

ISSN 0185-6014

Revista Mexicana de

Patología Clínica

y medicina de laboratorio

Volumen 68, Número 1 | Enero-Marzo 2021

1

Órgano Oficial:

Asociación Latinoamericana de Patología Clínica /
Medicina de Laboratorio (ALAPAC/ML)

Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC)





TU CENTRO ANALÍTICO DE RES PAL DO

En Carpermor apoyamos la investigación farmacéutica y clínica de más de 1,300 laboratorios y clientes asociados, a través de nuestras especialidades de laboratorio, que cuentan con un respaldo de certificaciones y acreditaciones nacionales e internacionales.

- Personal altamente calificado
- Amplias opciones de pruebas
- Atención personalizada
- Protocolos de investigación
- Cobertura a nivel nacional



Entidad Mexicana de
Acreditación, A.C.



CDMX: No. 6235101
GDL: No. 8689861



NIVEL 1

Conoce más de nuestros servicios en
carpermor.com.mx

 (55) 5140 7600

Alfonso Herrera No. 75 Col. San Rafael, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06470



Contenido / Contents

4 Niveles plasmáticos de creatinfosfoquinasa y deshidrogenasa láctica en jugadores profesionales de fútbol

Plasma levels of creatine phosphokinase and lactic dehydrogenase in professional soccer players

Rivera-Cisneros Antonio Eugenio,
Sánchez-González Jorge Manuel,
Reinoso Vázquez Victor D, Fritzier Wolfgang,
Martínez-Vega Karen Rubí, Vargas-Sánchez Gloria,
Murguía-Cánovas Gabriela, Lara-Mayorga Yesenia,
Gómez-Ballesteros Felipe Homero,
Portillo-Gallo Jorge Horacio, Santillán Franco Rafael,
Velo-Méndez Gerardo, Ishida-Gutiérrez Cecilia

11 Variaciones en la concentración de glucosa plasmática y salival en sujetos sanos

Variations in plasma and salivary glucose concentration in healthy subjects

Flores Maldonado Catalina E, Ramírez Antonio David,
Valdez Caballero Patricia, Gallardo Juan Manuel

18 Lepra. Enfermedad milenaria aún vigente

Leprosy. A millenary disease still in force

Barba Evia José Roberto

34 Reflexiones sobre la medicina de laboratorio en la salud laboral

Reflections on laboratory medicine in occupational health

Sánchez-González Jorge Manuel

Revista Mexicana de
Patología Clínica
y medicina de laboratorio

Órgano Oficial de
la Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC)
y de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio (ALAPAC/ML)

Directorio

Editor

Dr. Alberto Zamora Palma

Comité Editorial

Área de Bacteriología

Dra. Silvia Giono Cerezo

Investigador Titular. SNI: Nivel I. Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, México, D.F.

Área de Banco de Sangre y Medicina Transfusional

Dr. Héctor Rodríguez-Moyado

Ex-Director del Banco Central de Sangre CMN Siglo XXI, IMSS. Miembro Honorario de la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, A.C. Miembro Titular de la Asociación Mexicana para el Estudio de la Hematología, Ciudad de México.

Área de Inmunología

Dr. Fernando Antonio Santoscoy Tovar

Jefe del Área de Laboratorio y del Departamento de Microbiología: Bacteriología, Micología, Parasitología y Virología, Unidad de Patología Clínica, Guadalajara, Jalisco, México. Miembro e Inspector del College of American Pathologists (CAP). Miembro de la American Society for Microbiology, de la American Society for Clinical Pathology y de la Clinical Ligand Assay Society.

Área de Hematología

Dra. Blanca Stéffano de Perdomo

Doctor en Medicina, DM, Postgrado en Patología Clínica. Coordinadora del Comité de Expertos de Normalización y Control de Calidad en Hemostasis y Trombosis del Grupo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis (CLAHT). Coordinadora del Programa Nacional Uruguayo de Evaluación Externa de Calidad en Hematología (CECC). Director Técnico del Centro de Estudios e Investigación de Hemostasis y Trombosis (Laboratorio HYGEA, Montevideo, Uruguay).

Área de Bioética y Normativa

Dr. Eduardo García Solís

Médico, Patólogo Clínico, Diplomado en Inmunología Clínica. Director Operativo de la Comisión de Bioética del Estado de Campeche. Académico Numerario de la Academia Nacional de Investigación Clínica. Miembro de la Asociación Mexicana de Medicina Interna, Capítulo Campeche. Miembro de la Sociedad Yucateca de Cardiología. Miembro del Colegio Médico de Campeche, México.

Dr. Jorge Manuel Sánchez González.

Doctor en Ciencias de la Salud y Patólogo Clínico. Ex Vicerrector Académico de la Universidad Autónoma de Guadalajara. Expresidente del Colegio de Patólogos Clínicos del Centro de la República. Médico, Patólogo Clínico, Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía. Presidente de la Academia Nacional de Educación Médica, Capítulo Centro Occidente. Presidente Capítulo Occidente Academia Mexicana de Cirugía. Delegado del IMSS en Guanajuato.

Área de Genética Médica

Dr. Fabio Salamanca Gómez

Médico Genetista, Coeditor de Archives of Medical Research y de Gaceta Médica de México. Profesor Titular de Cursos de Genética en la UNAM y en varias universidades más. Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina, la Academia Mexicana de Ciencias, la Academia Mexicana de Cirugía y la Academia Mexicana de Pediatría. Coordinador de Investigación en Salud, IMSS, México.

Área de Infectología

Dr. Gustavo Barriga Angulo

Jefe de Laboratorio del Hospital de Infectología, Centro Médico «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Área de Micología Médica

Dr. Arturo Rubén López Martínez

Profesor Titular C de Tiempo Completo. Médico Cirujano, Doctorado en Ciencias Biomédicas. Nivel de Sistema Nacional de Investigadores II. Jefe del Laboratorio de Micología Médica, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

Área de Parasitología Médica

Dr. Werner Apt Baruch

Departamento de Medicina Interna-Gastroenterología. Especialidad en Parasitología. Presidente de la Sociedad Chilena de Parasitología (SOCHIPA). Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Campus Sur, Santiago de Chile, Chile.

Dr. Raúl Romero Cabello

Médico Infectólogo del Hospital General de México, Profesor Titular de Parasitología y Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM. Miembro de 20 asociaciones médicas, nacionales e internacionales, de Pediatría, Infectología y Parasitología. Ex-Presidente de la Sociedad Mexicana de Parasitología y de la Federación Latinoamericana de Parasitología.

Área de Bioquímica Clínica

Dr. José Roberto Barba Evia

Médico Especialista en Patología Clínica. Subdirector de Auxiliares de Diagnóstico, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, IMSS. Profesor de la Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán y de la Universidad Anáhuac Mayab, de las cátedras de Patología Clínica, Parasitología Médica y Hematología Clínica.

Agrupaciones de Patología Clínica



**Federación Mexicana
de Patología Clínica
(FEMPAC)**

Mesa Directiva 2018-2020

Presidente: Dr. Manuel Canseco Álvarez
Vicepresidente: Dr. Miguel Ángel Reyes Núñez
Secretaría/Tesorerera: Dra. Margarita Gutiérrez Ahuactzin

Agrupaciones integrantes de FEMPAC

Asociación Mexicana de Patología Clínica, AC
Asociación Oaxaqueña de Patología Clínica
Colegio de Médicos Patólogos Clínicos de Jalisco, AC
Colegio de Patólogos Clínicos del Centro de la República Mexicana, AC
Colegio Médico de Patólogos Clínicos del Noreste de México
Colegio Poblano de Patología Clínica, AC
Colegio Médico de Patólogos Clínicos de Veracruz

**La Federación Mexicana de Patología Clínica es miembro
de la Asociación Latinoamericana de Patología
Clínica/Medicina de Laboratorio (ALAPAC/ML),
y de la World Association of Societies of Pathology
(Anatomic and Clinical) [WASPaLM].**



**World Association of
Societies of Pathology &
Laboratory Medicine**

WASPaLM

Directiva 2017-2019

Presidente: Dr. Robert Verna (Italia)
Past-President: Dr. Masami Murakami (Japón)
Secretario Tesorero: Dr. Francesco Curcio (Italia)
Presidente Electo: Dr. Walter Alallón (Uruguay)
Director Norteamérica: Dra. Catherine Hayward (Canadá)
Director Sudamérica: Dr. Nairo Sumita (Brasil)



**Asociación Latinoamericana de
Patología Clínica/Medicina
de Laboratorio (ALAPAC/ML)**

Junta Directiva 2018-2020

Presidente: Dra. Carolina Prieto Castillo (Chile)
Presidente Alterna 2021: Dra. Gabriela Ma. Moreira Corazza (Uruguay)
Presidente Alterno 2022: Dr. Reynaldo Denis de Armes (Cuba)
Secretario Permanente: Dr. José M. Carreón Moldiz (Bolivia)
Secretaría: Dra. María Jesús Vial (Chile)
Secretario Alterno: Dr. Juan Carlos Hormazábal O. (Chile)
Tesorerera: Dra. Isabel Briceño Lizana (Chile)
Tesorero Alterno: Dr. Marcelo Díaz de Valdés (Chile)

Vicepresidencias

Actividades Gremiales y Coordinación:

Dr. Pablo López Pedrozo (Uruguay)
Dr. Enrique Abraham Marcel (Cuba)
Dra. Zulema Berrios Fuentes (Perú)

Control de Calidad y Acreditación:

Dr. Klever Sáenz Flor (Ecuador)
Dr. Armando Moreno de la Cruz (Perú)

Relaciones Industriales:

Dr. Luis Narváez Grijalva (Ecuador)
Dra. Luisane Vieira (Brasil)
Dr. José Luis Hernández Montiel (México)

Planes Futuros:

Dr. Julio Sempértegui Vega (Ecuador)
Dr. Wilson Shcolnik (Brasil)
Dr. Manuel Canseco Álvarez (México)

Actividades Científicas y Educación:

Dra. Rosa Ma. García Escamilla (México)
Dr. Walter Alallón Villero (Uruguay)
Dr. José Luis León Vega (Perú)

Relaciones Internacionales:

Dr. Jesús Alberto Mori Pacheco (Perú)
Dra. Florencia Sundberg Jaume (Uruguay)

Editor de la Revista Mexicana de Patología

Clínica y Medicina de Laboratorio:

Dr. Alberto Zamora Palma (México)

Representante a la WASPaLM:

Dr. Nairo Massakazu Sumita (Brasil)

Miembros Adherentes

Representante de la Asociación Bioquímica Argentina:

Dra. Silvia Morilla (Argentina)

Representante de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas:

Dra. Yaniska Franquiz (Venezuela)

La Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio es el órgano oficial de difusión de la Federación Mexicana de Patología Clínica, AC y de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores.

Se publica trimestralmente. Suscripción anual en México: \$600.00, para otros países: US\$100.00. Tiraje de 2.000 ejemplares. Derechos reservados conforme a la Ley. Certificado de Licitud de Título Núm. 3023, Certificado de Licitud de Contenido Núm. 1929. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2013-091711535400-102. Publicación periódica. Permiso de Correos PP09-0478.

La Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio está indizada en: Medigraphic Literatura Biomédica; www.medigraphic.com/patologiaclinica, Latindex, PERIODICA UNAM, Literatura Latinoamericana en Salud (LILACS), Centro Latinoamericano y del Caribe en Ciencias de la Salud (BIREME), São Paulo, Brasil. Toda correspondencia o remesa deberá dirigirse al Editor de la Revista: Dr. Alberto Zamora Palma, E-mail: alberto.zamora@medigraphic.com

Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa, impresión y acabado por Graphimedic, SA de CV,
Tels: 55 8589-8527 al 32. E-mail: emyc@medigraphic.com. Impresa en México.
Coordinación editorial: Dr. José Rosales Jiménez.



www.medigraphic.com/patologiaclinica

ARTÍCULO ORIGINAL

Niveles plasmáticos de creatinfosfoquinasa y deshidrogenasa láctica en jugadores profesionales de fútbol

Plasma levels of creatine phosphokinase and lactic dehydrogenase in professional soccer players

Palabras clave:

Creatinfosfoquinasa, deshidrogenasa láctica, fútbol, deporte de alto rendimiento.

Keywords:

Creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase, soccer, high performance sport.

Rivera-Cisneros Antonio Eugenio,* Sánchez-González Jorge Manuel,[‡] Reinoso Vázquez Victor D,* Fritzler Wolfgang,* Martínez-Vega Karen Rubí,* Vargas-Sánchez Gloria,* Murguía-Cánovas Gabriela,* Lara-Mayorga Yesenia,* Gómez-Ballesteros Felipe Homero,[§] Portillo-Gallo Jorge Horacio,[¶] Santillán Franco Rafael,^{||} Velo-Méndez Gerardo,[¶] Ishida-Gutiérrez Cecilia**

RESUMEN

Introducción: El propósito del estudio fue evaluar la evolución a través de cuatro años de variables selectas en la composición corporal, colesterol total (CT), urea, creatinfosfoquinasa (CPK) y deshidrogenasa láctica (DHL), asociados a su posición de juego, en profesionales de fútbol de primera división, durante un periodo de cuatro años (2016 a 2019). **Material y métodos:** Mediante un estudio de cohorte tipo panel en 124 jugadores profesionales de fútbol, se evaluó la composición corporal y los biomarcadores plasmáticos referidos. Los datos de los individuos fueron evaluados en relación a su posición de juego y se analizaron las diferencias significativas de cada año por medio de ANOVA de una vía en las variables de estudio, regresión y correlación de Pearson y χ^2 de asociación. El nivel de significancia estadística se fijó a una $p < 0.05$. **Resultados:** Los valores se expresan en orden cronológico y se describen en media y desviación estándar. El promedio de todos los valores fueron: edad 25 ± 7 años; peso 72 ± 5 kg; estatura 177 ± 8 cm; CT 173 ± 7 mg/dL; urea 36 ± 8 mg/dL; DHL 285 ± 10 U/L; CPK 390 ± 23 U/L. Estas últimas se encontraron con alta variabilidad y valores elevados respecto a la población general. **Conclusiones:** Los datos son consistentes en las diferentes temporadas, lo que indica una evidente consistencia de los valores en las variables evaluadas, de acuerdo con las características de la práctica del fútbol y otros deportes de alto rendimiento en la actualidad, por lo que un cuidado especial debe ser monitoreado, a fin de poder evaluar datos para que los patólogos clínicos y profesionales de la medicina del laboratorio establezcan valores de referencia para este tipo de deportistas.

ABSTRACT

Introduction: The purpose of the study was to evaluate the evolution through four years of selected variables in body composition, cholesterol (TC), urea, creatine phosphokinase (CPK) and lactic dehydrogenase (DHL), associated with their playing position, in professional soccer players from first division, for a period of four years (2016 to 2019). **Material and methods:** Through a panel-type cohort study in 124 professional soccer players, body composition and the referred plasma biomarkers were evaluated. The data of the individuals were evaluated in relation to their playing position and the significant differences of each year were analyzed by means of one-way ANOVA in the study variables, regression and Pearson's correlation and χ^2 of association. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. **Results:** The values are expressed in chronological order and are described as mean and standard deviation. The average of all the values were: age 25 ± 7 years; weight 72 ± 5 kg; height 177 ± 8 cm; CT 173 ± 7 mg/dL; urea 36 ± 8 mg/dL; DHL 285 ± 10 U/L; CPK 390 ± 23 U/L. The latter with high variability and high values compared to the general population. **Conclusions:** The data are consistent in the different seasons, which indicates an evident consistency of the values in the variables evaluated, according to the characteristics of the practice of soccer and other high-performance sports at present, so special care must be taken. be monitored, in order to be able to evaluate data so that clinical pathologists and laboratory medicine professionals establish reference values for these types of athletes.

* Universidad del Fútbol y Ciencias Aplicadas al Deporte. Pachuca, Hidalgo.

[‡] Instituto Nacional del Aprendizaje de Habilidades para la Investigación de las Ciencias, A.C. Zapopan, Jalisco.

[§] Federación Mexicana de Medicina del Deporte. México.

[¶] Hospital Star Médica, Laboratorio Clínico. Chihuahua, Chihuahua.

^{||} Instituto NIDIAC. Durango, Durango.

** Laboratorio de Farmacoepidemiología, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Chihuahua. México.



Citar como: Rivera-Cisneros AE, Sánchez-González JM, Reinoso VVD, Fritzler W, Martínez-Vega KR, Vargas-Sánchez G et al. Niveles plasmáticos de creatinfosfoquinasa y deshidrogenasa láctica en jugadores profesionales de fútbol. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (1): 4-10. <https://dx.doi.org/10.35366/101565>

*Correspondencia:***Antonio Rivera-Cisneros**

Universidad del Fútbol y Ciencias Aplicadas al Deporte.

E-mail: antonio.rivera.academico@gmail.com*Recibido:* 13/08/2021*Aceptado:* 16/08/2021**INTRODUCCIÓN**

Las demandas fisiológicas de quienes practican fútbol actualmente se han modificado con el paso del tiempo y requieren de un consumo máximo de oxígeno de alto nivel, gran capacidad anaeróbica y habilidad psicomotora, lo que genera estados proinflamatorios inducidos por el gasto fisiológico que se demanda al sistema muscular y esquelético del individuo en estas condiciones deportivas. A los futbolistas de las categorías profesionales de alta competencia, se les requiere que participen en contiendas hasta de tres días por semana, lo que no permite una recuperación adecuada de sus tejidos, aparatos y sistemas relacionados con la práctica extenuante del deporte.¹⁻³

La Asociación⁴ de la Unión Europea de Fútbol, en su Manual Médico de Competencia editado en 2018, orienta a los equipos a contar con estudios de laboratorio que consideren de manera rutinaria: la citometría hemática, química sanguínea de cuatro elementos (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico), creatinfosfoquinasa (CPK), deshidrogenasa láctica (DHL), lípidos, electrolitos séricos y examen general de orina, entre otros. Estas variables hemáticas auxilian en la detección y prevención de lesiones, permiten caracterizar su asociación al tipo, frecuencia e intensidad del entrenamiento deportivo y sirven para controlar y aumentar su rendimiento previniendo el daño; sobre todo garantizan una condición mínima de salud cuando son asociados a otros estudios de evaluación cardiovascular y músculoesquelético.³⁻⁵ Destacan la potencial relación del colesterol y de la urea como metabolitos relacionados a daños de membrana y daño muscular asociado. La concentración en suero de sustratos metabólicos (glucosa y ácidos grasos) no son parámetros que puedan utilizarse para controlar el entrenamiento, debido a la baja especificidad y sensibilidad.^{1,2}

El fútbol implica actividades físicamente exigentes, consistentes en carreras de velocidad explosiva, saltos, fuerza máxima y habilidades técnicas, cambios de dirección, tiro, esquivar contrarios, posicionamiento continuo en el campo de juego y pases, lo que conduce a una fatiga combinada con deshidratación, vaciamiento energético muscular y hepático,

lo que favorece lesiones del aparato osteomioarticular y neurológico e, incluso, fatiga mental.⁵ Movimientos que involucran intensas contracciones musculares, que eventualmente pueden causar daño muscular, propician liberación de CPK y otros marcadores de dicho daño (por ejemplo, mioglobina y DHL) en el torrente sanguíneo.¹⁻³ El daño inducido por el ejercicio a los sarcómeros, el citoesqueleto y el sarcolema se acompaña de una pérdida transitoria de la fuerza muscular y conduce a un dolor muscular de aparición tardía. Se debate la fiabilidad de los niveles séricos de CPK como marcador de daño muscular. Algunos grupos étnicos exhiben niveles naturalmente aumentados de CPK en suero después de la actividad física sin que sea patológico. Los niveles más elevados de CPK tisular pueden aumentar la disponibilidad de energía celular y mejorar las respuestas de contracción de las miofibrillas. Por lo tanto, los niveles altos de CPK en suero, en ausencia de daño muscular u otras condiciones patológicas, pueden reflejar el nivel de actividad enzimática del tejido. El nivel sérico de CPK es un marcador de microtraumatismo muscular después del ejercicio y se ha evaluado durante la temporada competitiva en futbolistas profesionales, mediante pruebas en el punto de atención. Investigaciones de niveles de CPK como indicador de fatiga muscular, encontraron asociación evidente entre el nivel de CPK y la carrera de muy alta intensidad durante el partido. En el fútbol profesional, los médicos del deporte necesitan pruebas objetivas y fáciles de realizar para evaluar cambios en la fuerza en relación con los efectos del daño muscular inducido por el ejercicio.⁴⁻⁷

La DHL y la CPK aumentan sus niveles séricos en el ejercicio físico por ruptura de fibras musculares estriadas, se relacionan con el aumento de intensidad y duración del ejercicio, aunque existen también niveles de adaptación. Sus valores elevados persistentes indican trauma. Se ha demostrado que la CPK aumenta en periodos de preparación, pero no se han comparado los periodos de preparación con la carga de lesiones y el rendimiento durante el periodo competitivo.³⁻⁵

Diversos estudios indican que en la práctica de fútbol los niveles de la fracción muscular de la CPK (CPK MB) se elevaron posteriores a 30

minutos de la práctica del juego y sus valores regresaron a la normalidad después de un periodo de recuperación de 72 horas. Los neutrófilos en sangre también aumentaron, mientras que los linfocitos disminuyeron en un periodo de 24 a 72 horas. Esto sugiere que en un partido los niveles de estrés oxidativo aumentan junto con el daño muscular, con un tiempo de recuperación de 72 horas. La población en general presenta valores de normalidad de la CPK cercanos a 170 U/L. Algunos autores proponen que valores persistentes y superiores de CPK a 400 U/L, pueden asociarse a la probabilidad y el riesgo de lesiones graves.^{1,5,6}

A pesar de su importancia, en México, no existe suficiente bibliografía relacionada con esta especialidad, ni estudios que mostrasen valores de referencia en jugadores de fútbol, por lo que el propósito del presente estudio fue evaluar la evolución a través de los años, las variables selectas fueron composición corporal, posición de juego, CT, urea, CPK y DHL en jugadores profesionales de fútbol de alta competencia, durante un periodo de cuatro años (2016-2019). Así como establecer la consistencia o no de valores elevados en jugadores de fútbol mediante un estudio de corte tipo panel y obtener valores de referencia para una población específica como son los jugadores de alto rendimiento, en relación a sus esquemas de entrenamiento. Con ello, los profesionales del laboratorio clínico tendrán criterios para establecer valores referenciales en este tipo de población deportiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo en 124 varones jugadores de fútbol profesional de la primera división de México, quienes participaron activamente en las temporadas correspondientes a los años 2016 a 2019, todos mayores de 16 años, de acuerdo con las reglas de la Federación Internacional de Fútbol Asociación (FIFA) y de la Federación Mexicana de Fútbol (FEMEXFUT). Se analizaron los expedientes médicos de los participantes al inicio de la temporada, formando parte de la evaluación previa al inicio de los torneos oficiales en los años previamente señalados, los datos obtenidos fueron: edad (años), estatura (metros), peso (kg), tiempo de juego (horas), entrenamiento (horas), posición de juego en el equipo, niveles séricos de CPK, DHL, y las covariables colesterol total (CT) y urea (U).

