil presenting skin lesions and fever. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(7):422–4.
49. Contreras-Steyls M, López-Navarro N, Herrera-Acosta E, Castillo R, Ruiz del Portal G, Bosch RJ, et al. [The current challenge of imported leprosy in Spain: a study of 7 cases]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Mar;102(2):106–13.
50. Colomina M, Moltó FE, Cortes S, Giner V. [Marjolin's ulcer in a patient with residual Hansen's disease]. Vol. 29, *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. Spain;

2011. p. 781–3.
51. Andres M, Agullo A, Negrete R, Batlle E, Martinez A. Lepromatous leprosy presenting as an acute polyarthritis in a Colombian immigrant in Spain. Vol. 79, Joint Bone Spine. 2012. p. 203–4.
 52. Acosta L, Gómez JR, Torres P. Hypochromic macules without alteration of sensitivity in a health worker. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Jan 1;36(1):57–9.
 53. Gómez-Camarasa C, Rodríguez-Granger J, Cañadas-Moreno O, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, Cobo F. Autochthonous lepromatous leprosy in a Spanish woman with burns on both feet and skin lesions. *Lepr Rev*. 2016 Dec;87(4):532–5.
 54. Barbeito-Castiñeiras G, Mejuto B, Nieto AC, Santalla MJD, Guirao AA, del Molino MLP. Leprosy in the twenty-first century: a microbiological, clinical, and epidemiological study in northwestern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2020;39(10):1831–5. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004804851&from=export>
 55. Alfonso JL, Vich FA, Vilata JJ, de las Aguas JT. Factors contributing to the decline of leprosy in Spain in the second half of the twentieth century. *Int J Lepr other Mycobact Dis Off organ Int Lepr Assoc*. 2005 Dec;73(4):258–68.
 56. Saikawa K. The effect of rapid socio-economic development on the frequency of leprosy in a population. *Lepr Rev*. 1981 Dec;52 Suppl 1:167–75.
 57. Gómez-Echevarría JR, Moll-Cervera F. El enfermo de lepra en el Sanatorio de Fontilles. *Rev Leprol*. 2009;27(3):247–63.
 58. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. 2020;2016(36):417–40. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9536>
 59. Acosta L, Ferrer C, Torres P. Utilidad del diagnóstico molecular de *Mycobacterium leprae* y seguimiento de pacientes diagnosticados en Fontilles de 2011 a 2014. *Rev Leprol*. 2014;29(5):409–21.
 60. Freedman VH, Weinstein DE, Kaplan G. How *Mycobacterium leprae* infects peripheral nerves. *Lepr Rev*. 1999 Jun;70(2):136–9.
 61. Navarro NL, García RJB, Pérez-Bryan GRDP, Muñoz RC, Vaquerizo AT, Ceballos EH. Leprosy in the third millenium. Four cases in Malaga, two autochthonous and two imported . *Med Cutan Ibero Lat Am* [Internet]. 2007;35(5):219–24. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-41849140002&partnerID=40&md5=7491484c4e323acace2a9d9b9e6f8e50>

62. Chauhan S, Wakhlu A, Agarwal V. Arthritis in leprosy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2237–42.
63. Nery JA da C, Schreuder PAM, de Mattos PCT, de Mendonça LV, Tardi RT, de Mello S, et al. Hansen's disease in a general hospital: uncommon presentations and delay in diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Feb;23(2):150–6.
64. González-Ochoa CE, Abreu A. [Leprosy surveillance in low-prevalence situations]. *Rev Panam Salud Publica*. 2001 Feb;9(2):94–101.
65. Brandsma JW, Bizuneh E, Temam F, Naafs B. Mycobacterial infections causing cutaneous disease; or how is leprosy transmitted? Vol. 79, *Leprosy review*. England; 2008. p. 196–8.
66. Consejo Ejecutivo 128. *Lepra (enfermedad de Hansen): informe de la Secretaría*. 2011;5 p.
67. Fine PE. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev*. 1982;4:161–88.





INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 21 de mayo del 2021

Nombre del tutor/a	Lucrecia Acosta Soto
Nombre del alumno/a	Carmen Navarro Toral
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Lepra en España: una enfermedad olvidada.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	210519210153
Código de Investigación Responsable	TFG.GFA.LAS.CNT.210519
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Lepra en España: una enfermedad olvidada**, ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