Las muestras de sangre se obtuvieron en posición sedente y estandarizada en relación a la fase preanalítica. Las determinaciones hemáticas fueron evaluadas mediante técnica enzimática por espectrofotometría

automatizada y los controles y resultados no excedieron los coeficientes de variación (CV) inter- e intraensayo aceptado internacionalmente.

Los datos fueron analizados con valores mínimos y máximos, ya que una prueba de bondad de ajuste no mostró normalidad. Así mismo, se aplicó la prueba inferencial ANOVA de una vía, para determinar diferencias entre las diferentes temporadas y posición de juego, *post hoc* de Newman Keuls en todas las F significativas (F de Fisher). Así mismo, se aplicó el modelo de χ^2 , para encontrar la asociación entre las variables antropométricas y los valores bioquímicos aquí considerados. El nivel de significancia estadística se fijó a un alfa de 95%.

En todos los casos se observaron las consideraciones éticas y principios establecidos en la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud, NOM-012-SSA3-2012, para la ejecución de proyectos de investigación en humanos.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de cada inicio de temporada de los años 2016 al 2019, en los torneos de apertura efectuados en el mes de junio. El número de participantes fueron, por año: 2016 (n = 25); 2017 (n = 43), 2018 (n = 25) y 2019 (n = 31). La cantidad de participantes por posiciones de juego y año se muestran en la [Tabla 1](#). La edad máxima encontrada en los jugadores fue de 45 y la mínima de 17 años, con una media de 25 años, correspondiente a un portero y un delantero, respectivamente. La mayor estatura encontrada es de 196 cm y la menor 159 cm, con una media de 177 cm, un defensa y un mediocampista, respectivamente. El promedio del peso de la muestra fue de 72 kg.

Los valores más altos de CT se encontraron en los porteros (220 ± 18 mg/dL), de U en los mediocampistas (50 ± 4 mg/dL) y la CPK (1,680 ± 30 U/L) en los delanteros. Se encontró una correlación positiva directa (r = 0.73; p < 0.05) en los valores de CT con la edad de los

Tabla 1: Número de jugadores por posición acorde a los años de las temporadas evaluadas (N = 124).

Posición de juego	2016	2017	2018	2019
Portero	3	6	3	4
Defensa	8	15	7	9
Medio	9	16	9	11
Delantero	5	6	6	7

Tabla 2: Valores máximos y mínimos por posición de juego (portero) y por año.

	2016	2017	2018	2019
Edad (años)	43-24	44-19	45-20	31-21
Peso (kg)	85-75	90.2-76	87-75	85-73
Estatura (m)	1.83-1.72	1.89-1.74	1.88-1.72	1.90-1.79
CT (mg/dL)	268-131	250-136	257-141	205-130
Urea (mg/dL)	39.4-27.7	43.4-27.7	36.38-25.68	45.58-29.1
CPK (U/L)	569.6-157.1	1,433.6-169.9	2,837-182	1,322-48
DHL (U/L)	401-322.8	451-256	223-171	254-128

CT = colesterol total; CPK = creatinfosfoquinasa; DHL = deshidrogenasa láctica.

Tabla 3: Valores máximos y mínimos por posición de juego (defensa) y por año.

	2016	2017	2018	2019
Edad (años)	29-20	31-19	31-21	33-20
Peso (kg)	93-62	92.4-61.6	83-63	80-63
Estatura (m)	1.96-1.69	1.95-1.63	1.87-1.72	1.84-1.66
CT (mg/dL)	284-129	252-144	247-144	248-100
Urea (mg/dL)	39.5-21.5	49.1-19.2	44.94-29.96	55.84-30.6
CPK (U/L)	642.8-167.2	820.9-163.7	622-158	713-127
DHL (U/L)	377.1-287.7	511-297	210-147	222-162

CT = colesterol total; CPK = creatinfosfoquinasa; DHL = deshidrogenasa láctica.

jugadores. La urea no presentó asociación con la edad (como se aprecia en las *Tablas 2 a 5*).

Los niveles mínimos y máximos encontrados de CPK ($1,564.7 \pm 40$ U/L vs 640 ± 40 U/L) y DHL (372 ± 10 U/L vs 193 ± 8 U/L) fueron significativamente más altos en los jugadores más jóvenes (percentil 50 como punto de corte) que en los jugadores de mayor edad. Las variables edad, peso, estatura, a excepción del CT, no presentaron asociación estadísticamente significativa con las variables bioquímicas. La *Tabla 6* expresa la variación de los valores mínimos y máximos en las variables estudiadas de los participantes en el estudio, para cada año. Las variaciones porcentuales anuales en los valores de los biomarcadores estudiados no representaron significancia estadística reportable, ni al ser comparadas por posición de juego, contra la edad o el peso.

DISCUSIÓN

Se debate la fiabilidad de los niveles séricos de CPK como marcador de daño muscular.⁶⁻⁹ Algunos grupos étnicos exhiben niveles naturalmente aumentados de CPK en suero después de la actividad física, sin que esto signifique

alguna patología.¹⁰ Los niveles más altos de lo normal de actividad de CPK tisular pueden aumentar la disponibilidad de energía celular y mejorar las respuestas de contracción de las miofibrillas, como se ha demostrado en ejercicios de fuerza y de resistencia muscular.^{11,12} Por lo tanto, los niveles altos de CPK en suero, en ausencia de daño muscular u otras condiciones patológicas, pueden reflejar el nivel de actividad enzimática del tejido.¹³⁻¹⁵ El nivel sérico de CPK es un marcador de microtraumatismo muscular después del ejercicio^{16,17} y se ha evaluado durante la temporada competitiva en futbolistas profesionales,^{10,12} mediante pruebas en el campo de juego.^{1,10,12} En algunos estudios, la CPK se ha utilizado como indicador de fatiga muscular, y existe una asociación evidente entre el nivel de CPK y la carrera de muy alta intensidad durante el partido.^{13-15,18-20}

Los datos del presente estudio demuestran la necesidad de verificar biomarcadores hemáticos de afectación muscular, ya que favorecen el reconocimiento de aparición prematura de daño muscular, permite conducir de mejor forma el entrenamiento y rendimiento físico, particularmente con la CPK y DHL. Los valores de CPK fueron significativa y considerablemente más altos que en la población no deportista de alto rendimiento, que oscila

entre 26 y 203 U/L. Como se ha descrito, durante un partido, los jugadores de fútbol realizan una multitud de movimientos, que involucran contracciones musculares que eventualmente pueden causar daño muscular, daño inducido por el ejercicio, a los sarcómeros, citoesqueletos y sarcolema,¹⁻³ con liberación de CPK, DHL y otros marcadores en el torrente sanguíneo.^{4-7,21} Aun cuando se encontraron elevaciones de la CPK y DHL en los sujetos y, de mayor importancia en medios y delanteros, la tendencia no se logró caracterizar por el tipo de estudio retrospectivo, que no permitió realizar estudio específico y seguimiento de las lesiones, tarea que se incentiva para posteriores estudios.

Es importante valorar el daño muscular, inflamación y la respuesta del deportista durante entrenamientos de alta intensidad, así como evaluar la respuesta de diversos biomarcadores reportados en la literatura. La mayoría son medidos en sangre, orina y saliva. Un biomarcador también puede ser usado para determinar la composición corporal, condición física, frecuencia cardíaca y presión arterial de un deportista.²⁰ Estos marcadores, tradicionalmente, son utilizados para valorar el sobrentrenamiento

y su relación con su condición física, además de caracterizar el riesgo a eventos cardiovasculares o inflamación prolongada de forma oportuna y con fines preventivos. Se encontró tendencia al aumento del CT en la posición de porteros. Los valores del CT se encontraron en correlación positiva directa ($r = 0.73$; $p < 0.05$) con la edad de los participantes, se sabe que el incremento de CT se asocia con diferentes factores: el tipo de alimentación, edad y fenotipo de dislipidemias, entre otras. Por lo que, dada la prevalencia y frecuencia de la idiosincrasia genética a las dislipidemias en la población latina, se deberá considerar también su estudio en los deportistas.

El CT y la urea, si bien no están asociados específicamente a estados de cambios fisiológicos en los deportistas de alto rendimiento, orientan a estilos de vida saludables, en los que el contenido de la alimentación podría alterar la respuesta de CPK y DHL. No obstante, los niveles de urea también se encuentran asociados a mayores valores durante la práctica de ejercicio físico, al haber una pérdida potencial de productos nitrogenados por sobrestiramiento de las sarcómeras contenidas en el sistema musculoesquelético. En los valores de urea en

Tabla 4: Valores máximos y mínimos por posición de juego (medio) y por año.

	2016	2017	2018	2019
Edad (años)	27-20	32-18	37-18	30-18
Peso (kg)	74-64	78.2-53.4	80-52	83-52
Estatura (m)	1.84-1.68	1.85-1.59	1.88-1.68	1.88-1.68
CT (mg/dL)	230-151	214-122	193-110	162-124
Urea (mg/dL)	44.5-31.4	49.5-20.7	51.36-25.68	55.21-28.68
CPK (U/L)	359.6-136	829-120.9	361-206	836-164
DHL (U/L)	417.5-249.7	457-297	229-161	249-146

CT = colesterol total; CPK = creatinfosfoquinasa; DHL = deshidrogenasa láctica.

Tabla 5: Valores máximos y mínimos por posición de juego (delantero) y por año.

	2016	2017	2018	2019
Edad (años)	29-17	31-18	29-18	32-19
Peso (kg)	70-68	89-76.9	77-60	81-70
Estatura (m)	1.84-1.74	1.86-1.74	1.81-1.63	1.90-1.73
CT (mg/dL)	195-150	213-151	210-145	259-120
Urea (mg/dL)	33.7-24.6	47.4-20	44.94-27.82	53.5-30.82
CPK (U/L)	605.8-160	619-171	2,051-137	1,346-210
DHL (U/L)	494.5-304	513.7-310	228-141	228-156

CT = colesterol total; CPK = creatinfosfoquinasa; DHL = deshidrogenasa láctica.

Tabla 6: Valores máximos y mínimos encontrados en cada temporada (años).

	2016	2017	2018	2019
Edad (años)	43-17	44-18	45-18	33-18
Peso (kg)	93-62	92-53	87-52	85-52
Estatura (m)	1.96-1.68	1.95-1.59	1.88-1.63	1.90-1.66
CT (mg/dL)	284-122	252-122	257-110	259-100
Urea (mg/dL)	44.5-21.5	49.5-19.2	51.36-25.68	55.64-28.68
CPK (U/L)	642.8-136	1,433.6-120.9	2,837-137	1,346-48
DHL (U/L)	494.5-249.7	513.7-256	229-141	254-128

CT = colesterol total; CPK = creatinfosfoquinasa; DHL = deshidrogenasa láctica.

el presente estudio se observó una tendencia a la alta, conforme se incrementaron los años de entrenamiento y número de partidos.^{2,7,16,18}

A pesar de su importancia, no existen valores de referencia para atletas activos para una población como la nuestra, por lo que los valores de referencia se consideran a partir de la población general no deportista y con base en la técnica de determinación que establece cada fabricante, lo que favorece potencialmente una inadecuada interpretación de los datos.

Los resultados aportan valores de referencia para el patólogo clínico y el profesional de la medicina deportiva, como ya se ha intentado en otros países en diferentes deportes.^{20,22,23} Al entrenador le permite monitorear, conociendo los valores de referencia basales y postentrenamiento, asociándolas a las cargas sobre el tipo, frecuencia, intensidad, duración y volumen de entrenamiento, para evitar sobentrenamiento y, potencialmente, una mayor probabilidad de lesión muscular, asociadas a distensiones de músculos, tendones o ligamentos y, con ello, lograr tener un mayor rendimiento deportivo.^{19,20,22}

CONCLUSIÓN

El análisis de las variables se realizó anualmente en el inicio de la temporada, a mediados de cada año, para conocer la variabilidad biológica específica se deberán conducir estudios mensuales durante todo el año. Sin embargo, los resultados de laboratorio en la presente investigación indican que los jugadores de fútbol presentan valores significativamente elevados de CPK, DHL y discretamente de urea y CT. Dichos datos, su variación comparativa, son consistentes con los reportados en la literatura de países europeos y se encontraron asociados al nivel de entrenamiento físico. Los valores encontrados aportan datos de referencia en jugadores de fútbol de alto

rendimiento mexicanos, pero para interpretar los resultados de forma específica, se deberá, con nuevos estudios y diseño en una serie de mayor alcance y clasificación de lesiones, caracterizar el riesgo de sobentrenamiento, para diferenciar el valor diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores y establecer un monitoreo delicado de la salud en estos deportistas.

REFERENCIAS

- Coppalle S, Rave G, Ben Abderrahman A, Ali A, Salhi I, Zouita S et al. Relationship of pre-season training load with in-season biochemical markers, injuries and performance in professional soccer players. *Front Physiol.* 2019; 10: 409. doi: 10.3389/fphys.2019.00409.
- Khaitin V, Bezuglov E, Lazarev A, Matveev S, Ivanova O, Maffulli N et al. Markers of muscle damage and strength performance in professional football (soccer) players during the competitive period. *Ann Transl Med.* 2021; 9 (2): 113. doi: 10.21037/atm-20-2923.
- Clarsen B, Myklebust G, Bahr R. Development and validation of a new method for the registration of overuse injuries in sports injury epidemiology: the Oslo Sports Trauma Research Centre (OSTRC) overuse injury questionnaire. *Br J Sports Med.* 2013; 47 (8): 495-502. doi: 10.1136/bjsports-2012-091524.
- UEFA Elite Club Injury Study Report 2013/14. Switzerland. Available in: https://www.uefa.com/MultimediaFiles/Download/uefaorg/Medical/02/19/04/32/2190432_DOWNLOAD.pdf
- Nédélec M, McCall A, Carling C, Legall F, Berthoin S, Dupont G. Recovery in soccer: part I - post-match fatigue and time course of recovery. *Sports Med.* 2012; 42 (12): 997-1015.
- Mougios V. Reference intervals for serum creatine kinase in athletes. *Br J Sports Med.* 2007; 41 (10): 674-678.
- Morgan DL, Proske U. Popping sarcomere hypothesis explains stretch-induced muscle damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004; 31 (8): 541-545.
- Brancaccio P, Maffulli N, Politano L, Lippi G, Limongelli FM. Persistent HyperCKemia in athletes. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2011; 1 (1): 31-35.
- Brancaccio P, Maffulli N, Buonauro R, Limongelli FM. Serum enzyme monitoring in sports medicine. *Clin Sports Med.* 2008; 27 (1): 1-18.
- Prelle A, Tancredi L, Sciacco M, Chiveri L, Comi GP, Battistel A et al. Retrospective study of a large population of patients with

- asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol*. 2002; 249 (3): 305-311.
11. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull*. 2007; 81-82: 209-230.
 12. Koch AJ, Pereira R, Machado M. The creatine kinase response to resistance exercise. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2014; 14 (1): 68-77.
 13. Ispirilidis I, Fatouros IG, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Michailidis I, Douroudos I et al. Time-course of changes in inflammatory and performance responses following a soccer game. *Clin J Sport Med*. 2008; 18 (5): 423-431.
 14. Coelho DB, Cabido CET, Ciminelli VAL et al. Comparison of different ways of expressing creatine kinase concentration of soccer players during a competitive season. *Motriz: Revista de Educacao Física*. 2016; 22 (3). doi: 10.1590/S1980-6574201600030006.
 15. Khaitin VY, Matveev SV, Grishin MY. The level of serum creatine phosphokinase as a criterion of recovery in professional soccer players during the competitive period. *Sports medicine: research and practice*. 2018; 8: 22-27.
 16. Peake J, Nosaka K, Suzuki K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exerc Immunol Rev*. 2005; 11: 64-85.
 17. Magal M, Dumke CL, Urbiztondo ZG, Cavill MJ, Triplett NT, Quindry JC et al. Relationship between serum creatine kinase activity following exercise-induced muscle damage and muscle fibre composition. *J Sports Sci*. 2010; 28 (3): 257-266.
 18. Baird MF, Graham SM, Baker JS, Bickerstaff GF. Creatine-kinase and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. *J Nutr Metab*. 2012; 2012: 960363.
 19. Lazarim FL, Antunes-Neto JM, da Silva FO, Nunes LA, Bassini-Cameron A, Cameron LC et al. The upper values of plasma creatine kinase of professional soccer players during the Brazilian National Championship. *J Sci Med Sport*. 2009; 12 (1): 85-90. doi: 10.1016/j.jsams.2007.10.004.
 20. Hader K, Rumpf MC, Hertzog M, Kilduff LP, Girard O, Silva JR. Monitoring the athlete match response: can external load variables predict post-match acute and residual fatigue in soccer? A systematic review with meta-analysis. *Sports Med Open*. 2019; 5 (1): 48.
 21. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med*. 2009; 67 (9): 272-283.
 22. Silva JR, Rumpf MC, Hertzog M, Castagna C, Farooq A, Girard O et al. Acute and residual soccer match-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2018; 48 (3): 539-583.
 23. Vassilis M. Reference intervals for serum creatine kinase in athletes. *Br J Sports Med*. 2007; 41 (10): 674-678. doi: 10.1136/bjism.2006.034041

Responsabilidades éticas: el estudio se realizó de acuerdo al Reglamento de la LGS en materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, la presente investigación se clasificó con riesgo mínimo. Todos los procedimientos se apegaron a las normas éticas, a la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como el código de Núremberg y normas internacionales. El estudio se aprobó por el Comité de Ética de la Universidad del Fútbol y Ciencias Aplicadas al Deporte.

Confidencialidad de los datos: los autores declaran que han seguido los protocolos sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: los autores declaran que en este estudio los datos fueron disociados de los pacientes, lo que impide su identificación.

Conflicto de intereses: el investigador principal y los participantes declararon no tener conflicto de intereses durante el desarrollo del estudio, ni con el equipo de fútbol, ni con la marca de los estudios químicos realizados.



ARTÍCULO ORIGINAL

Variaciones en la concentración de glucosa plasmática y salival en sujetos sanos

Variations in plasma and salivary glucose concentration in healthy subjects

Flores Maldonado Catalina E,* Ramírez Antonio David,‡
Valdez Caballero Patricia,‡ Gallardo Juan Manuel‡

Palabras clave: Saliva, plasma, proteínas, glucosa, glucosilación.

Keywords: Saliva, plasma, proteins, glucose, glycosylation.

* Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
‡ Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional «Siglo XXI», Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

Correspondencia:
Juan Manuel Gallardo
Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional «Siglo XXI»,

RESUMEN

Introducción: La saliva es un fluido compuesto de varios elementos, entre ellos la glucosa, y es posible que pueda ser utilizada para detectar cambios en ese y otros analitos, su uso como medio de diagnóstico tiene una tendencia en aumento. **Objetivo:** El propósito de este estudio fue comparar las concentraciones de proteínas, glucosa y los productos finales de la glucosilación (AGEs) en saliva y plasma entre mujeres y hombres jóvenes aparentemente sanos. **Material y métodos:** La muestras de saliva no estimulada y plasma se obtuvieron de 91 sujetos (46 mujeres y 45 hombres) en aparente buen estado de salud y tras un ayuno de ocho horas. Las concentraciones de proteínas, glucosa y AGEs en saliva y plasma se midieron mediante procedimientos estandarizados. **Resultados:** Encontramos que la velocidad del flujo salival no estimulado fue diferente entre ambos sexos ($p = 0.078$). No existen diferencias entre las proteínas ($p = 0.3173$), la glucosa ($p = 0.6636$) ni los AGEs ($p = 0.1082$). En cuanto a los valores plasmáticos no hay diferencias entre los sexos: proteínas ($p = 0.4718$), glucosa ($p = 0.3404$) ni de HbA1c ($p = 0.6871$); sin embargo, sí hay diferencia en los AGEs ($p = 0.0162$) que fue más elevado en mujeres. En cuanto a las diferencias entre saliva y plasma hallamos que las proteínas son 100 veces menores, la concentración de glucosa fue 5.6 veces menor, tanto en mujeres como en hombres, y la concentración de AGEs fue 5.6 veces menor en la saliva de mujeres y de 6.7 veces menor en la saliva de hombres. **Conclusiones:** Los resultados sugieren que las concentraciones de los analitos relacionados en el metabolismo de la glucosa en la saliva puede ser un buen método para evaluar de manera no invasiva tanto el diagnóstico como la progresión de los padecimientos metabólicos de los carbohidratos.

ABSTRACT

Introduction: Saliva is a fluid composed of several elements including glucose and it is possible that it can be used to detect changes in this and other analytes, its use as a means of diagnosis has an increasing trend. **Objective:** The purpose of this study was to compare the concentrations of proteins, glucose, and glycosylation end products (AGEs) in saliva and plasma in apparently healthy young men and women. **Material and methods:** Unstimulated saliva and plasma samples were obtained from 91 subjects (46 women and 45 men) in apparent good health and after an 8-hour fast. The concentrations of proteins, glucose, and AGEs in saliva and plasma were measured by standardized procedures. **Results:** We found that the unstimulated salivary flow velocity was different between both sexes ($p = 0.078$). There are no differences between proteins ($p = 0.3173$), glucose ($p = 0.6636$) or AGEs ($p = 0.1082$). Regarding plasma values, there are no differences between the sexes of the following: proteins ($p = 0.4718$), glucose ($p = 0.3404$) or HbA1c ($p = 0.6871$), however there is a difference in AGEs ($p = 0.0162$) which was higher in women. Regarding the differences between saliva and plasma, we found that the proteins are 100 times lower, the glucose concentration was 5.6 times lower, both in women and in men, and the AGEs concentration was 5.6 times lower in the saliva for women and 6.7 times less in saliva for men. **Conclusions:** The results suggested that the concentrations of related analytes in glucose metabolism in saliva might be a good method to non-invasively assess both the diagnosis and the progression of carbohydrate metabolic disorders.



Cítar como: Flores MCE, Ramírez AD, Valdez CP, Gallardo JM. Variaciones en la concentración de glucosa plasmática y salival en sujetos sanos. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (1): 11-17. <https://dx.doi.org/10.35366/101566>

Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.
Investigador asociado
55 5627-6900 ext. 21371
E-mail: jmgallardom@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8833-4651

Recibido: 19/08/2021
Aceptado: 06/09/2021

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica degenerativa que se caracteriza por el incremento de glucosa en sangre debido a la baja producción o alteración en la insulina secretadas por las células beta en el páncreas. La DM2 es padecida por alrededor de nueve millones de personas y fue la segunda causa de muerte a nivel nacional en 2018 con base en los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 publicada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).¹

La DM2 es la forma más frecuente de diabetes. La población mexicana tiene una prevalencia de alrededor de 12.1%, lo que significa un importante problema de salud pública.¹

La DM2 está representada por un aumento crónico del nivel de la glucosa sanguínea debido a la destrucción autoinmune de las células beta (β) pancreáticas o a la resistencia a la insulina.² La acción deficiente de la insulina sobre los tejidos diana, principalmente fibras musculares estriadas, tejido adiposo e hígado, constituye la base de las alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.³

La DM2 puede provocar complicaciones vasculares, afectando principalmente a corazón, riñones, ojos, nervios⁴ y cavidad oral.⁵ También se ha asociado con el deterioro de la función de las glándulas salivales que desencadenan en consecuencia la alteración de la homeostasis de la salud bucal y generan enfermedades orales.⁶ Los diabéticos son propensos a la caries, la gingivitis y la xerostomía.⁷

La saliva es una de las secreciones exocrinas más importantes y juega un papel importante en las funciones bucales y digestivas. No sólo contribuye al habla, masticación y deglución, sino también podría ser una herramienta útil de muestreo sistémico para el diagnóstico y la investigación médica. Puede recolectarse fácilmente mediante métodos no invasivos, lo que la hace un buen medio de diagnóstico.^{8,9}

Los productos finales de la glucosilación (AGEs, *advanced glycation end products*) son los productos finales del procesamiento químico de las proteínas llamado reacción de Maillard. Aquí el grupo carbonilo de los carbohidratos

reacciona de forma no enzimática con los grupos amino primarios de las proteínas.^{10,11} Esta reacción de glucosilación implica que una molécula de glucosa (o cualquier otro carbohidrato) se una temprana y químicamente reversible con las proteínas, lo que conduce a las denominadas bases de Schiff y aductos de Amadori, un claro ejemplo de ello es la hemoglobina glucosilada (HbA1C).¹² En la década de los 80, los investigadores comenzaron a reconocer la importancia de los complejos procesos de Maillard en etapa tardía como mediadores de las complicaciones de la diabetes y el envejecimiento.¹³ Posteriormente, las proteínas que llevan el producto Amadori se han denominado proteínas glucosiladas (que en términos generales son indistinguibles de las proteínas glucosiladas enzimáticamente), aunque al proceso de formación del producto Amadori se le denomina glicación. Los pigmentos complejos de etapa posterior y los enlaces cruzados formados a partir de la proteína glicada durante la reacción de Maillard *in vivo* se conocen como AGEs.¹⁴

El propósito de este estudio fue indagar las concentraciones de glucosa y los AGEs, así como la evaluación de otros parámetros físico-químicos relacionados con la saliva en mujeres y hombres jóvenes aparentemente sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, comparativo, analítico, en una población de sujetos jóvenes (rango de 18 a 27 años) aparentemente sanos.

Los participantes estaban exentos de cualquier tipo de enfermedad infecciosa o metabólica aguda o crónica, sin neoplasias, ni alergias. No se incluyeron a mujeres embarazadas o en etapa de lactancia, ni a fumadores o que consumieran drogas de abuso ni suplementos alimenticios.

Sólo participaron los pacientes que firmaron la carta de consentimiento informado, realizada de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud y con la normativa del IMSS en la materia, y en concordancia con la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. Este proyecto fue aprobado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS (R-2015-3601-73).

Recolección de la muestra de saliva

Las muestras de saliva se recolectaron por la mañana de 8:00 a 10:00. Se pidió a los participantes que no se cepillaran los dientes antes del muestreo. Se les solicitó un ayuno de al menos ocho horas continuas y que no bebieran ningún tipo de líquido al menos 90 minutos antes de la recolección. Los sujetos fueron sentados en sillas normales y se les pidió que inclinaran su cabeza ligeramente hacia el frente y abajo; posteriormente, se les pidió que arrojaran lentamente saliva no estimulada en un tubo de 15 mL y en un embudo de material plástico durante exactamente cinco minutos.^{15,16} Las muestras fueron trasladadas al laboratorio a temperatura de entre 2-8 °C, donde fueron centrifugadas a 12,000 g por 10 minutos a 4 °C. El sobrenadante obtenido se almacenó en un congelador a -80 °C.

Obtención de la muestra sanguínea

Al finalizar el periodo de recolección de la muestra de saliva, se les tomó una muestra de sangre de una vena del antebrazo en condiciones de asepsia y antisepsia. Para ello se utilizó un tubo de 4 mL con anticoagulante K2EDTA. La muestra sanguínea fue centrifugada a 3,000 rpm por 10 minutos a 4 °C. El plasma se recuperó y almacenó en un congelador a -80 °C.

Procedimientos bioquímicos

Medición de la concentración de glucosa en saliva y plasma. La concentración salival de D-glucosa se determinó mediante el método de glucosa oxidasas (método GOD-POD, Spinreact, Barcelona, España) modificado

para su lectura en una placa de 96 pozos (Costar). En resumen: se mezclaron 50 µL de saliva centrifugada con 150 µL de los reactivos del juego diagnóstico y se registró la absorbancia. El ensayo se realizó simultáneamente con estándares de glucosa (concentración final comprendida entre 25 y 250 mg/dL). Los resultados se calcularon como mg de glucosa/mL. El coeficiente de variación, respectivamente, fue de $3.3 \pm 0.4\%$ ($n = 25$) y $5.4 \pm 0.6\%$ ($n = 25$) para los estándares de D-glucosa y las muestras de saliva o plasma. La curva estándar de glucosa entre 25 y 250 mg/dL es lineal con un coeficiente de correlación de 0.997.

Medición de la proteína total. La medición de las proteínas tanto en la saliva como en el plasma se basó en el método de Bradford,¹⁷ utilizando el azul de Coomassie G-250 (Amresco, Solon, OH., USA) como colorante. Para la curva de calibración se utilizó albúmina bovina fracción V (BSA) como estándar. La curva estándar de glucosa entre 5 y 100 mg/dL es lineal con un coeficiente de correlación de 0.998.

Medición de los productos glucosilados. Los AGEs se evaluaron utilizando un ensayo espectrofluorimétrico como lo describe Kalousova y su equipo.¹⁸ Tanto la saliva como el plasma de los participantes se diluyeron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) con un factor de 50. Se registró la intensidad de la fluorescencia a una excitación de 350 nm y una emisión de 440 nm y se expresó como porcentaje de emisión fluorescente. El coeficiente de variación intraensayo fue de 5.1% y el interensayo fue de 7.9%.

Medición de la HbA1c. La HbA1c se analizó con el equipo portátil A1C Now+ (Bayer) por el método de inmunoensayo, basado en la exposición de la sangre a anticuerpos anti-HbA1C marcados con látex azul. Los resultados se expresan en porcentajes.

Tabla 1: Características clínicas de los participantes.

Parámetro	Mujeres (N = 46)	Hombres (N = 45)	p
Edad (años)	20.64 ± 3.99	20.20 ± 2.85	0.5473
Talla (cm)	159.82 ± 5.79	169.18 ± 5.72	< 0.0001
Peso (kg)	62.93 ± 10.85	71.80 ± 15.90	0.0025
Circ. Cintura (cm)	81.04 ± 10.45	86.33 ± 12.63	0.0320
IMC (kg/m ²)	24.58 ± 3.67	25.01 ± 5.03	0.6419
Circ. Cintura/talla	0.393 ± 0.062	0.424 ± 0.089	0.0259
PAS (mmHg)	103.20 ± 11.23	116.15 ± 12.20	< 0.0001
PAD (mmHg)	66.80 ± 8.62	72.35 ± 8.56	0.0027

PAS = presión arterial sistólica, PAD = presión arterial diastólica.

Tabla 2: Mediciones bioquímicas en saliva de mujeres y hombres jóvenes.

Parámetro	Mujeres (N = 46)	Hombres (N = 45)	p
Flujo salival (mL/min)	0.295 ± 0.156	0.405 ± 0.194	0.0037
Proteína total (mg/dL)	7.4 ± 2.9	8.1 ± 3.7	0.3173
Glucosa (mg/dL)	10.37 ± 2.09	10.59 ± 2.82	0.6636
AGEs (UAF)	0.604 ± 0.277	0.501 ± 0.327	0.1082

AGEs = productos finales de la glucosilación, UAF = unidades arbitrarias de fluorescencia.

Tabla 3: Mediciones bioquímicas en plasma de mujeres y hombres jóvenes.

Parámetro	Mujeres (N = 46)	Hombres (N = 45)	p
Proteína total (g/dL)	7.87 ± 0.96	8.02 ± 1.02	0.4718
Glucosa (mg/dL)	68.73 ± 7.32	70.39 ± 9.12	0.3404
AGEs (UAF)	4.1 ± 0.84	3.7 ± 0.71	0.0162
HbA1c (%)	3.8 ± 1.19	3.7 ± 1.17	0.6871

AGEs = productos finales de la glucosilación, UAF = unidades arbitrarias de fluorescencia, HbA1c = hemoglobina glucosilada.

Análisis estadístico

Se presenta un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión, así como uno inferencial en el que inicialmente se analizaron los valores obtenidos para determinar su normalidad con la prueba de D'Agostino y Pearson, y se llevaron a cabo pruebas paramétricas (t de Student), o no paramétricas (U de Mann-Whitney) para comparar entre dos grupos. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Estudiamos a 91 participantes divididos en dos grupos: mujeres (n = 46) con edad promedio de 20.6 años y hombres (n = 45) con edad promedio de 20.20 años. Todos ellos sin hábito tabáquico y en aparente buen estado de salud, cuyos datos clínicos se muestran en la *Tabla 1*.

En la *Tabla 2* se muestran los cambios que se encontraron en la saliva donde existe un mayor flujo salival, en los hombres versus mujeres ($p = 0.0037$), pero sin cambios en la proteína total, la glucosa y los AGEs.

Cuando se compararon los valores plasmáticos (*Tabla 3*), encontramos que los AGEs están más elevados en las mujeres que en los hombres ($p = 0.0162$), pero sin cambios en la proteína total, glucosa y hemoglobina glucosilada.

La concentración de proteínas fue de 100 veces menor en la saliva versus el plasma.

Las diferencias en la concentración de glucosa entre la saliva y el plasma fue 5.6 veces menor, tanto en mujeres como en hombres (*Figura 1*).

Las diferencias entre la concentración de los AGEs en plasma y saliva fue de 5.6 veces menor en la saliva para mujeres y de 6.7 veces menor en la saliva para hombres (*Figura 2*).

DISCUSIÓN

Las funciones de la saliva incluyen lubricación, protección antimicrobiana, conservación de la integridad de la mucosa y digestión. Diversos autores han estudiado los cambios bioquímicos en la saliva de los pacientes diabéticos; existen muchas publicaciones acerca de la bioquímica salivar en los que se han descrito cambios en la concentración de glucosa, proteínas totales, lisozima, peroxidasas, amilasa, inmunoglobulina A, electrolitos y pH; sin embargo, los resultados difieren de un estudio a otro. Es posible que eso se deba a los métodos como se han medido los analitos, al diseño del estudio y a la diversidad de los criterios de selección de los participantes.¹⁹⁻²³ No obstante, son pocos los estudios en los que se estudia la saliva de sujetos sanos y su dimorfismo sexual.

El flujo salival fue notablemente mayor en hombres que en mujeres, pero cuando comparamos los promedios que encontramos para el flujo salival no estimula-

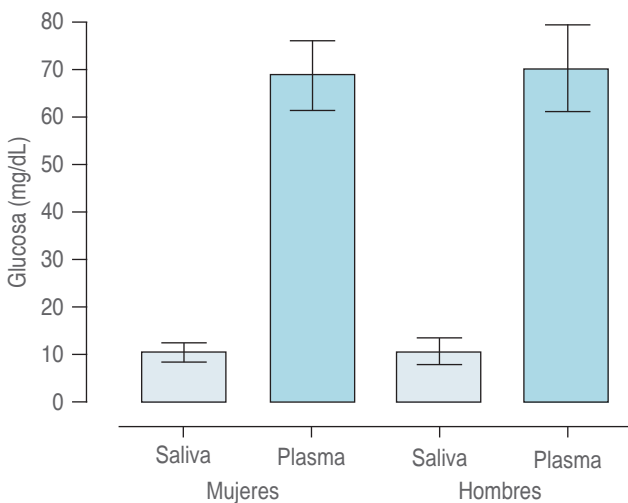


Figura 1: Cambios en la concentración de glucosa entre la saliva y el plasma de mujeres y hombres.

do, éstos fueron menores a los informados por Inoue y colaboradores.²⁴

En cuanto a la concentración de proteínas totales, no hubo diferencias entre mujeres y hombres en contraparte a lo publicado por Banderas y su grupo,²⁵ quienes aseguran que la concentración de proteína es mayor en los hombres.

Por otro lado, la concentración de proteína entre ambos sexos no difiere mucho, ya sea de la saliva o del plasma; sin embargo, cuando se comparan las concentraciones de las proteínas totales entre la saliva y el plasma la diferencia es enorme, poco más de 100 veces la diferencia entre ellos, siendo mucho mayor en el plasma. Esto se debe a que prácticamente 99% de la composición bioquímica de la saliva es agua.

Un número reducido de estudios han evaluado los niveles de glucosa salival en pacientes sanos.²⁶⁻²⁹ En el caso de la diabetes la literatura es más abundante, estudiando los niveles de glucosa salival y/o estableciendo comparaciones entre los niveles de glucosa en sangre y saliva, ya sea de manera aislada o respecto a un grupo control.^{20,30-33}

En este trabajo encontramos que la glucosa, tanto salival como plasmática, no presenta cambios sustanciales entre ambos sexos; sin embargo, cuando se comparan los valores plasmáticos y los salivales existe una gran diferencia entre ambos fluidos, siendo casi seis veces menor el contenido de glucosa en la saliva.

Los carbohidratos como la glucosa reaccionan de forma no enzimática con los grupos amino libres de las proteínas y pasan de los aductos reversibles de la base de

Schiff a los productos Amadori que son más estables. Algunos productos de Amadori se convierten en productos finales de glucosilación (AGEs) a través de una serie de reordenamientos químicos, deshidratación y reacciones de fragmentación.³⁴ Además de la formación endógena, los AGEs también pueden derivarse de fuentes exógenas como el tabaquismo y los alimentos.^{35,36} Los AGEs sirven como biomarcadores generales del estrés oxidativo y pueden ser medidos mediante análisis fluorométrico, ELISA o Western blot.

Por otro lado, se piensa que la glucosilación de proteínas desempeña un papel importante en las funciones protectoras salivales. Se han reportado las caracterizaciones de 45 proteínas salivales y 303 plasmáticas que son glucosiladas, ya sea no enzimática como enzimáticamente,^{37,38} y es muy posible que estas cifras sean mayores en ambos líquidos biológicos.

Los AGEs son un grupo heterogéneo de restos de carbohidratos unidos a proteínas y se caracterizan por pardeamiento, fluorescencia y reticulación. Su determinación se basa en la detección de la fluorescencia específica de los AGEs a una excitación de 370 nm y una emisión de 440 nm.³⁹ También se han aplicado otros métodos como ELISA, anticuerpos policlonales, HPLC o inmunohistoquímica para determinar AGEs específicos.⁴⁰ Otras proteínas glucosiladas no enzimáticamente se pueden medir a través del ensayo de fructosamina.^{41,42}

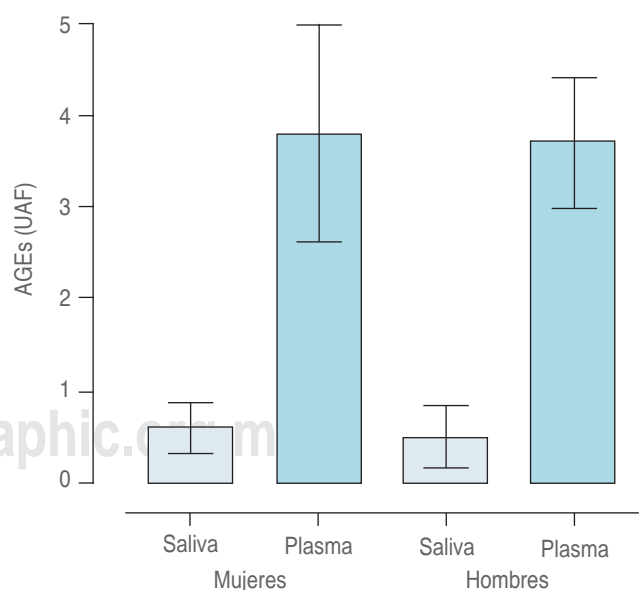


Figura 2: Cambios en la concentración de AGEs en saliva y plasma de mujeres y hombres.

A la luz de los resultados obtenidos podemos inferir que existen diferencias químicas muy grandes entre la saliva y el plasma, lo que ha sido demostrado en una enorme cantidad de trabajos experimentales en saliva humana. A pesar de esas diferencias, los resultados sugieren que la concentración de la glucosa en la saliva pudiera ser un buen método para evaluar de manera no invasiva (debido a la facilidad y sencillez de su obtención) y a que ésta, tanto en el plasma como en la saliva, no presenta diferencias significativas entre las medidas para hombres y mujeres.

Diversos investigadores concuerdan en que es viable la utilización de la saliva como auxiliar de diagnóstico, tanto para enfermedades sistémicas como bucales. Se ha demostrado que existen procedimientos bioquímicos por los cuales es posible la identificación de algunas patologías, monitoreo de fármacos y drogas de abuso, algunos de estos son accesibles y de fácil realización, mientras que otros requieren de métodos más complicados para su estudio.

En lo que se refiere a términos de sensibilidad y especificidad, aún no se han establecido métodos ni protocolos que se empleen ciento por ciento exactos en distintas pruebas para el diagnóstico y la prevención de la mayoría de las enfermedades, aun así, en el diagnóstico utilizando la saliva, la baja concentración de sus componentes ya no es un problema y, por lo tanto, la saliva no sólo puede ser una herramienta diagnóstica, sino que puede ser una forma fácil de monitorizar la salud y tener un alto potencial para revolucionar el futuro en la medicina de laboratorio.

REFERENCIAS

1. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2018).
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009; 32: S62-S67.
3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160-3167.
4. Milosevic D, Lukic-Panin V. Relationship between hematological parameters and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. *J Med Biochem*. 2019; 38: 164.
5. Loe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993; 16: 329.
6. Shirzaiy M, Heidari F, Dalirsani Z, Dehghan J. Estimation of salivary sodium, potassium, calcium, phosphorus and urea in type II diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2015; 9: 332.
7. Mohamed HG, Idris SB, Ahmed MF, Boe OE, Mustafa K, Ibrahim SO. Association between oral health status and type 2 diabetes mellitus among Sudanese adults: A matched case-control study. *PLoS One*. 2013; 8: 1-9.
8. Barriga AC, Hernández SEA. Utilidad de las muestras de saliva en el diagnóstico por el laboratorio. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2016; 63: 13-18.
9. Gallardo JM. Xerostomía: etiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008; 46: 109-116.
10. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1988; 318: 1315-1321.
11. Unoki H, Yamagishi S. Advanced glycation end products and insulin resistance. *Curr Pharm Design*. 2008; 14: 987-989.
12. Brownlee M. Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications. *Annu Rev Med*, 1991; 42: 159-166.
13. Monnier VM, Stevens VJ, Cerami A. Maillard reactions involving proteins and carbohydrates in vivo: relevance to diabetes mellitus and aging. *Prog Food Nutr Sci*. 1981; 5: 315-327.
14. Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol*. 1992; 23: 1-34.
15. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann NY Acad Sci*. 1993; 694: 72-77.
16. Elishoov H, Wolff A, Kravel LS, Shiperman A, Gorsky M. Association between season and temperature and unstimulated parotid and submandibular/sublingual secretion rates. *Arch Oral Biol*. 2008; 53: 75-78.
17. Bradford MM. A rapid sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye-binding. *Anal Biochem*. 1976; 72: 248-254.
18. Kalousova M, Skrha J, Zima T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiological Research*. 2002; 51: 597-604.
19. Forbat L, Collins R, Maskell G, Sonksen P. Glucose concentrations in parotid fluid and venous blood of patients attending a diabetic clinic. *J R Soc Med*. 1981; 74: 725-728.
20. Reuterving CO, Reuterving G, Hagg E, Ericson T. Salivary flow rate and salivary glucose concentration in patients with diabetes mellitus influence of severity of diabetes. *Diab Metab*. 1987; 13: 457-462.
21. Ben-Aryeh H, Cohen M, Kanter Y, Szargel R, Laufer D. Salivary composition in diabetic patients. *J Diabet Complications*. 1988; 2: 96-99.
22. Ben-Aryeh H, Serouya R, Kanter Y, Szargel R, Laufer D. Oral health and salivary composition in diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 1993; 7: 57-62.
23. Dodds MW, Dodds AP. Effects of glycemic control on saliva flow rates and protein composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997; 83: 465-470.
24. Inoue H, Ono K, Masuda W, Morimoto Y, Tanaka T, Yokota M et al. Gender difference in unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland sizes. *Arch Oral Biol*. 2006; 51: 1055-1060.
25. Banderas-Tarabay JA, González-Begné M, Sánchez-Garduño M, Millán-Cortéz E, López-Rodríguez A, Vilchis-Velázquez A. Flujo y concentración de proteínas en saliva total humana. *Salud Publica Mex*. 1997; 39: 433-441.
26. Borg A, Birkhed D. Secretion of glucose in human parotid saliva after carbohydrate intake. *Scand J Dent Res*. 1988; 96: 551-556.
27. Akanji AO, Ezenwaka C, Adejuwon CA, Osotimihin BO. Plasma and salivary concentrations of glucose and cortisol during insulin-induced hypoglycaemic stress in healthy Nigerians. *Afr J Med Med Sci*. 1990; 19: 265-269.
28. Agha-Hosseini F, Dizgah IM, Amirkhani S. The composition of unstimulated whole saliva of healthy dental students. *J Contemp Dent Pract*. 2006; 7: 104-111.
29. Soares MS, Batista-Filho MM, Pimentel MJ, Passos IA, Chimenos-Küstner E. Determination of salivary glucose in healthy adults. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14: e510-e513.
30. Carda C, Mosquera-Lloreda N, Salom L, Gomez de Ferraris ME, Peydró A. Structural and functional salivary disorders in type

- 2 diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11: 309-314.
31. Panchbhai AS, Degwekar SS, Bhowte RR. Estimation of salivary glucose, salivary amylase, salivary total protein and salivary flow rate in diabetics in India. *J Oral Sci*. 2010; 52: 359-368.
32. Vasconcelos AC, Soares MS, Almeida PC, Soares TC. Comparative study of the concentration of salivary and blood glucose in type 2 diabetic patients. *J Oral Sci*. 2010; 52: 293-298.
33. Jurysta C, Bulur N, Oguzhan B, Satman I, Yilmaz TM, Malaisse WJ et al. Salivary glucose concentration and excretion in normal and diabetic subjects. *J Biomed Biotechnol*. 2009; 2009: 430426.
34. Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete Santos A, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol*. 2014; 2: 411-429.
35. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001; 44: 129-146.
36. Nass N, Bartling B, Navarrete Santos A, Scheubel RJ, Borgermann J, Silber RE et al. Advanced glycation end products, diabetes and ageing. *Z Gerontol. Geriatr*. 2007; 40: 349-356.
37. Liu T, Qian WJ, Gritsenko MA, Camp DG 2nd, Monroe ME, Moore RJ et al. Human plasma N-glycoproteome analysis by immunoaffinity subtraction, hydrazide chemistry, and mass spectrometry. *J Proteome Res*. 2005; 4: 2070-2080.
38. Ramachandran P, Boonthung P, Xie Y, Sondej M, Wong DT, Loo JA. Identification of N-linked glycoproteins in human saliva by glycoprotein capture and mass spectrometry. *J Proteome Res*. 2006; 5: 1493-1503.
39. Münch G, Keis R, Wessels A, Riederer P, Bahner U, Heidland A, et al. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997; 35: 669-677.
40. Schmitt A, Schmitt J, Münch G, Gasic-Milencovic J. Characterization of advanced glycation end products for biochemical studies: side chain modifications and fluorescence characteristics. *Anal Biochem*. 2005; 338: 201-215.
41. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clin Chem*. 1987; 33: 2153-2163.
42. San-Gil F, Schier GM, Moses RG, Gan IE. Improved estimation of fructosamine, as a measure of glycated serum protein, with the Technicon RA-1000 analyzer. *Clin Chem*. 1985; 31: 2005-2006.

Financiamiento: Este trabajo fue apoyado en parte por el Fondo de Investigación en Salud No. FIS/IMSS/PROT/G17/1664 del Instituto Mexicano del Seguro Social otorgado a Juan Manuel Gallardo.

DRA, recibió una beca para estudios de maestría del CONACYT.

Conflicto de intereses: No hay conflicto de intereses.

Aprobación de ética: Este estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Lepra. Enfermedad milenaria aún vigente

Leprosy. A millenary disease still in force

Barba Evia José Roberto*

Palabras clave:

Lepra, *Mycobacterium leprae*.

Keywords:

Leprosy, *Mycobacterium leprae*.

RESUMEN

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa, la cual es endémica en países que se encuentran en vías de desarrollo dentro de los que se incluye México. A pesar de tratarse de un milenario padecimiento, hoy en día sigue vigente debido al número de casos nuevos reportados cada año, por lo que es importante el diagnóstico precoz tanto de los afectados como de sus contactos y convivientes, con el objetivo de proporcionar el tratamiento de manera oportuna y con ello prevenir las discapacidades y la estigmatización social de estos enfermos.

ABSTRACT

Leprosy is an infectious contagious disease, which is endemic in developing countries, including México. Despite being a millenary disease, today it is still in force due to the number of new cases reported each year, so it is important to get an early diagnosis of both individual cases and their contacts and family, in order to provide timely treatment and thereby prevent disabilities and social stigmatization of these patients.

* Coordinador clínico de turno de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Responsable sanitario del Banco de Sangre del Instituto Médico Panamericano, S.A. de C.V.

Correspondencia:

José Roberto Barba Evia

Calle 37 A Núm. 318 entre 24 y 26, Fracc. Monte Albán, 97114, Mérida, Yucatán, México.

E-mail: dr_barba@hotmail.com

Recibido: 04/04/2021

Aceptado: 16/08/2021



INTRODUCCIÓN

La lepra, o enfermedad de Hansen, puede definirse como una micobacteriosis clasificada dentro de los padecimientos granulomatosos crónicos que afectan fundamentalmente a la piel y al sistema nervioso periférico. Es causada por el bacilo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) también denominado bacilo de Hansen en honor a su descubridor. Las manifestaciones clínicas e histológicas de este mal dependerán de la capacidad inmunológica del paciente en el momento de adquirir la infección, o durante el desarrollo de la evolución natural de la misma, mientras que su cronicidad se debe a dos factores: el primero se refiere al tiempo de multiplicación; como ocurre con otras micobacterias, es un proceso de fisión binaria que requiere de 12 a 14 días, siendo el más largo reportado en cualquier bacteria, y el segundo se refiere al largo periodo de incubación, ya que se ha demostrado que el bacilo puede permanecer hasta 45 días en

el medio ambiente bajo condiciones óptimas de temperatura y humedad.¹⁻⁵

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la lepra una de las enfermedades tropicales desatendidas, cuya característica común es que afecta mayoritariamente a aquellos países más desfavorecidos económicamente en los cuales predomina gente con «necesidades básicas insatisfechas», es decir, en pobreza extrema, por lo que está extendida en naciones en vías de desarrollo de Asia, África y Latinoamérica, en tanto que en estados desarrollados es considerada una afección de baja prevalencia. En la actualidad, la implementación de la multiterapia ha demostrado lograr una disminución importante en el número de casos en regiones donde es considerada endémica, sin embargo, la existencia de infecciones nuevas es indicativa de que todavía existe la transmisión de esta enfermedad.^{1,6}

ETIOLOGÍA

Como ya se mencionó, el agente causal es *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen),

Citar como: Barba EJR. Lepra. Enfermedad milenaria aún vigente. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (1): 18-33. <https://dx.doi.org/10.35366/101567>

el cual taxonómicamente se clasifica en el orden Actinomycetales, familia Mycobacteriaceae, género *Mycobacterium*. Se trata de un bacilo ácido-alcohol-resistente (BAAR), grampositivo, no formador de esporas, el cual presenta forma de bastoncillo (recto o ligeramente curvo con lados paralelos y extremos redondeados), de 1 a 8 μm de longitud y de 0.2 a 0.5 μm de diámetro. Debido a que se trata de un microorganismo intracelular obligado, presenta tropismo hacia células del sistema reticuloendotelial (histiocitos o macrófagos tisulares) donde se agrega para formar conjuntos bacilares intracelulares agrupados de manera paralela unos a los otros, formando las denominadas globias. También presenta preferencia por las células del sistema nervioso periférico, con predilección por las células de Schwann tanto mielinizadas como no mielinizadas, adonde se une al dominio G de la cadena $\alpha 2$ de la laminina 2, componente exclusivo de la lámina basal de los nervios periféricos. Hasta la fecha, no ha sido posible cultivar este bacilo in vitro lo mismo en medios artificiales como tisulares, pero puede reproducirse a gran escala en el cojinete plantar de algunos animales como el armadillo de nueve bandas, el chimpancé y el ratón, lo que ha facilitado la realización de estudios inmunológicos, genéticos y de tratamiento. La primera secuencia del genoma (1,600 genes) fue completada en el año 2001, lo que reveló que está constituido por 3,268,203 pares de bases que lo convierte en la micobacteria más pequeña del género. La mitad de este pequeño genoma contiene 1,167 genes que codifican proteínas, mientras que el resto consta de 438 pseudogenes y regiones no codificantes (Figura 1).^{4,7-9}

Su estructura molecular le proporciona a esta micobacteria su capacidad patógena, principalmente la pared celular y la cápsula. Su membrana celular se encuentra constituida por dos capas: una interna que es una cobertura electrodensa y una externa electrotransparente, al tiempo que la cápsula se encuentra formada por una gran cantidad de lípidos, siendo los dos más importantes el dimicerosato de tiocerol y el glucolípido fenólico I, el segundo se constituye como el factor de virulencia mejor caracterizado y es blanco de una intensa respuesta humoral mediada por anticuerpos tipo IgM, esto debido a que se comporta como un antígeno de superficie específico de especie. El lipoarabinomano es otro componente importante de la pared celular y se integra como un antígeno para el macrófago. Una vez que el bacilo penetra en la célula, presenta una replicación lenta hasta que en algún momento los linfocitos T reconocen la presencia de los antígenos de la micobacteria, iniciando la reacción inflamatoria crónica. Esta micobacteria presenta predisposición por alojarse en sitios fríos del cuerpo (temperatura

entre 27 y 30 °C), como son: piel, lóbulos auriculares, mucosa nasal, pómulos, zonas acrales, glúteos, polo anterior del ojo y nervios periféricos superficiales.^{2,4,5,7,8,10}

HISTORIA

La palabra *lepra* proviene del vocablo griego λέπρα que significa «escama» y del verbo λέπειν que significa «pelar», traducción de la palabra hebrea *tsarath* (*tzara'at*) o *zaarath*, la cual seguramente fue utilizada para denominar diversas afecciones distintas a la lepra.^{3,11}

El origen exacto de este padecimiento se desconoce, sin embargo, los registros más antiguos sobre lepra están consignados en los llamados Papiros de Berlín 3038, que datan de la época de Ramsés II del Imperio Medio de Egipto (2160-1700 a.C.) y que fueron descubiertos a principios del siglo XIX en la necrópolis de Menfis, Saqqara. Por otra parte, evidencia basada en estudios paleopatológicos de restos óseos, con una antigüedad aproximada de 3,000 a 2,000 años a.C., en los cuales se observaron cambios esqueléticos relacionados con los producidos por la lepra en cavidades bucales y nasales, así como en extremidades, han permitido a los investigadores rastrear casos de lepra en la antigua China, Egipto e India. Este mal también se menciona en los principales libros religiosos como la Biblia, en el Antiguo Testamento (1850 a.C.), específicamente en el libro de Job (2,7:8), en el cual se relata cómo el mismo Job contrajo la enfermedad, o en el Libro de los Números (13,1) así como en el libro sagrado de la India *Susrutha Samhita* (600 a.C.), en el que se designa con el nombre de *Kushtha* a una forma de lepra identificable con la forma lepromatosa, y con el nombre de *Ratvakta* para otra forma que podría corresponder a las formas neurales. Sin embargo, a pesar de estos antecedentes, no se puede concluir con certeza si lo que antiguamente se denominaba «lepra» realmente era la aflicción que hoy conocemos como tal,

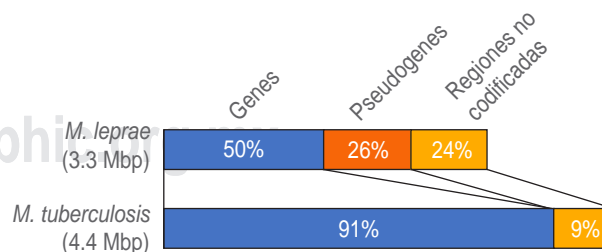


Figura 1: Comparación del porcentaje de genes funcionales, pseudogenes y regiones no codificadas del *M. leprae* y *M. tuberculosis*. Sólo la mitad del genoma del *M. leprae* contiene genes funcionales. Tomado y modificado de: Suzuki K et al.⁸

o si se trataba de otras dermatosis con manifestaciones clínicas aparatosas, como pénfigo, psoriasis o dermatitis atópica extensa. Diversos investigadores estiman que este padecimiento inicialmente se originó en África Oriental o el Cercano Oriente, y luego se extendió a otras partes del mundo como resultado de las migraciones. Otros consideran que inició en la India, de donde se expandió hacia el oeste a través de Egipto y hacia el este a través de China hasta llegar a Japón. Posteriormente fue introducida a Europa por las tropas de Alejandro Magno entre los años 327 y 326 a.C. después de regresar de las campañas de la India (Pella 356 a.C. y Babilonia 323 a.C.), mientras que, en las últimas cinco centurias, los norteafricanos la introdujeron en África Occidental, al tiempo que en el continente americano fue introducida por los conquistadores europeos.^{3,11-16}

Debido tanto a los cambios óseos severos producidos por la reacción inflamatoria, como por el aspecto físico de los enfermos, aquejados por la presencia de manchas, tubérculos y lepromas, característica de los llamados «rostros de leproso» (facies leprosa), llevó a que la enfermedad se le denominara leonina por el aspecto de cara de león, pero como la infección igualmente produce hipertrofia de las capas dérmicas y subdérmicas, semejante a la piel de un elefante, también se le llamó elefantiasis. Por la gravedad de las manifestaciones de la condición, en los primeros tiempos de la historia se explicó ésta como consecuencia de un terrible castigo de Dios al mal y al pecado, esto llevó a considerar a los leproso como personas «impuras», a quienes se les prohibía la entrada a las ciudades, por lo que el pueblo judío, como una medida preventiva adoptó el aislamiento y retiro de la sociedad a los enfermos, con lo que se permite suponer que la consideraban como una dolencia de tipo contagioso, siendo esta una de las primeras medidas de salud pública que persistió hasta mediados del siglo XX.^{3,12-14}

En Grecia, a principios del siglo III a.C., Straton, discípulo del médico Erasístrato (300-250 a.C.), describió con precisión una lepra de baja resistencia, a la que llamó elefantiasis. La palabra «graecorum» se añadió más tarde para diferenciarla de la elefantiasis arabum (conocida como *filariasis bancroftian*).¹⁷

Hipócrates (430-360 a.C.) citó la lepra en su escrito sobre aforismos, en donde comienza a diferenciarla de otros padecimientos cutáneos, y es en esta época que a este mal se le denominaba por igual leontiasis o lepra leonina.^{11,12}

Lucrecio (siglo I a.C.) escribió el «*De rerum natura*» (De la naturaleza), en el que se incluían alusiones a temas médicos. De la lepra dijo: «*Es una enfermedad la elefancia que nace hacia las márgenes del Nilo, no en otra parte, en medio del Egipto*». ¹¹



Figura 2: Jesús curando leproso 1864.

Tomado de: <https://i.pinimg.com/564x/ce/ec/0a/ceec0a095ef3f4615f4313ec402d8125.jpg>

Posteriormente, Cristo fue protagonista de importantes alusiones a la lepra referidas en el Nuevo Testamento, como la parábola en la que cura a diez leproso (Lucas 17:11-19) (Figura 2).¹¹

La medicina después de Cristo genera documentos que se refieren a la lepra y la describen de múltiples formas. Algunas descripciones médicas confiables fueron escritas por médicos formados en Alejandría, así como por eruditos como el médico griego Areteo de Capadocia (siglo II al III d.C.), quien le cambió el nombre a la lepra por el de elefantiasis; además de que denominó tubérculos a los elementos cutáneos prominentes que aparecían en este padecimiento; dichas lesiones aún conservan este nombre.^{11,17}

Durante el reinado de Constantino, a principios del siglo IV en Roma, se fundó el primer hospital para leproso.¹⁷

En el siglo VI, el Rey Rotárico Pepino El Breve y Carlomagno, emiten una ley lombarda la cual consideraba a los leproso «muertos-vivos», por lo que, cuando eran diagnosticados perdían todos sus bienes, obligándolos a acogerse únicamente a la caridad humana, mientras que civilmente se consideraban muertos, por lo que no podían

heredar, testar, comprar o vender, ni servir como testigos por la posibilidad de que contagiaran a los sanos.^{11,12}

Se crean leproserías en el año 583, en la asamblea de obispos en el Concilio de Lyon, por lo que los enfermos vivían aislados del resto de la sociedad y sólo recibían diariamente alimento y cuidados con poca frecuencia.^{12,14}

En el año 1120 se funda la Orden de San Lázaro en Jerusalén para el cuidado de las personas con lepra. En esta época se consideraban contagiosas, además de la lepra, otras siete enfermedades: peste bubónica, tuberculosis, epilepsia, sarna, erisipela, ántrax y tracoma.^{3,12}

En 1179, el Concilio de Letrán estableció que la lepra no era motivo para aislar al enfermo de sus familiares.³

En 1321, el Rey de Francia Felipe V reprimió el complot organizado por leprosos para conseguir el retorno a una vida normal, por lo que ordenó que fueran capturados y asesinados.¹²

Guy de Chauliac (1300-1367) compuso el tratado de cirugía denominado «*Chirurgia magna*», en el que hace observaciones clínicas muy atinadas sobre los leprosos, insistiendo en su carácter contagioso sobre todo durante las relaciones sexuales.¹²

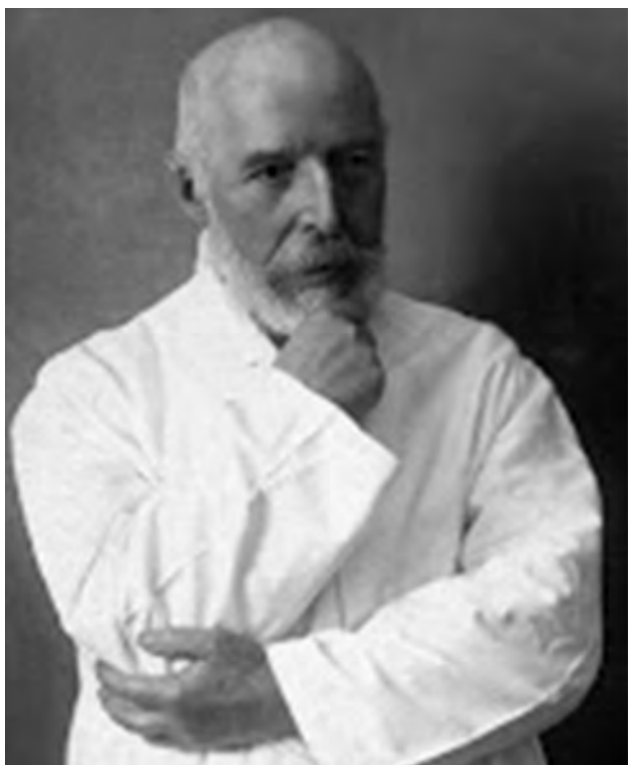


Figura 3: Gerhardt Armauer Hansen (1841-1912).
Tomado de: <http://leprosyinfo.blogspot.com/2011/11/interesting-facts.html>

En 1854, Frederic John Muat publica en el *Indian Annals of Medical Science* el uso de aceite de chaulmoogra en el tratamiento de la lepra.¹⁸

En 1873 se inicia el periodo científico de esta enfermedad, cuando el médico noruego Gerhardt Henrik Armauer Hansen (*Figura 3*) descubre el bacilo causante de la lepra. Roberto Koch, en 1879, mejoró los métodos de coloración, encontrando una gran cantidad de cuerpos en forma de bastoncitos en células de tejido leproso, mientras que el bacteriólogo alemán Albert Neisser demostró de manera convincente la presencia de bacilos en material leproso.^{12,19}

En México, aunque se ha reconocido que la lepra fue un padecimiento introducido por los españoles durante la conquista, o bien por inmigrantes asiáticos antes de la llegada de Colón, se han considerado otros tres mecanismos de ingreso de este mal: el flujo de esclavos, la inmigración china en el siglo XIX y el comercio con Filipinas. En la *Tabla 1* se resumen los acontecimientos históricos más relevantes de esta enfermedad en este país.³

En 1897, durante el I Congreso de Berlín se establece la naturaleza infecciosa de dicha afección y se inicia el registro exhaustivo de los casos, al tiempo que el patólogo alemán Rudolph Virchow indicó la probable existencia de lepra precolombina, esto con base en los hallazgos arqueológicos de figurillas antropomórficas provenientes de Perú, sin embargo, posteriormente se determinó que tales deformidades correspondían a casos de leishmaniasis.^{3,19}

El investigador japonés Mitsuda, en 1923, desarrolló la reacción que lleva su nombre, para lo cual preparó una suspensión de bacilos de Hansen, los cuales obtuvo de lepromas que esterilizó con calor y ácido fénico. Posteriormente, inyectó 0.05 mL de la preparación por vía intradérmica para observar la reacción que resultaba a los 21 días, observando que en los pacientes que presentaban las formas más graves de la enfermedad (lepromatosas) la reacción era negativa, ya que sólo se producía un pequeño edema sin la presencia de eritema o pápula, mientras que en los sujetos sanos y aquellos que cursaban con la forma más benigna (tuberculoide), la reacción fue de mayor intensidad.¹²

Más tarde, en 1943, Faget en los Estados Unidos descubre la dapsona (diaminodifenil sulfona) y junto a la sulformetoxina se introducen como la medicación antilepra, lo que sin duda puso fin al mito de la incurabilidad de la misma, por lo que a partir de este año las sulfonas sustituyen al aceite de chaulmoogra en el tratamiento de la lepra.^{14,17,19}

El Dr. Faget, neumólogo estadounidense, con el propósito de combatir la tuberculosis utilizó Promin, un medicamento de administración intravenosa, no observando efectividad alguna del fármaco al cabo de algunos

Tabla 1: Breve historia de la lepra en México.

1528	Por iniciativa de Hernán Cortés, se funda el primer lazareto (Hospital de San Lázaro) en la Nueva España
1572	El Dr. Pedro López funda el segundo Hospital de San Lázaro
1851	El Dr. Lucio publica el «Opúsculo sobre el mal de San Lázaro o elefanciasis de los griegos»
1910-1930	El Dr. Jesús González Uruña presenta su trabajo «Manera de iniciar en México la profilaxis antileprosa»
1937	El dos de febrero se funda el dispensario antileproso «Ladislao de la Pascua»
1938	Se inaugura el Sanatorio Pedro López como el único leproso oficial. En este mismo año el Dr. Rabello introduce los conceptos de formas polares, dividiendo a la enfermedad en cuatro tipos: lepromatosa, tuberculoide, dimorfa y casos indeterminados; mientras el Dr. Fernando Latapí redescubre la variedad difusa
1939	Se establecen dispensarios y leproserías en zonas endémicas de las ciudades de México y Guadalajara
1946	Se utiliza por primera vez el Promin
1948	Se funda la Asociación Mexicana de Acción Contra la Lepra A.C. (AMALAC)
1951	El dispensario antileproso Ladislao de la Pascua, se convierte en el Centro Dermatológico Pascua
1955	Los dispensarios restantes se convierten en centros dermatológicos
1960	La Secretaría de Salubridad y Asistencia crea el <i>Programa Nacional para el Control de la Lepra</i> , cuyo principal objetivo es la identificación del mayor número de casos para proporcionarles tratamiento
1965	El Dr. Latapí y su grupo confirman la utilidad de la talidomina, como tratamiento de elección para revertir las reacciones leprosas
1971	Se establecen brigadas en 39 unidades móviles las cuales, algunos años después, son entregadas junto con los expedientes de los pacientes a los Servicios Coordinados de Salud Pública
1980	50 años después de la formalización del Servicio Federal de Profilaxis de la Lepra, la epidemia no solamente persistió, sino que en algunas regiones se incrementó, debido al abandono del programa y de los pacientes

meses de tratamiento, pero sí en aquellos pacientes que además padecían lepra. Esta efectividad ocasionó que se sintetizaran nuevos derivados y análogos: diazona, sulfetrona, prometazina y promizol y, dos años después, en 1948, se demostró su eficacia, tolerancia y bajo costo. Es a partir de este año que se impone el criterio de polaridad de la enfermedad, con dos clases opuestas en sus características clínicas.^{3,7}

En 1951, el médico danés Moller Christensen realiza estudios de esqueletos en un cementerio medieval en Dinamarca, observando alteraciones óseas propias de la lepra. Después de su descubrimiento, fue posible identificar radiográficamente cambios que se convirtieron en patognomónico de la lepra en pacientes vivos.¹⁷

El Dr. Charles Shepard, en el año 1957, logró la reproducción del bacilo de Hansen en los repliegues adiposos de las patas del ratón blanco.¹²

Durante el Seminario de Belo Horizonte en 1958, se llega a las siguientes conclusiones: el aislamiento de los enfermos no era una medida eficiente y tampoco existe vacunación ni profilaxis específica.³

Posteriormente, se reportan casos resistentes de lepra en 1982, por lo que la OMS sugirió la multidrogoterapia (MDT) que consistía en dapsona, rifampicina y clofazimina. En mayo de 1991, se aprobó la resolución WHA44.9, en la cual se declara el compromiso de la OMS para seguir promoviendo todas las medidas de lucha, en especial la poliquimioterapia así como la localización de casos, con

la finalidad de la eliminación mundial de la lepra como problema de salud pública, reduciendo su prevalencia a un caso por 10,000 habitantes, antes del año 2000. Sin embargo, en agosto de 2010, a pesar de estos esfuerzos y de acuerdo a expertos de la misma OMS, refieren que anualmente se detectan 219,826 enfermos nuevos de lepra en todo el mundo.^{14,20}

Las últimas dos décadas han sido testigo de un progreso significativo en el estudio de la genética del bacilo de la lepra, lo que ha contribuido al conocimiento de la afección. En el año 2000, científicos del Instituto Pasteur de París, lograron secuenciar el genoma de *M. leprae*. En 2005, nuevamente, un grupo de científicos del mismo Instituto recrean un escenario de posible propagación de la enfermedad basado en pruebas de ADN del *M. leprae* en 175 muestras provenientes de 21 países, donde obtuvieron cuatro polimorfismos denominados SNP (*single nucleotide polymorphism*): SNP tipo 1, la cepa más rara, se encuentra en Etiopía, Nueva Caledonia y Nepal, y está relacionada con migraciones asiáticas; el SNP tipo 2 está presente en Asia y las costas del Pacífico de África Oriental (Madagascar y Mozambique); el SNP tipo 3 prevalece en Europa y América asociado con la colonización española; y el SNP tipo 4 está ubicado en el Caribe y África Occidental relacionado con el tráfico de esclavos.^{8,11,21}

Finalmente, en el año 2008, el equipo formado por Han y colaboradores identificó una nueva especie de

micobacteria, conocida como *M. lepromatosis*, que se aisló de dos pacientes fallecidos que presentaban lepra lepromatosa difusa. Este tipo de lepra fue reportado inicialmente en México por Lucio y Alvarado, conocido como el fenómeno de Lucio. Los resultados de la secuenciación del genoma completo revelaron que *M. leprae* y *M. lepromatosis* son bastante similares en términos filogenéticos.¹⁶

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad endémica (más de un caso por 10,000 habitantes) en todos los continentes, así, en el año 1985 era un problema de salud pública para más de 122 países. Esta prevalencia ha descendido de manera significativa a partir del año 1991, debido a varios factores como son: un mejor diagnóstico, tratamiento farmacológico más efectivo e incremento del nivel social y cultural de la población de riesgo. Sin embargo, en años recientes, continúa siendo un problema sanitario en países ubicados en zonas tropicales y subtropicales. En 2009, 16 países notificaron 1,000 o más casos, lo que representó 93% del total de infecciones reportados en aquel año. Los países y eventos reportados fueron: India (133,717 casos), Brasil (37,610), Indonesia (17,260), Bangladesh (5,239), la República Democrática del Congo (5,062), Etiopía (4,417), Nepal (4,394), Nigeria (4,219), Myanmar (3,147), República Unida de Tanzania (2,654), Sudán (2,100), Sri Lanka (1,875), Filipinas (1,795), China (1,597), Madagascar (1,572) y Mozambique (1,191).⁸

La tasa de prevalencia mundial actualmente es de 1.4 por cada 100,000 habitantes, mientras que para México la endemia se considera que es de nivel medio con una prevalencia de 0.5 por cada 100,000 habitantes (se han reportado 32,000 infecciones con predominio en tres regiones: centro occidental, península de Yucatán y nororiental).¹⁰

La distribución de las distintas formas de la enfermedad es irregular; por ejemplo, la LT es más prevalente en la India, mientras que la LL predomina en México.¹⁰

Esta enfermedad afecta a personas de cualquier raza y edad, pero es excepcional antes del año de vida y poco frecuente hasta los tres a cuatro años, predominando las formas benignas: lepra indeterminada (LI) y lepra tuberculoide (LT). La lepra lepromatosa (LL) no se presenta antes de los cinco años, pero con la edad aumenta su frecuencia. De acuerdo a lo anterior, la lepra infantil (considerada de 0 a 15 años), no se diagnostica con frecuencia, esto a pesar de que el bacilo se adquiere muchas veces en esa franja etaria, considerando el largo periodo de incubación (de cinco

a 15 años para la LL y de dos a cinco años para la LT); por lo que las manifestaciones generalmente aparecen después de los 15 y antes de los 35 años; sin embargo, existen estimaciones de que hasta 20% de los casos corresponden a menores de 10 años, en quienes la incidencia es igual para uno y otro sexo, pero a partir de la adolescencia existe predominio en varones y continúa con esa tendencia en la edad adulta, en una relación de 2:1.^{2,10,13,22}

CLASIFICACIÓN

A lo largo de la historia esta enfermedad ha tenido múltiples clasificaciones (*Tabla 2*). Hasta antes del año 1943, de acuerdo a las lesiones cutáneas más evidentes las infecciones se clasificaban en: tuberculosos, maculosos, nerviosos, maculoanestésicos y mixtos.⁷

Durante el quinto Congreso Internacional de Lepra en La Habana en 1948, se aceptó por primera vez la existencia de dos formas clínicas polares: LL (multibacilar) y LT (paucibacilar). Esta clasificación es útil para identificar a aquellos individuos que son infectantes, así como para describir con precisión la epidemiología, determinar el pronóstico y establecer el tratamiento.^{4,13}

En el año de 1953, durante el Congreso Internacional de la Lepra, en Madrid, surge una clasificación que se utilizó durante muchos años, en la cual se toman en cuenta los parámetros clínicos, baciloscópicos, inmunológicos e histopatológicos. En esta clasificación se incluyen dos tipos polares: LT (Th1/mediada por inmunidad celular) y LL (Th2/mediada por anticuerpos), así como dos grupos de casos potencialmente variables en función del tiempo de evolución y del estado inmunológico del paciente: un grupo de eventos indeterminados (inicio de la lepra) y otro de tipos dimorfos o interpolares (inmunología dudosa).^{3,7}

En 1997, con la finalidad de facilitar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, la OMS la divide en paucibacilar (incluye las formas clínicas LI, TT y dimorfo-tuberculoide o BT) y multibacilar (formas clínicas LL, dimorfo-lepromatosa o BL y dimorfo-dimorfo o BB). Esta clasificación se conoce como operacional de la OMS, y se basa en el número de lesiones presentes sin importar el tamaño ni los aspectos histológicos de las mismas.^{7,11}

Actualmente se utiliza, además de la clasificación operacional de la OMS, la de Ridley y Jopling (1962). En resumen, estos estudiosos (*Figura 4*) determinan la existencia de dos grupos polares de la enfermedad de acuerdo a la forma en la que se comporta el aspecto inmunológico: TT y LL, y entre ellos se encuentra un grupo

Tabla 2: Evolución de la clasificación clínica de la lepra.

Época (referencia)	Clasificación	Descripción
Siglo XVI	<ul style="list-style-type: none"> • Lepra negra • Lepra blanca 	Manchas, tubérculos, lesiones en nariz, boca, laringe Anestias múltiples
Pierre Louis Alphée Cazenave	<ul style="list-style-type: none"> • Fimatoide • Afimatoide 	Derivado del griego <i>fime</i> que significa tubérculo Sin tubérculos
Danielssen y Boeck, Noruega	<ul style="list-style-type: none"> • Elefantiasis anestésica o hiperestésica 	Signos neurológicos como base para la clasificación
Hansen y Looft, Noruega 1881	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberosa • Mácula-anestésica 	Tubérculos Signo de piel sin tubérculos, máculas y signos neurológicos
Neisser 1881	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberosa • Cutánea • Nervorum 	Tubérculos Macular Signos neurológicos
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> • Lepra cutánea 	Descubre el granuloma que lleva su nombre, adiciona este hallazgo histopatológico a la descripción clínica
E Leloir 1929	<ul style="list-style-type: none"> • Sistematizada tegumentaria • Sistematizada nerviosa 	Sólo lesiones cutáneas Sólo lesiones neurales
Roger y Muir 1925	<ul style="list-style-type: none"> • Lepra mixta o completa • A: neuroanestésica • IB negativa • B: bacteriológicamente positiva • BA: bacteriológicamente positiva asociada a lesiones neurales 	Lesiones cutáneas y nerviosas Se tienen en cuenta el índice bacilar y los signos clínicos de la piel y neurales
Conferencia Internacional de Lepra, Manila, Leonard Wood, 1931	<ul style="list-style-type: none"> • Cutánea (C) • Nerviosa (N) • Mixta (CN) 	Lesiones cutáneas, tubérculos, máculas Anestesia localizada Lesiones cutáneas y neurales
Congreso Internacional de Lepra, El Cairo, 1938	<ul style="list-style-type: none"> • Lepromatosa • Nerviosa 	Lesiones cutáneas, tubérculos, máculas Tres variedades: neural tuberculoide, neural simple y neural anestésica
Francisco E Rabello y José Fernández, 1938	<ul style="list-style-type: none"> • Mixta • Lepromatosa y tuberculoide 	Lesiones cutáneas y neurales Primera mención de las formas polares Forma intermedia
Clasificación Sudamericana II Conferencia Panamericana de Lepra, 1946, Río de Janeiro	<ul style="list-style-type: none"> • Incaracterística • Lepromatosa: cinco variedades • Tuberculoide: cuatro variedades • Incaracterística o indiferenciada: tres variedades 	Clasificación Panamericana
V Congreso Internacional de Lepra, La Habana 1948	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo lepromatoso (maligno o grave) (L) • Tipo tuberculoide (benigno o suave) (T) 	«Conjunto de casos todavía no definidos como lepromatosos, grupos Indeterminado o como tuberculoideos, pero que son como un disfraz con el cual se inicia cualquiera de los dos tipos fundamentales de la enfermedad»
VI Congreso Internacional de Lepra, Madrid 1953, Bechelli y Rotberg	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculoide • Lepromatoso • Indeterminado • Dimorfo 	Pacientes con características de lepra tuberculoide en algunas áreas y en otros aspectos clínicos semejantes a la lepra lepromatosa
Congreso Internacional de Lepra, Río de Janeiro 1963	<ul style="list-style-type: none"> • Se perfecciona la descripción de la lepra indeterminada 	«Trátase de una forma por la cual se manifiesta de preferencia la lepra precoz. Puede evolucionar para cualquier otra modalidad de la enfermedad, aunque a veces puede permanecer inalterada o regresar»

Continuación de Tabla 2: Evolución de la clasificación clínica de la lepra.

Época (referencia)	Clasificación	Descripción
*Ridley y Jopling, 1966	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculoide (TT) • <i>Borderline</i> tuberculoide (BT) • <i>Borderline borderline</i> (BB) • <i>Borderline</i> lepromatosa (BL) • Lepromatosa (LL) 	Se basa en el estado de resistencia inmunológica específica del huésped al <i>M. leprae</i> , además de aspectos clínicos e histológicos; el número de BAAR en la dermis se expresa en forma logarítmica por el índice bacteriológico (IB), el cual califica en el rango de 0 a 6
Congreso Internacional de Lepra, Bergen 1973	<ul style="list-style-type: none"> • TT • BT • BB • BL • LL 	Se recomienda usar este sistema de clasificación y anotación para una mejor comunicación y en publicaciones
Clasificación operacional OMS, 1982	<ul style="list-style-type: none"> • Lepra paucibacilar: hasta cinco lesiones cutáneas, no más de un tronco nervioso comprometido y baciloscopia negativa. MB: BB, BL, LL • Lepra multicelular: más de cinco lesiones cutáneas, más de un tronco nervioso comprometido y baciloscopia positiva 	Inicio de la poliquimioterapia
OMS 1988	<ul style="list-style-type: none"> • IB positivo en cualquier muestra es criterio suficiente para indicar tratamiento para lepra MB 	Las dosis y los regímenes se asignaron originalmente con base en la clasificación de Ridley-Jopling En los sitios donde no se pueda hacer el IB, la OMS considera que un paciente con cinco o menos lesiones debe recibir un tratamiento PB y si tiene más de cinco lesiones, tratamiento MB

Tomada y modificada de: Cardona CNM *et al.*¹¹ y Rivas AM *et al.*¹³

intermedio: BT si se encontraba cerca del grupo TT, BB si se localizaba en el centro de este espectro y BL cuando estaba cerca del polo LL. Posteriormente, se añadieron los casos subpolares (spBT y supBL).^{1,2,7}

En consonancia con estas clasificaciones, la lepra en su inicio suele aparecer como una forma indeterminada (LI), y posteriormente suele derivar a otra forma, presentando unas u otras manifestaciones dependiendo principalmente de la respuesta inmunitaria del paciente junto a otras condiciones añadidas como malnutrición, higiene, hacinamiento, etcétera.¹

VÍAS DE TRANSMISIÓN

No se comprende del todo cuáles son los mecanismos de transmisión del bacilo, siendo objeto de controversia la puerta de entrada. En el pasado, hubo varias creencias sobre la etiología de la enfermedad, surgiendo dos corrientes: anticontagio y contagio. Durante la Alta Edad Media y hasta el siglo XIX, la medicina europea presentó la teoría miasmática, donde se incluyen dos causas de la lepra: hereditario y factores ambientales nocivos como dietas deficientes.²¹

Charles Luis Drogat Landre (1844-1917), en su tesis doctoral realizada en Surinam con pacientes leproso, que fuera publicada en 1867, incluyó el concepto de un componente infeccioso en la etiología de la lepra, postulando que la enfermedad se propaga únicamente por contagio de humano a humano.²¹

Los seres humanos son el principal reservorio de la infección por *M. leprae*, mientras que, en la naturaleza, la infección se ha detectado en animales, incluido el armadillo de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*) así como en varias especies de primates y roedores. Se ha sugerido que esta infección puede ser una zoonosis en regiones en las que los armadillos sirven como reservorio, esto a partir de un estudio realizado en el que se detectó una alta incidencia presente de la misma cepa genotípica de *M. leprae* tanto en armadillos salvajes como en pacientes con la enfermedad en el sur de Estados Unidos. La lepra tiene un poder de contagio bajo, ya que se ha demostrado la presencia de portadores sanos en el rango de 5 a 10% en poblaciones endémicas, lo que significa que la mayoría de las personas afectadas no son infectantes, probablemente porque los bacilos permanecen dentro de células infectadas; sin embargo, los pacientes

multibacilares sin tratamiento, excretan *M. leprae* a través de la mucosa nasal, o por la piel que presenta heridas, nódulos o lepromas ulcerados, esto debido a que los enfermos pueden albergar el bacilo viable hasta por 24 horas, en su nariz o en la capa córnea de su piel, desde donde continuamente lo eliminan, amplificando con ello su dispersión al nuevo huésped.

Por lo tanto, se ha estudiado como la principal vía de contagio la transmisión naso-respiratoria como una posibilidad a través de la exposición a largo plazo del sistema respiratorio a partículas aerotransportadas en gotitas de *flügge* (saliva) y esputo. Se requiere de ciertos factores de riesgo para poder infectar al huésped. Dentro de ellos, se encuentran la susceptibilidad de los individuos sanos, así como la frecuencia de contacto cercano, prolongado y repetido entre individuos sanos e infectados en condiciones de hacinamiento, siendo el riesgo de transmisión mayor dentro del núcleo familiar de cinco a ocho veces que fuera de él. Por otra parte, existen diversos estudios que sugieren que artrópodos vectores hematófagos como mosquitos (*Culex fatigans* y *Aedes aegypti*), pulgas y otros insectos, adquieren los bacilos al picar la piel expuesta de las personas infectadas y los transmiten a personas sanas, esto podría explicar la transmisión del bacilo entre el armadillo y humanos en las regiones agrícolas endémicas de Brasil; y aunque no se ha establecido una relación, tampoco se descarta esta posibilidad. Otra alternativa es la transmisión por fómites, ya que se ha descubierto que la viabilidad del *M. leprae* en armadillos muertos es de hasta 21 días y de 33 días sobre tierra en condiciones óptimas de temperatura y humedad.^{7,9,21,23-25}

Se han reportado casos de LT asociada a tatuajes principalmente en la India, así como la transmisión vertical de

madre a hijo y en menor proporción se ha sugerido que se pueda adquirir por leche materna contaminada, orina y heces. El bacilo también se ha aislado en sangre, bilis y semen, por lo que también es posible encontrarlo en tiroides, riñón, glándulas adrenales, yeyuno, íleon, hígado, bazo, ganglios linfáticos, corazón, ovarios, testículos, vesículas seminales y próstata. En México, aproximadamente 60% de los pacientes son bacilíferos.^{1,7,10,12,13,23}

PATOGENIA

Como se ha mencionado, no se conocen con exactitud los fenómenos que se producen tras la entrada del *M. leprae* en el organismo, mientras que el desarrollo de la enfermedad y su presentación clínica dependerá del estado inmunológico del huésped.^{2,8}

Cerca de 90% de las personas infectadas son capaces de contrarrestar el bacilo mediante su sistema inmunitario en un plazo cercano a un año y no presentar la enfermedad o, eventualmente, pueden desarrollar la lepra después de un periodo de incubación que generalmente varía de dos a 10 años, lo que provoca que el diagnóstico se realice de forma tardía por lo que la eliminación del bacilo no es fácil. Existe una relación entre la manifestación clínica y los perfiles de citocinas dentro de las lesiones cutáneas. Las citocinas de células T colaboradoras (Th1), como son la interleucina 2 (IL-2) y el γ -interferón, juegan un papel importante en la respuesta inmunitaria celular en la lepra paucibacilar, mientras que las citocinas Th2, donde se incluyen a las IL-4, IL-5 e IL-10, aumentan la respuesta de la inmunidad humoral que predomina en la lepra multibacilar.^{8,24,26}

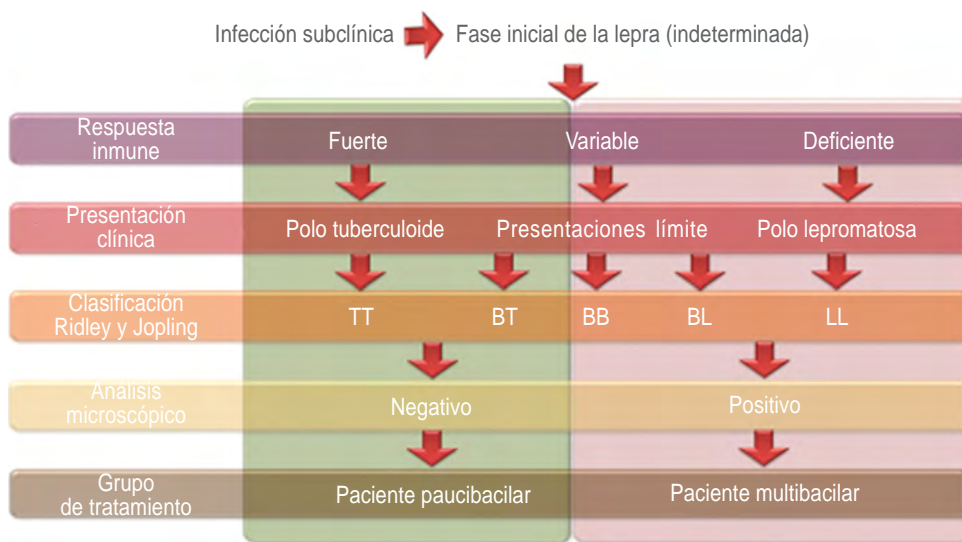


Figura 4:

Clasificación clínica, biológica y terapéutica. TT = tuberculoide, BT = límite-límite, BL = límite lepromatosa, LL = lepromatosa. Tomado y modificado de: Reibela F *et al.*¹⁶

Inicialmente, el bacilo debe ser reconocido por la inmunidad innata para ser fagocitado por los macrófagos del huésped, por medio de los receptores TLR2 y TLR1, los cuales reconocen los lípidos de la pared celular del *M. leprae*. Sin embargo, algunos bacilos escapan a este ataque inicial, parasitando con éxito el fagosoma espumoso (agrandado por la presencia de lípidos en su interior) de los macrófagos, lo que crea un entorno favorable para su supervivencia.⁸

El leprólogo brasileño Rotberg refiere la existencia de un factor de resistencia al bacilo (factor N de Rotberg), presente en 95% de la población. Actualmente, se habla de susceptibilidad genética asociada al cromosoma 10p13 localizado cerca del gen que codifica los receptores de manosa tipo 1, que funcionan como receptores fagocíticos de los macrófagos. Así mismo, se ha visto relación entre genes clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (como el gen NRAMP) localizados en el cromosoma 6 y el tipo de lepra a desarrollar.^{7,10}

CUADRO CLÍNICO

A partir de 1960, a esta enfermedad se le consideró un modelo inmunológico singular debido a que, como se ha expresado, la intensidad de la respuesta inmunitaria específica mediada por células frente a este bacilo se correlaciona con el tipo clínico e histológico de la lepra que se desarrollará, así como la evolución de la misma.

En general, dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran las siguientes:^{1,10}

1. Cutáneas: desde manchas hipocrómicas o eritematosas asimétricas o simétricas, bien o mal definidas; hasta nódulos o lepromas, máculas, infiltraciones y úlceras.
2. Cavidad oral: las afectaciones son frecuentes en la LL y rara vez en dimorfos y LT. Dentro de las lesiones características se encuentran: atrofia de la espina nasal anterior, engrosamiento de la mucosa de los senos paranasales principalmente en los etmoidal y maxilar, deterioros periodontales con aparición de gingivitis hemorrágicas insensibles al dolor, estragos labiales por presencia de lepromas conglomerados entre sí, heridas en lengua (glositis leprósica), sobre todo en enfermos avanzados donde existen lesiones infiltrativas, nodulares o lepromas, laceraciones en paladar por infiltrados, nódulos y ulceraciones que pueden llegar a la perforación preferentemente del paladar duro, puede existir lesión en los dientes y nervios pulpaes, alteraciones gustativas por hipoestésias del paladar y por afectación del nervio glosofaríngeo.²⁷
3. Neurológicas: aparece engrosamiento de nervios periféricos (característica patognomónica de la lepra), palpándose los troncos nerviosos engrosados, duros y

dolorosos. Entre los troncos nerviosos que con mayor frecuencia pueden verse dañados, y cuyos signos y síntomas alertan de una posible alteración neurológica, se encuentran los siguientes: en miembros superiores, en orden cronológico y de frecuencia de afectación están el nervio cubital, el mediano y el radial. En miembros inferiores son dos los troncos nerviosos más afectados, el nervio ciático poplíteo externo y el tibial posterior. En la cara, la afectación por lepra es menos frecuente y cuando se presenta los nervios que más se dañan son el nervio facial y el trigémino.^{1,23}

4. En cuanto a las alteraciones sensitivas, el orden de afectación es de la siguiente manera: la primera afectación es la sensibilidad superficial, posteriormente la térmica, dolorosa y táctil, y finalmente se afecta la sensibilidad profunda. Esta secuela se puede presentar tanto en miembros superiores como inferiores, avanzando desde las zonas distales a las proximales. Posteriores a las manifestaciones de las alteraciones de la sensibilidad superficial, se presentan las alteraciones motoras, apareciendo en partes distales, sobre todo en manos, pies y cara. Las alteraciones tróficas van a ser la consecuencia directa de las transformaciones sensitivas y motoras, acompañadas de trastornos circulatorios, así como del sistema nervioso simpático.¹

Lepra precoz/indeterminada/inespecífica/inicial o infantil. Es la fase de comienzo de la enfermedad y que, de acuerdo a la capacidad inmunológica del individuo afectado, si se deja evolucionar libremente, «caminará» dentro del espectro hacia el polo LL o LT, lo cual ocurre en alrededor de 50% de los pacientes. Las manifestaciones dependerán de la respuesta inmunológica del huésped, las cuales consisten en la presencia de una o más máculas planas, hipocrómicas o eritematosas, mal delimitadas, acompañadas de anestesia, anhidrosis y alopecia. Generalmente se observa en nalgas, tronco, mejillas, cara anterior del cuello o en cualquier otra área de la superficie cutánea, pero excepcionalmente en las palmas, las plantas y el cuero cabelludo. En otras ocasiones, sólo se encuentran en un área con disestesia o anhidrótica, lo que causa un efecto visual en donde la piel enferma se observa, aparentemente, más limpia que la sana y cuyo contraste desaparece al lavar la región. En estos casos, nunca hay compromiso de los troncos nerviosos, las mucosas, los anexos y los órganos internos, así como tampoco son infectantes.^{7,10,13}

Lepra tuberculoide. Corresponde al polo paucibacilar de la enfermedad caracterizada porque la inmunidad celular se encuentra conservada o exacerbada, lo que se evidencia por la capacidad de cura espontánea. En esta

forma, cuando se presenta la primera penetración de bacilos, se produce una reacción de hipersensibilidad, formándose un granuloma. Se define por laceraciones cutáneas y daño nervioso, por lo que las manifestaciones se centran en estos órganos. Las manifestaciones cutáneas incluyen grandes máculas hipocrómicas o eritemato-hipocrómicas, con bordes bien definidos que a veces pueden estar infiltrados o grandes placas engrosadas e infiltradas, con muy pocos estragos (hiposensibilidad o lesiones anestésicas). El daño a los nervios generalmente se observa alrededor de las heridas cutáneas y se asocia con deterioro sensorial y/o motor cuando las manos y los pies se ven afectados. Generalmente la afectación es en cara, tronco, cara anterolateral de las extremidades y glúteos.

La lesión inicial de este tipo de lepra es la aparición de una dermatosis constituida por placas infiltradas, bien delimitadas, de forma variable, con presencia de escama en su superficie y con borde más activo, así como también la existencia de nódulos de consistencia firme, superficie brillante y tamaño variable. Todas estas lesiones son anestésicas con tendencia a la curación espontánea que deja zonas de atrofia con pérdida de los órganos cutáneos normales, como glándulas sudoríparas y folículos pilosos. En la biopsia de piel se observa la manifestación de granulomas con abundantes histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas y linfocitos T CD4+ secretores de interferón- γ , siendo la ausencia o la poca relevancia de BAAR unos de los hallazgos histológicos más importantes. La afección nerviosa se produce en la fase inicial, y en este complejo cutáneo-nervioso tuberculoide se podrían encontrar uno o más nódulos que se hallan en el trayecto que recorre el nervio afectado. El daño neural es rápido, agresivo, y sin tratamiento puede dejar secuelas –como atrofia muscular– que pueden llegar a ser irreversibles. No existe afectación de las mucosas, anexos y órganos internos. La forma más extrema se manifiesta clínicamente como LT infantil, principalmente en niños menores de cinco años, en los que se observa la presencia de nódulos únicos en mejillas, que al igual que los demás pacientes, involucionarán de manera espontánea. Se ha demostrado que el HLA-DR2 se asocia a este tipo de lepra preferentemente en niños.^{4,7,10,13,16}

Lepra lepromatosa. Corresponde al polo multibacilar de la enfermedad, caracterizado por una «dicotomía inmunitaria»: la inmunidad humoral es normal, pero existe deterioro de la inmunidad celular específica; los bacilos de *M. leprae* son fagocitados ineficientemente por los macrófagos, por lo que se reproducen en el interior de estas células, donde proliferan en los tejidos convirtiéndose en células vacuoladas llenas de bacilos, observándose macrófagos espumosos y pocos linfocitos CD4+ y CD8+, sin formación de granulomas, lo que lleva a un compro-

miso extenso y multisistémico, pudiendo afectar piel, mucosas, nervios, testículos, ganglios linfáticos, bazo e hígado, por lo que desde el punto de vista epidemiológico es el tipo de lepra que supone mayor riesgo de contagio. Presenta una evolución crónica, caracterizada por la infiltración progresiva y difusa de la piel de la frente, nariz y pabellones auriculares, lo que confiere la característica «facies leonina». HLA-MT1 y HLA-DQ1 se asocian más frecuentemente con este tipo de lepra.

Las lesiones en la piel de la LL se pueden manifestar como:

1. *Lepra lepromatosa nodular*. Los deterioros cutáneos iniciales observados se constituyen como una dermatosis integrada por nódulos firmes de diversos tamaños, máculas hipocrómicas de pequeño tamaño de forma aislada o que podrían confluir, pueden ser del color de la piel, tener telangiectasias en su superficie o ser eritematosas localizadas principalmente en la cara, deformándola y constituyendo la llamada «facies leonina». Otras regiones afectadas son la supraciliar e interciliar, mejillas, nariz, pabellones auriculares, tronco, nalgas, dedos de manos y pies, así como en extremidades en todas sus caras. Excepcionalmente podrían aparecer en la piel cabelluda, las palmas, las plantas y el glande. Si no se tratan, forman numerosas pápulas o nódulos de color cobre conocidos como lepromas de 20 a 100 dispuestos de manera bilateral y simétrica. Estas heridas no son anestésicas y se asocian con hipertrofia de los nervios periféricos de manera bilateral, difusa y simétrica; lo que se coliga con diversos grados de deterioro sensorial y/o motor. También podrían observarse nódulos semejantes a fibromas (nódulos histioides) y en áreas descubiertas llegan a observarse manchas hipocrómicas, placas infiltradas de diversos diámetros, eritemato-violáceos y con superficie lisa o cubierta por escamas finas. Cuando estas lesiones involucionan dejan zonas de atrofia, o cicatrices si es que sufren ulceración.^{4,7,13,16}
2. *Lepra lepromatosa difusa (de Lucio y Latapí)*. Existe afectación de la piel en donde las lesiones son extensas y simétricas, y cursa en dos fases: en la primera, la piel se vuelve lisa y turgente «fascies suculenta» y en la segunda la piel se torna plegada, escamosa y atrófica, con telangiectasias y quistes de milia (facies atrófica terminal). Las localizaciones más frecuentes son la cara (mejillas, nariz, cejas), pabellones auriculares, muñecas, codos, nalgas y rodillas. Debido a la presencia de infiltrados inflamatorios perifoliculares, las cejas, las pestañas y el vello corporal se cae, mientras que en menor fre-

cuencia se cae el pelo de la cabeza y el vello púbico, mientras que el vello axilar permanece intacto. En estados avanzados, la piel de la cara y frente presentan engrosamiento y arrugamiento (facies leonina), mientras que los lóbulos de los pabellones auriculares aumentan de tamaño y muestran aspecto de péndulo. En cuanto a las mucosas, las más afectadas son la nasal y laríngea, presentándose congestión y constipación, pudiendo llegar a la ulceración o franca epistaxis de la primera; en etapas tardías la nariz toma forma de «catalejo» o «silla de montar» por destrucción del tabique cartilaginoso. En la mucosa laríngea existe infiltración de las cuerdas vocales, aparición de disfonía, laringitis e incluso dificultad respiratoria. En la conjuntiva y córnea se observan la presencia de nódulos palpebrales, conjuntivitis crónica y engrosamiento de los nervios corneales. También se puede presentar iritis, iridociclitis o bien «ojos melancólicos» u «ojos de niño», con la esclerótica azul y observación de la vasculatura. También pueden aparecer adenopatías inguinales y axilares indoloras. Es frecuente la ginecomastia mientras que, en el hombre, la afección con cicatrización del parénquima testicular causa esterilidad debido a orquitis y orquiepididimitis.^{7,10,13}

Casos interpolares o dimorfos o limítrofes. Poseen características inmunológicamente inestables, debido a que la inmunidad es variable con hipersensibilidad a ciertos antígenos y no existe fagocitosis de los bacilos, sino que estos se reproducen en los tejidos. Se manifiestan como una dermatosis que tiende a la simetría y que se caracteriza por abundantes lesiones de distinta morfología o placas infiltradas de formas circulares o anulares, estas últimas con bordes externos difusos e internos bien definidos, eritematoescamosas o nodo-edematosas. Estos quebrantos dejan zonas de piel normal y evolucionan dejando áreas atróficas. Este tipo de lepra se subdivide en tres tipos (Tabla 3):

1. *Lepra dimorfa tuberculoide (BT):* son los casos cercanos al polo tuberculoide, se trata de una enfermedad limitada, con inmunidad capaz de contener la infección, pero no de curarla. Clínicamente se manifiesta con múltiples daños en piel similares a la LT, es decir hipocrómicas o con un tinte eritematoso o pueden existir placas infiltradas de formas irregulares con bordes bien definidos y lesión satélite. Se observa con mayor frecuencia en mujeres.
2. *Lepra dimorfa dimorfa (BB):* constituye el punto medio de la inmunidad y se caracteriza por ser muy inestable. Clínicamente se manifiesta con múltiples lesiones semejantes a las de los casos BT y LL. En

este tipo de lepra, la alteración de la sensibilidad y el compromiso de los troncos nerviosos son asimétricos y generalmente menos graves que en la LT.

3. *Lepra dimorfo lepromatosa (BL):* existe una baja inmunidad celular para contener la proliferación del bacilo, pero suficiente para inducir inflamación y destrucción tisular. Los daños que predominan son de aspecto de LL, las cuales son numerosas, simétricas, difusas y eritematosas. Estos pacientes pueden presentar lesiones en «queso suizo». El daño nervioso es lento y simétrico, pero con el tiempo puede ser muy grave y producir parálisis que puede llegar a comprometer las cuatro extremidades.^{7,10,13}

COMPLICACIONES

Aunque rara vez son mortales, las complicaciones secundarias a la neuropatía pueden ser deformantes e incapacitantes.²⁸

A continuación, se mencionan las principales:

Reacciones agudas:

Durante la historia natural de la lepra, quienes la padecen podrían presentar respuestas inmunológicas, siendo éstas una importante causa de morbilidad, ya que tienen gran impacto en el curso de la enfermedad y se asocian a discapacidad. Las leproreacciones son cuadros agudos que interrumpen la evolución crónica de la lepra, y que son debidas a los cambios en el estado inmunológico del paciente en respuesta a *M. leprae*, que pueden ocurrir antes, durante o incluso después de la finalización de la terapia con múltiples fármacos, lo que las constituye como la principal causa de lesión nerviosa y discapacidad. Se distinguen tres tipos de reacciones leproóticas:

1. *Tipo I, reacción de Jopling tipo I o reversa (T1LR).* Se presenta en casos interpolares o subpolares (T subpolares y BT) y en 30% de los pacientes con lepra dimorfa. Consiste en una respuesta de hipersensibilidad tipo IV mediada por un aumento transitorio de la inmunidad celular, en réplica a los determinantes antigénicos del *M. leprae*, la cual, aunque destruye al bacilo, también lesiona los tejidos. Se manifiesta con exacerbación de los estragos cutáneos existentes y aparición de nuevas lesiones nodulares, nodo-edematosas e infiltradas, a veces con ulceraciones o necrosis, que al evolucionar dejan cicatrices y áreas atróficas, acompañadas de malestar general, astenia, fiebre, anorexia, edema distal y neuritis grave debido a afectación neurológica importante. En 95% de los casos de T1LR, tales manifestaciones se diagnostican

de manera simultánea con lepra o durante los dos primeros años de tratamiento multidroga.^{7,13,23,29}

2. *Tipo II, reacción de Jopling tipo II o eritema nudoso leproso.* Es la manifestación más común, la cual se trata de una respuesta de hipersensibilidad tipo III resultado de la exacerbación de la inmunidad humoral que lleva al depósito de complejos inmunes así como de sobreproducción de FNT- α (factor de necrosis tumoral α) por lo que se evidencia como un estado que se caracteriza por ser un desorden multisistémico, que no sólo afecta la piel, sino que podría llegar a comprometer hueso, articulaciones, ojos, nervios, hígado, testículos, riñones y el sistema hematológico; es acompañada frecuentemente de síntomas sistémicos como gran afectación del estado general, fiebre, astenia, adinamia, cefalalgia, artralgias, mialgias, anorexia y pérdida ponderal. Afecta en 50 a 60% de las formas muy bacilíferas (LL) y en 5 a 10% de los aquejados con lepra tipo *borderline* (BL), algunos lo padecen una vez y otros pueden tener episodios repetitivos. En la piel, se observa con más frecuencia la presencia del mal llamado eritema nudoso leproso (lesiones inflamatorias, agudas o subagudas, profundas, eritematosas, calientes y dolorosas) que afecta cara, tronco y extremidades. Cuando estos daños desaparecen, dejan áreas descamativas o con hipodermis. También podría aparecer el *eritema multiforme* (polimorfo) caracterizado por la aparición de manchas eritematosas, pápulas o ampollas que producen lesiones diana (ampolla central y bordes inflamados muy bien definidos); ubicadas principalmente en el tronco y extremidades, con evolución en una o dos semanas,

las cuales desaparecen sin dejar marcas ni cicatrices, aunque excepcionalmente también se llega a manifestar por daños tipo eritema necrotizante (muy inflamatorias y ulcerativas). Al igual que la anterior, podría ocurrir daño neural agudo y presentarse iridociclitis y orquiepididimitis junto a diferentes manifestaciones viscerales. Puede ser desencadenada por infecciones, vacunaciones, pruebas de tuberculina, embarazo o periodos agudos de estrés.^{7,13,23,29,30}

3. *Eritema necrosante o fenómeno de Lucio.* Inicialmente fue descrito en 1952 por Lucio y Alvarado en México y, posteriormente, en el año 1948, fue nombrado por Latapí y Zamora. Esta anomalía se observa exclusivamente en pacientes de Centroamérica y México que padecen la forma lepromatosa difusa, en particular si no están tratados. Representa una vasculitis necrotizante de la piel de los afectados con LL no nodular. Se caracteriza por la presencia de brotes recurrentes de manchas de aspecto irregular y variables, color rojo vinoso, que se oscurecen hasta adoptar el tono negruzco, después se convierten en ampollas o escaras que dejan ulceración de bordes netos, las cuales se sitúan particularmente en miembros inferiores, pudiendo generalizarse con evolución tórpida.^{10,13,30-32} Otras complicaciones que pueden presentarse:

Extremidades: hipoestesia la cual afecta la sensibilidad al tacto, dolor y calor de cualquier nervio periférico, afectando más al cubital, que se manifiesta por retracción (en garra) de los dedos cuarto y quinto con atrofia de los músculos interóseos. Puede presentarse pérdida de la punta de los dedos, como consecuencia de la insensibilidad, los

Tabla 3: Diferencias clínicas e inmunológicas entre las distintas formas clínicas de lepra.

Característica	LT	BT	B	BL	LL
Rinitis	No	No	No	Ocasional	Sí
Destrucción maxilar	No	No	No	No	Sí
Afectación ocular	No	No	No	Rara	Sí
Afectación testicular	No	No	No	Rara	Frecuente
Lesiones cutáneas	Aisladas	Múltiples, satélites	Numerosas, bilaterales	Numerosas, bilaterales, homogéneas	Numerosas y notables (facies leonina)
Anestesia	Notable	Notable	Menos que en LT	Mucho menos que en LT	Mínima
Reacción a lepromina	Notable	Leve	Variable	Negativa	Negativa
Inflamación granulomatosa	Notable	Moderada	Algunas características	No	No
Bacilos en las lesiones	Raros	Pocos	Moderado	Abundantes	Plagado

LT = lepra tuberculoides, BT= *borderline* hacia tuberculoides, B = *borderline*, BL = *borderline* hacia lepromatosa, LL = lepra lepromatosa.

Tabla 4: Interpretación de la reacción de Fernández/Mitsuda.^{2,8,33}

Sin induración	Negativo
1-2 mm	Dudosa ±
3-5 mm	Positivo +
> 5 mm	Positivo ++
> 5 mm con úlcera	Positivo +++

traumatismos, las infecciones secundarias, y en los pacientes lepromatosos, de un proceso osteolítico secundario.³⁰

Nariz: la invasión de bacilos a la mucosa nasal ocasiona su congestión, epistaxis e hipersecreción mucosa fétida, lo que favorece en 50% de los casos la presencia de infecciones sobreagregadas.^{25,30}

Ojos: es capaz de comprometer los pares craneales V y VII, manifestada por lagofalmía e insensibilidad corneal con la consecuente formación de úlceras y opacidades corneales. Por otra parte, puede existir la concurrencia de uveítis con el consiguiente desarrollo de cataratas y glaucoma por invasión de la cámara anterior.³⁰

Testículos: Los varones que padecen LL suelen tener trastornos en la función testicular, acompañados de elevación de las hormonas luteinizante y foliculoestimulante, disminución de la testosterona.³⁰

Psiquiátricas, discapacidad y estigma: Entre las enfermedades transmisibles, la lepra es la causa más frecuente de discapacidad física permanente debido a la mutilación de la mano por la pérdida de dedos; también es frecuente la ceguera. Este padecimiento, junto con sus deformidades asociadas, es responsable de la estigmatización social y discriminación tanto de estos pacientes como de sus familias, lo que provoca distintos tipos de depresión que van desde las subclínicas (depresiones reactivas) hasta situaciones de depresión mayor en estos enfermos.^{1,8,10}

DIAGNÓSTICO

Contar con médicos bien capacitados, capaces de identificar signos y síntomas en los pacientes, es crucial para un dictamen oportuno de esta enfermedad, ya que cuando se hace de manera tardía conduce a transmisión continua del bacilo, así como de mayor riesgo de discapacidad.^{8,33}

En la práctica sanitaria, en el primer nivel de atención de salud, el diagnóstico del padecimiento se basa en tres puntos esenciales:

1. Examen clínico basado en la valoración de las lesiones de la piel buscando signos cardinales como es la presencia

de una mancha hipocrómica o eritematosa e hipoestésica, ya que entre 80 y 90% de los casos, la «lepra indeterminada» comienza con esta manifestación.^{2,8,33}

2. Demostrar la hipertrofia (engrosamiento) y alteración funcional de los troncos nerviosos periféricos, lo que se constituye como un factor histológico característico de la lepra, que puede diferenciarla de otros trastornos granulomatosos.^{2,8,33}
3. Demostrar la existencia de *M. leprae* en las baciloscopias practicadas en cortes de piel o en material de biopsias para estudio histopatológico en deterioros de la mucosa de la nariz, lóbulo de la oreja y cutáneas.^{2,8,33}

Prueba cutánea o intradermorreacción con lepromina.

La lepromina es un extracto crudo semiestandarizado de bacilos procedentes de nódulos lepromatosos, que se utiliza en una prueba cutánea para demostrar la respuesta inmune celular. Para esto, se inoculan 0.1 mL de lepromina intradérmicamente en la superficie flexora del antebrazo. El resultado se interpreta de dos maneras: una forma temprana (reacción de Fernández) en la cual se examina el sitio después de 24 o 48 horas, y otra tardía (reacción de Mitsuda) en la que la lectura se realiza a los 21 días. En la *Tabla 4*, se plasma la interpretación de la prueba de acuerdo a la medida del diámetro de la induración.

Una reacción de Fernández positiva indica la presencia de hipersensibilidad retardada a los antígenos de *M. leprae* y sugiere infección previa. La reacción positiva de Mitsuda puede indicar que la persona ha sido expuesta a los antígenos de *M. leprae* o que ha sido capaz de montar una respuesta específica mediada por células contra el bacilo y, por lo tanto, dicho resultado tiene valor pronóstico. Si bien es positiva en casos de lepra TT y BT, la prueba no se debe usar para el diagnóstico específico de la lepra en virtud de que existe respuesta cruzada con antígenos de otras micobacterias como *M. tuberculosis* y *M. bovis* (BCG).^{2,34}

Examen directo de micobacterias (baciloscopia). Presenta una especificidad de 100% y una sensibilidad de 50%. La baciloscopia se obtiene de la mucosa nasal, lóbulo de la oreja y/o lesiones en la piel. Para obtener muestras de la dermis, se hace una pequeña incisión de la parte afectada con una hoja de bisturí esterilizada, se extiende el plasma obtenido sobre una lámina portaobjetos y se deja secar (no son útiles las muestras de dermis con sangre). Posteriormente se fija éste y se colorea con el método de Ziehl-Neelsen para detectar BAAR. Finalmente se observa al microscopio (600-800X). La densidad de los bacilos se registra utilizando la escala logarítmica de Ridley o índice bacteriológico, reportado en cruces de 1 a 6 + (dependiendo de si son abundantes o escasas) desde 1 a 10 bacilos/100 campos, hasta más de 1,000 bacilos/campo.^{2,34}

La existencia de BAAR en el frotis de la piel sugiere la presencia de la enfermedad, sin embargo, en la forma tuberculoides o paucibacilares es muy difícil demostrar su existencia. Otra posibilidad es mediante la biopsia cutánea, la cual permite la identificación de los bacilos, así como la afección histológica de los nervios periféricos.^{8,10}

Detección de antígenos. Se trata de una prueba serológica específica, basada en la determinación de anticuerpos IgM circulantes en la sangre de pacientes multibacilares contra el glucolípidos fenólico I (GLP-I) de la pared celular del bacilo. A pesar de que su especificidad es relativamente baja, presenta una sensibilidad de 85% para la variante LL y de 30% para la forma LT. En la actualidad, la infección subclínica se puede demostrar mediante el análisis molecular basado en la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), como las técnicas más utilizadas para detectar el ADN del bacilo en moco nasal.^{2,8,10,23,24,34,35}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los países no endémicos, no suele considerarse a la lepra como dictamen diferencial de lesiones cutáneas; sin embargo, debe considerarse en caso de neuropatía periférica o daños cutáneos persistentes si los afectados proceden de países en donde este mal es endémico.⁸

Cada una de las manifestaciones clínicas principales de la lepra tiene un diagnóstico diferencial distinto, así, las lesiones tuberculoides se asocian con el eczema, la psoriasis, pitiriasis versicolor o con infecciones por dermatofitos. Las lesiones hipopigmentadas podrían confundirse con vitíligo, sarcoidosis, el granuloma de las piscinas (*Mycobacterium marinum*), granuloma anular, granuloma multiforme, granulomatosis de Wegener, sífilis terciaria, leishmaniasis cutánea, *kala azar*, enfermedad de Lyme, infecciones micóticas profundas, oncocercosis, lupus profundo o linfomas cutáneos. La reacción leprosa simula lupus eritematoso, artritis reumatoide, exantemas virales, urticaria, erupciones farmacológicas y otras respuestas vasculares como el eritema multiforme.³⁰

TRATAMIENTO (Tabla 5)

El tratamiento oportuno y eficaz es requerido, y aunque exista poca evidencia en cuanto a éste, se ha visto que es capaz de ayudar a mejorar los síntomas y prevenir la discapacidad.²⁹

La historia durante los últimos 70 años de la terapéutica de esta infección ha pasado por varias fases, por lo que se puede dividir en tres periodos. El primer periodo, el cual abarca desde los primeros casos de lepra hasta que aparecieron en 1941 las primeras sulfonas. El segundo periodo inicia con la utilización de la monoterapia, pero aisladamente se experimenta con otros remedios. El último periodo surge en 1982 con la aparición de la poliquimioterapia. Para 1987, se habla de fármacos de segunda elección como son: quinolonas, minociclina y claritromicina, los cuales se emplean en caso de intolerancia, contraindicaciones o resistencias a los medicamentos mencionados anteriormente.^{1,28,35}

El fármaco clave en esta enfermedad es la dapsona, la cual es una antagonista del ácido fólico. Sus efectos secundarios son raros y consisten en la aparición de hemólisis, agranulocitosis (de 0.2 al 0.4% de los pacientes), hepatitis y dermatitis exfoliativa. Otros agentes quimioterapéuticos eficaces incluyen: rifampicina, clofazimina, etionamida, protionamida, ofloxacina, minociclina, levofloxacina, esparfloxacina, moxifloxacina y claritromicina.^{8,10}

En la actualidad, existe una potencial amenaza en los esfuerzos para el control exitoso de la lepra y que tiene que ver, como ocurre con la mayoría de las terapias antimicrobianas, con la presencia de cepas resistentes a los medicamentos. La resistencia a la dapsona está asociada con mutaciones sin sentido en el gen folP1, mientras que la resistencia a la rifampicina es inducida por una mutación en el gen rpoB.⁸

CONCLUSIÓN

La lepra es una de las enfermedades infecciosas más antiguas citadas en la historia de la humanidad y de la

Tabla 5: Tratamiento recomendado por la OMS.³⁰

Tipo de presentación	Supervisión mensual (mg)	Tratamiento diario (mg)	Duración
Paucibacilar	Rifampicina 600	Dapsona 100	Seis meses
Multibacilar	Rifampicina 600 Clofazimina 300	Clofazimina 50 Dapsona 100	12 meses
Paucibacilar con lesión única	Rifampicina 600 Ofloxacina 400 Minociclina 100		Dosis única

medicina, siendo de las más temidas en la época preinfectiosa. En la actualidad, la lepra tiene tratamiento y cura, sin embargo, todavía hoy sigue siendo un padecimiento que afecta gravemente al cuerpo del paciente debido al diagnóstico tardío y las dificultades de acceso a la atención integral, desde la prevención hasta la rehabilitación, por lo que existe un gran número de individuos con secuelas y, debido a la falta de esclarecimiento a la población, provocan enfermedad a la mente de la comunidad, lo que hace que esta infección sea la que más estigmatización social origina, lo que se traduce en discriminación social. Si bien se trata de un mal prevalente en países tropicales y subtropicales de América, Asia y África, no es de los más graves ni de los más frecuentes pero, debido a las grandes corrientes inmigratorias de los últimos años, se justifica tenerla en consideración.^{4,18,36}

REFERENCIAS

- Guillén RG, Samaniego RMJ, Fuster DCA. Estudio descriptivo de la lepra en residentes del sanatorio de Fontilles. *Enferm Dermatol*. 2016; 10 (27): 25-35.
- Eichelmann K, González GSE, Salas AJC, Ocampo CJ. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104 (7): 554-563.
- Torres GE, Vargas MF, Atoche DCE, Arrazola J, Carlos B, Arenas R. Lepra en México. Una breve reseña histórica. *Dermatología Rev Mex*. 2011; 55 (5): 290-295.
- Chimenes KE, Pascual CM, Piñol DC, Viñals IH, Rodríguez CME, López LJ. Lepra lepromatosa: revisión y caso clínico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11: E474-E479.
- Aranzazu N. Enfermedad de Hansen etiología, clínica y clasificación. *Dermatología Venezolana* 1994; 32 (4): 145-151.
- Arrieta R, Garcés MT, Ordóñez N, Fadul S, Pinto R, Rodríguez G. Lepra familiar. *Biomedica* 2001; 21: 248-255.
- Arenas GR, Torres GE, Vargas MF, Atoche DC, Arrazola J. Lepra. Clasificación y cuadro clínico. *Dermatol Rev Mex*. 2012; 56 (1): 47-54.
- Suzuki K, Akama T, Kawashima A, Yoshihara A, Yotsu RR, Ishii N. Current status of leprosy: Epidemiology, basic science and clinical perspectives. *J Dermatol*. 2012; 39: 121-129.
- Chavarro PB, Yesid SC, Infrida GM. *Mycobacterium leprae's* evolution and environmental adaptation. *Acta Trop*. 2019; 197: 105041. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105041>.
- Fleta ZJ. Lepra: aspectos clínicos y tratamiento. *Medicina Integral*. 2001; 38 (7): 309-314.
- Cardona CNM, Bedoya BG. Lepra: enfermedad milenaria y actual. *latreia*. 2011; 24 (1): 51-64.
- De Zubiría CR, Rodríguez RG. Historia de la lepra. Ayer, hoy y mañana. *Medicina*. 2003; 25 (1): 33-46.
- Rivas AM, Gómez LM. Lepra. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2008; 16 (3): 196-207.
- Hossein Azizi M., Bahadori M. A history of Leprosy in Iran during the 19th and 20th Centuries. *Archives of Iranian Medicine*. 2011; 14 (6): 425-430.
- Zuño BA. Revisión histórica del control de la lepra en el Perú. *Rev Med Exp*. 2001; 18 (1-2): 40-44.
- Reibela F, Cambaud E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Médecine et maladies infectieuses*. 2015; 45: 383-393.
- Goncalves CR, Franca K, Castillo D, AlHarbi M, Lotti T, Fioranelli M, et al. A synopsis of the history of Hansen's disease. *Wien Med Wochenschr* 2017; 167 (Suppl 1): S27-S30.
- Tatipally S, Srikantam A, Kasetty S. Polymerase chain reaction (PCR) as a potential point of care laboratory test for leprosy diagnosis. A systematic review. Available in: <http://dx.doi.org/10.3390/tropicalmed3040107>.
- Urbina TJ, García SM, Letón PM, Ruiz PR. Epidemiología de la lepra a través del estudio de la frecuentación en el Hospital Especializado de Trillo durante el periodo 1943-1995. *Rev Esp Salud Pública*. 1997; 71: 363-477.
- Burstein Z. La lepra, enfermedad paradigmática, ¿podrá ser eliminada en un futuro cercano? *Folia Dermatológica Peruana*. 2002; 13 (2): 51-56.
- Grzybowski A, Sak J, Suchodolska E, Virmond M. Lepra: various etiologies from miasma to bacteriology and genetics. *Clinics in Dermatology*. 2015; 33: 3-7.
- Aldama A, Guglielmo C, Rivelli V, Mendoza G. Lepra multibacilar en niños. *Pediatr (Asunción)*. 2011; 38 (3): 213-216.
- Gómez JR, Moll F. Lepra: enfermedad olvidada. Situación actual y trabajo sobre el terreno. *Enf Emerg*. 2005; 7 (2): 110-119.
- Fuentes J, Jiménez J, Urueta G, Fadul S, Meléndez E, Guerrero M, et al. Lepra en la isla colombiana de Providencia. *Biomédica*. 2020; 40 (Supl. 1): 26-31.
- Muñoz MC, Leggio LK, Navas AM. Lepra lepromatosa con reacción tipo II: reporte de caso. *CIMEL*. 2017; 22 (1): 54-57.
- Carbajal PP, Arenas R. Datos epidemiológicos en 31 pacientes con lepra. Estudio retrospectivo en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González". *Dermatología Rev Mex*. 2005; 49: 153-156.
- Núñez Martí J. M., Marrero Calvo M. D., Salud dental en pacientes con lepra. *Fontilles, Rev Leprol*. 2018; 31 (4): 259-269.
- Concha RM, Cossio TML, Salazar SI, Fich SF, Pérez CC, González BS. Enfermedad de Hansen: Revisión a propósito de un caso. *Rev Chil Infect*. 2008; 25 (1): 64-69.
- Pandhi D, Chhabra N. New insights in the pathogenesis of type 1 and type 2 lepra reaction. *Indian J Dermatol Nenercol Leprol*. 2013; 79: 739-749.
- Fragozo MLC, Villalobos CCA. Enfermedad de Hansen (Lepra): eritema nodoso leproso. Presentación de caso. *Biociencias*. 2017; 12 (1): 101-108.
- Chaves W, Castro C, Garzón KC, Fontalvo MT, Viracacha GC, Ruano CA, Suárez JA. Eritema nudoso secundario a reacción tipo 2 como manifestación de lepra lepromatosa. Un reporte de caso. *Repert Med Cir*. 2016; 25 (4): 241-246.
- Abhijeet Kumar Jha, Zeeshan M, Pankaj Tiwar, Anupama Singh, Prasoon Kumar R., Chaudhary R. KP. Dermoscopy of type 1 lepra reaction in skin of color. *Dermatol Pract Concept*. 2020; 10 (3): e2020083.
- Barbosa MS, Andrade de Sousa IB, Simionatto S, Borsuk S, Beutinger MS. Recombinant polypeptide of *Mycobacterium leprae* as a potential tool for serological detection of leprosy. *AMB Expr*. 2019; 9: 201-210.
- López AFJ. Diagnóstico y tratamiento de la lepra. *Salud Pública de México*. 1998; 40 (1): 1-10.
- Noordeen SK. History of chemotherapy of leprosy. *Clin Dermatol*. 2016; 34 (1): 32-36.
- Da Silva SK, Magali FC, Ribeiro SF, Fagundes CGM, Maia MF, Matumoto S. Significado de la lepra para personas que experimentaron el tratamiento en el periodo sulfónico y de poliquimioterapia1. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2015; 23 (4): 620-627.



CARTA AL EDITOR

Reflexiones sobre la medicina de laboratorio en la salud laboral

Reflections on laboratory medicine in occupational health

Sánchez-González Jorge Manuel*

Desde mi perspectiva, la Medicina de Laboratorio –Patología Clínica–, tiene un papel preponderante en la prevención de enfermedades de los trabajadores, el cual no ha sido, así lo aprecio, suficientemente utilizado. Generalmente, se utilizan diversos estudios de laboratorio en la batería de requisitos de ingreso laboral y, si la empresa cuenta con un departamento médico o un profesional de la salud laboral (SL), se realizan evaluaciones anuales, con las cuales dan seguimiento a padecimientos crónicos señalados por los propios pacientes. Ya en la cotidianidad de las empresas, no es sistemático el abordaje integral a la salud de sus trabajadores para diagnosticar oportunamente y prevenir enfermedades o disminuir o evitar sus complicaciones, en especial de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), como la diabetes, o las inmunológicas o reumáticas, para mantener saludable al trabajador en el tiempo.

Ante las reformas del mercado de trabajo y de las prestaciones sociales que se han efectuado los últimos lustros en México y el mundo –intensificadas y seguramente modificadas por la nueva realidad que aceleró la pandemia por SARS-CoV-2– tenemos la responsabilidad de asegurar una mejor SL.¹⁻³ También es indispensable involucrar las consecuencias de la enfermedad por COVID-19 –pandemia– porque ya modificó mundialmente paradigmas de la humanidad, como lo hicieron en su momento, en otras décadas y centurias, diferentes pandemias, de las cuales parece que no aprendimos las lecciones. Lamentablemente,

la pandemia actual ha propiciado gran cantidad de muertes, cuyas secuelas requieren rehabilitación, y la pérdida de al menos 162 millones de empleos formales en aquellos países pertenecientes al G20.^{4,5}

Sabemos que ahora, en México, y seguramente en muchos países latinoamericanos, por obligación normativa se tendrán que atender numerosos requisitos dictados desde la Organización Internacional del Trabajo (OIT). En México, ya son obligatorios la NOM-035-STPS y los reglamentos relativos a la vigilancia de la salud de los empleados –se encuentran en la primera fase de implementación–, pero deberíamos actuar por convicción y no por obligación en el cuidado de la SL.⁶⁻⁸ Para los próximos años, la condición para potencializar hoy una apropiada SL es fortalecer los cimientos que se han logrado, abordándola desde las múltiples disciplinas y adelantos científicos que confluyen, como salud pública, medicina de laboratorio, medicina del deporte, ergonomía, psicología, seguridad biológica, nuevas tecnologías, y comunicación, entre otras muchas, y que éstas converjan en forma interdisciplinaria e interinstitucional en forma sistémica.^{9,10} Por otra parte, aun cuando subsisten los riesgos clásicos en el trabajo, cada vez es mayor el protagonismo de varios factores de riesgo psicosocial y estrés laboral, derivados de novedosas formas de organización en el empleo. Otro aspecto poco afrontado es conocer el impacto que tiene una inapropiada SL en el producto interno bruto (PIB) y en los resultados financieros de las empresas, a causa del

* Patólogo clínico,
Instituto Nacional
del Aprendizaje de
Habilidades para
la Investigación
y las Ciencias,
A.C. (INAHIC).

Correspondencia:
**Jorge Manuel
Sánchez-González,
MD, PhD.**
E-mail: juevesm@
gmail.com



Citar como: Sánchez-González JM. Reflexiones sobre la medicina de laboratorio en la salud laboral. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (1): 34-36. <https://dx.doi.org/10.35366/101568>

ausentismo del empleo por enfermedad, lo cual afecta directamente la productividad. La OIT (2005) calculó que las pérdidas debidas a indemnizaciones, días de actividad perdidos, interrupciones de la producción, formación-reconversión profesional y gastos médicos asociados, entre otros aspectos, representan el cuatro por ciento del PIB mundial (1,251,353 millones de dólares), esto antes de esta pandemia y colapso económico global. Cada año, mueren dos millones de hombres y mujeres a causa de los accidentes de trabajo y padecimientos profesionales. En todo el mundo se producen anualmente 270 millones de accidentes de este tipo y 160 millones de enfermedades profesionales.¹¹⁻¹⁴

Otra cuestión que se debe considerar es el inminente retraso de la edad de jubilación, derivado de la prolongación de la vida laboral que dictan acuerdos y normativas, que va de la mano de la elevación en la expectativa de vida. Dicha extensión en el promedio de vida al nacer (en México, en 2019, es 75.1 años), se acompaña en nuestra población de múltiples y variadas expresiones de las ECNT exacerbadas, entre otros muchos factores, por la obesidad y sobrepeso, sumados los accidentes y sus secuelas en el tiempo; y muy relevante hoy, los padecimientos mentales no diagnosticados oportunamente –depresión principalmente– y cáncer, por citar solamente algunas de las 10 más prevalentes en nuestro país, que aumentan la «carga mundial de la enfermedad» cuyo principal indicador son los «años de vida ajustados por discapacidad», por invalidez temporal o permanente, el cual incide directamente en la productividad en el empleo y el bienestar social en su conjunto.^{1,11,15}

Lo anterior hace inaplazable que tal coordinación interdisciplinaria e interinstitucional ofrezca seguridad cuando se padece un problema de salud y, en especial, ejecutar acciones preventivas para evitar la aparición de complicaciones, evitables o controlables en la mayoría de los casos. Es donde la medicina de laboratorio debe tener un papel predominante, y no limitarse al consultorio u hospitales, no basta únicamente con tener excelentes programas de calidad de los resultados, entendemos que esto es una obligación técnica y ética; y con ello contribuir a disminuir la incapacidad laboral parcial o total a destiempo, pérdida de capital laboral y el incremento en la «pérdida de años saludables». Además considerando que muchas políticas públicas, reglas de operación, y condiciones del mercado de trabajo se dieron hace años, cuando la expectativa de vida y la carga de la enfermedad eran diferentes y que debemos ahora ajustar al actuar.¹⁶⁻¹⁸

Debemos utilizar los datos y parámetros estadísticos que hoy generamos en el laboratorio como instru-

mentos e insumos en la definición de prioridades en salud, evaluación del impacto de determinadas intervenciones sanitarias y laborales, e incluso la definición y actualización de políticas públicas. La medicina de laboratorio es también indispensable en la investigación y determinación de las epidemias y su apropiada difusión –infodemia– y en algunas latitudes la determinación de «sindemias». El laboratorio debe informar y coadyuvar a las estrategias científicas de prevención de salud, para propiciar una adecuada «comunicación de riesgo». Todo laboratorio, –no sólo los gubernamentales– debe estar colaborando en el análisis de la persistencia de la actual pandemia y otras epidemias presentes, permanecer al tanto de la aparición de enfermedades emergentes y reemergentes –como es el caso del cáncer, diabetes, sobrepeso, obesidad–, las arbovirosis como el dengue, zika, fiebre amarilla, chikunguña, rebrote probable de sarampión; o hallarse oportunamente pendiente de la amenazadora influenza aviar que en cualquier momento puede surgir, o el temible incremento mundial de la resistencia bacteriana a los antibióticos –que nos podrían devastar en dos décadas– y evitarle a la población ser tomada por sorpresa nuevamente.²¹⁻²³

Para finalizar este breve abordaje desde la perspectiva de las diferentes especialidades de la medicina, destaco nuevamente la importancia de la medicina de laboratorio y los datos biológicos que cotidianamente genera y aporta en la prevención y detección oportuna de padecimientos. Estos han de encontrarse inmersos en la ética y el derecho sanitario, contribuyendo a disminuir la carga de la enfermedad y discapacidad.^{2,16,22,23} Dichos datos biológicos que corrientemente generan tales laboratorios –que deberán estar disociados de los nombres de los pacientes–, debemos compartirlos, analizarlos y utilizarlos para favorecer la preservación de un buen estado de salud poblacional.

REFERENCIAS

1. Henry ML. Labour process and occupational health in the current productive scenario: The increasing incidence of psychosocial risks at work. Rev Cien Soc. 2019; 32 (44): Available in: <http://orcid.org/0000-0002-2869-8506>
2. Hidrobo RMC, Melo SDN, Montoya EAM. Bienestar laboral como factor protector de los riesgos psicosociales: revisión sistemática. Universidad de Antioquia Colombia [Internet]. Available in: <http://hdl.handle.net/10495/18668>
3. Alvarado ML, Madero GS, Luengo MCE. Efectos del estrés y el bienestar laboral con el trabajo a distancia en el entorno del COVID-19: México, Perú y Chile. Univ. Tecnológica de Perú. Available in: <https://hdl.handle.net/20.500.12867/4027>

4. Hanefeld J, Powell-Jackson T, Balabanova D. Comprender y medir la calidad de la atención: tratar la complejidad. Available in: <https://www.who.int/bulletin/volumes/95/5/16-179309-ab/es/>
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Salud de los trabajadores en la región de las Américas. Available in: https://www.paho.org/spanish/gov/cd/cd41_15.pdf?ua=1
6. Hernandez LJ, Ocampo J, Rios DS, Calderon C. The WHO model as a guideline for public health based on social determinants. *Rev Salud Pública* [Internet]. 2017; 19 (3): 393-395. Available in: <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n3.68470>
7. Kersbergen K. The declining resistance of Welfare State to change? In: Kunhale S, editor. *Survival of the European Welfare State*. London: Routledge; 2000, pp. 19-36.
8. Benavides FG. Salud pública y seguridad social, dos componentes básicos del estado de bienestar. *Gac Sanit*. 2011; 25: 91-93.
9. Sánchez GJM. El sistema de salud en México, En: *La salud de los mexicanos 2007-2012*. Colección Platino, LXXV Aniversario de la Academia Mexicana de Cirugía. 2009 Editorial Alfil, S.A de C.V. ISBN 978-6077504-28-3.
10. Organización Mundial de la Salud (OMS). Salud de los trabajadores en la región de las Américas. 1999. Disponible en: https://www.paho.org/spanish/gov/cd/cd41_15.pdf?ua=1.
11. González AN, Pombo C. ¿Cómo puede la inteligencia artificial ayudar en una pandemia? *BID*. 2020. doi: 10.18235/0002300.
12. McKee M, Reeves A, Clair A, Stuckler D. Living on the edge: precariousness and why it matters for health. *Arch Public Health*. 2017; 75: 13.
13. Diagnóstico de la OCDE sobre la estrategia de competencias, destrezas y habilidades de México. Available in: <https://www.oecd.org/mexico/Diagnostico-de-la-OCDE-sobre-la-Estrategia-de-Competencias-Destrezas-y-Habilidades-de-Mexico-Resumen-Ejecutivo.pdf>
14. Castillo-Ortiz JD, Valdivia-Nuno JJ, Ramírez A, Barajas-Ochoa Z, Sánchez GJM, Ramos-Remus C. Fifteen-year trend in information on the World Wide Web for patients with rheumatoid arthritis: evolving, but opportunities for improvement remain. *Rheumatol Int*. 2016; 36 (9): 1281-1289. doi: 10.1007/s00296-016-3507-2.
15. NORMA Oficial Mexicana NOM-035-STPS-2018, Factores de riesgo psicosocial en el trabajo-Identificación, análisis y prevención. Available in: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5541828&fecha=23/10/2018
16. Almeida-Filho N. Complexity and trans-disciplinarity in the collective health field: concepts' evaluation and applications. *SAL. COLECTIVA*, Buenos Aires, 2006; 2 (2): 123-146.
17. Benavides FG, Delclós J, Serra C. El Estado de bienestar y la salud pública, una relación que debe ser actualizada. *Gac Sanit*. 2018; 32 (2): 193-197
18. Sánchez CJL. Bioética y derecho sanitario. *Diabet Hoy Med Sal*. 2017; 18 (1): 13-23.
19. Grupo de Trabajo de la Fundación Mexicana para la salud. Universalidad de los Servicios de Salud en México. *Dic*. 2012, *Salud pública de México* 55 (SPE): 1-64.
20. Sánchez-González JM, Ramos-Remus C, Jácome-Sánchez B, García-Ortiz R, Flores-Ramos J, Santoscoy HF. Virus Zika en México. *Rev Mex Patol Clin Med Lab* 2016; 63 (1): 4-12.
21. Sánchez GJM. *Global obesity Forum*, New York, USA, 2012. *Diabetes Hoy XV*. 2012; (4): 90-98.
22. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5541828&fecha=23/10/2018.
23. Fajardo-Ortiz G, Fernández-Ortega MA, Ortiz-Montalvo A, Olivares-Santos RA. The paradigm of complexity dimension in health systems. *Cir Cir*. [Internet]. 2015; 83 (1): 81-86. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.circir.2014.03.001>

www.medigraphic.org.mx



Instrucciones para los autores

La **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio** es el órgano oficial de difusión de la Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC) y de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio (ALAPAC/ML). La revista publica artículos originales, casos clínicos, temas de revisión, informe de casos clínicos, notas de historia, editoriales por invitación, cartas al editor y noticias varias de la FEMPAC y la ALAPAC/ML. Para su aceptación, todos los artículos son analizados inicialmente al menos por dos revisores y finalmente ratificados por el Comité Editorial.

La **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio** acepta, en términos generales, las indicaciones establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*. La versión actualizada de las *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* se encuentra disponible en www.icmje.org. Una traducción al español de esta versión de las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas se encuentra disponible en: www.medigraphic.com/requisitos

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los artículos aceptados serán propiedad de la **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor. El autor principal debe guardar una copia completa del manuscrito original.

Los artículos deberán enviarse al editor de la **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio**, a la dirección electrónica: alberto.zamora@medigraphic.com

Los requisitos se muestran a continuación en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en www.medigraphic.com/patologiaclinica/instrucciones (PDF). Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

La lista de verificación en formato PDF deberá enviarse junto con el manuscrito, también deberá adjuntar la forma de transferencia de derechos de autor. Los manuscritos inadecuadamente preparados o que no sean acompañados de la lista de verificación serán rechazados sin ser sometidos a revisión.

ASPECTOS GENERALES

- Los artículos deben enviarse en formato electrónico. Los autores deben contar con una copia para su referencia.
- El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta, con márgenes de 2.5 cm en cada lado. La cuartilla estándar consiste en 30 renglones, de 60 caracteres cada renglón (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas, 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.
- Numeración consecutiva de cada una de las páginas, comenzar por la página del título.

- Anote el nombre, dirección y teléfono de tres probables revisores, que no pertenezcan a su grupo de trabajo, a los que se les puede enviar su artículo para ser analizado.

TEXTO

Página de título

- Incluye:
 - 1) Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres,
 - 2) Nombre(s) de los autores en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno pueden aparecer enlazados con un guión corto,
 - 3) Créditos de cada uno de los autores,
 - 4) Institución(es) donde se realizó el trabajo y
 - 5) Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono, fax y dirección electrónica del autor responsable.

Resumen

- En español e inglés, con extensión máxima de 200 palabras.
- Estructurado conforme al orden de información en el texto:
 - 1) Introducción,
 - 2) Objetivos,
 - 3) Material y métodos,
 - 4) Resultados y
 - 5) Conclusiones.
- Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan la primera vez que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional no requieren especificación de su significado.
- Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo seis.

Texto

- Manuscrito que no exceda de 10 páginas, dividido en subtítulos que faciliten la lectura.
- Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen y las de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano.
- Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico, la posología

y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.

- Al final de la sección de material y métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

Reconocimientos

- Los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias. Enviar permiso por escrito de las personas que serán citadas por su nombre.

Referencias

- Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- Las referencias que se citan solamente en los cuadros o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación del cuadro o figura en el texto.
- Las comunicaciones personales y datos no publicados, serán citados sin numerar a pie de página.
- El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al *Catálogo de la National Library of Medicine* (NLM): disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (accesado 4/Mar/13). Se debe contar con información completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revista abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura *et al.* Ejemplos:

Artículo de publicaciones periódicas:

Díaz PP, Olay FG, Hernández GR, Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM, Alcántara GLE. Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. *Rev Latinoamer Patol Clin* 2012; 59 (4): 243-250.

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Cuadros

- No tiene.
- Sí tiene.
Número (con letra): _____
- La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Como máximo se aceptan 50 por ciento más uno del total de hojas del texto.
- Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada cuadro por sí solo explica su contenido y permite correlacionarlo con el texto acotado.

Figuras

- No tiene.
- Sí tiene.
Número (con letra): _____
- Se consideran como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales. Como máximo se aceptan 50 por ciento más una del total de hojas del texto.
- La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.
- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones se presentan por separado.

Las imágenes salen en blanco y negro en la versión impresa de la revista. Sin embargo, si las imágenes enviadas son en color, aparecerán así (en color) en la versión electrónica de internet. Si el autor desea que también se publiquen en color en la versión impresa, deberá pagar lo correspondiente de acuerdo con la casa editorial.

Fotografías

- No tiene.
- Sí tiene.
Número (con letra): _____
en color: _____
- Serán de excelente calidad, blanco y negro o en color. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 ppp. Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). deberán evitarse los contrastes excesivos.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.
- Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

Pies de figura

- No tiene.
- Sí tiene.
Número (con letra): _____
- Están señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les corresponde.

Aspectos éticos

- Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en la Ley General de Salud (Título Quinto) de México, así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectuó.
- Los experimentos en animales se ajustan a las normas del *National Research Council* y a las de la institución donde se realizó.
- Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo: [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Autor (es): [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio**, los derechos de autor serán propiedad de esta revista.

Nombre y firma de todos los autores

[Redacted] [Redacted] [Redacted]
[Redacted] [Redacted] [Redacted]

Lugar y fecha: [Redacted]

