

## SUMARIO

### EDITORIAL

- 5 Reunión anual de la OMS sobre la úlcera de buruli. 28-30 abril 2011. Dr. José RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA.

### TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

- 5 Lepra infantil: Presentación de un caso (Childhood leprosy: report of a case). BEATRIZ DI MARTINO ORTIZ, MIRTHA RODRÍGUEZ MASI, OILDA KNOPFELMACHER y LOURDES BOLLA DE LEZCANO.  
11 Lucha contra la Lepra en India. VIJAY.  
17 Modalidades del proceso centinela en Lepra (I). ODELAISY SUÁREZ MORENO, ZOLILA HERNÁNDEZ GUTIÉRREZ, MARÍA ALONSO GÓMEZ, NIEVES ATRIO MOURIÑO, LAURA HURTADO GASCÓN, MARÍA REYES SIMÓN y ODISNEY LUGO SUÁREZ.  
23 Reactividad serológica y celular frente a proteínas micobacterianas en la enfermedad de Hansen. ELSA RADA, NACARID ARANZAZU, VESTALIA RODRÍGUEZ, RAFAEL BORGES y JACINTO CONVIT.  
41 Sistema de derivación: un enlace vital para el sostenimiento de los servicios de lepra. P.S.S. SUNDAR RAO.

### NOTICIAS

- 49 Cursos Internacionales de Leprología 2011.  
51 Curso Especialista Universitario en Dermatología Tropical.  
53 Informe reunión: Informe proyectos de investigación Lepra convocada por la Netherlands Relief Association. 1 de Abril 2010 en Utrecht (Holanda). PEDRO TORRES.

### ACTUALIDAD DE LOS PROYECTOS DE COOPERACIÓN FONTILLES

- 55 La asociación Fontilles seguirá su colaboración con Nepal Leprosy Trust durante los años 2011-2013. FÁTIMA MOLL CERVERA.

### FORMACIÓN CONTINUADA

- 59 Lesiones óseas. Manifestaciones radiológicas. Dr. José RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA.  
63 Manifestaciones viscerales. Dra. INÉS SUÁREZ GARCÍA.

### 69 RESÚMENES SELECCIONADOS

Vol. XXVIII Núm. 1 - 2011

revista de LEPROLOGÍA



INDIA

Colaboran:





**ILEP**

Fédération Internationale des Associations contre la Lèpre  
International Federation of Anti-Leprosy Associations

234 Blythe Road  
London, W14 0HJ, UK

Tel: +44 (0)20 7602 6925  
Fax: +44 (0)20 7371 1621  
E-mail: ilep@ilep.org.uk  
Web site: www.ilep.org.uk



**3 AÑOS JUNTOS  
POR NEPAL**

Fontilles 100  
POR UN MUNDO SIN LEPROA años

**Fontilles 100**  
POR UN MUNDO SIN LEPROA años




**TRABAJANDO JUNTOS  
POR UN MUNDO SIN LEPROA**

Aide aux Léproux Emmaüs-Suisse • American Leprosy Missions • Association Française Raoul Follereau • Associazione Italiana Amici di Raoul Follereau • LEPROA, British Leprosy Relief Association • Fondation du CIOMAL • Damien Foundation Belgium • Deutsche Lepra und Tuberkulosehilfe • Fondation Luxembourgeoise Raoul Follereau • Fontilles Lucha contra la Lepra • Le Secours aux Léproux, Canada • Netherlands Leprosy Relief • Sasakawa Memorial Health Foundation • The Leprosy Mission International •

Registered Charity No. 280676



# revista de **LEPROLOGÍA**

## **EDITORA**

Dra. Montserrat Pérez López

## **EDITORES ASOCIADOS**

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

Dr. Pedro Torres Muñoz

## **SECRETARIA**

Verónica Mas Oliver

## **COMITÉ EDITORIAL**

Bottasso, Óscar (Argentina)	Lorente Moltó, Francisco (Etiopía)
Caballero, Nelson (Nicaragua)	Martínez Morales, Elvia Urania (Nicaragua)
Capó, Virginia (Cuba)	Moll, Fátima (España)
Cuevas, Jesús (España)	Pérez Arroyo, Mariano (España)
Donoghue, Helen (Inglaterra)	Periche, Juan (República Dominicana)
Fafutis Morris, Mary (México)	Rodríguez, Gerzain (Colombia)
Fuentes Morales, Lesny Ruth (Honduras)	Rojas-Espinosa, Óscar (México)
Hernández, José M.º (Brasil)	Souza Cunha, Maria da Graça (Brasil)
Lockwood, Diana (Inglaterra)	Stanford, John L. (Inglaterra)

## **PUBLICACIÓN INCLUIDA EN**

IME (Índice Médico Español), IBECS (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud), CHEMICAL ABSTRACTS, BIOLOGICAL ABSTRACTS, LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

### **IMPRIME**

Federico Domenech, S. A. Valencia

Depósito Legal: V. 420-1958

ISSN: 0367-2743

### **SECRETARÍA**

Biblioteca médica.

03791 Fontilles (Alicante)

España

[biblioteca@fontilles.org](mailto:biblioteca@fontilles.org)

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como soporte válido. Ref. SVR N.º 126

# PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

## NORMAS PARA LOS AUTORES

*Revista de LEPROLOGÍA* agradece la colaboración científica sobre el campo de la leprología y la dermatología, incluyendo investigaciones científicas, terapéuticas, epidemiológicas y sobre ciencias básicas en conexión con estas especialidades.

Los manuscritos remitidos deberán cumplir los siguientes requisitos:

- a) Ser originales y no haber sido publicados anteriormente en ninguna otra revista.
- b) Los textos se enviarán, preferiblemente, en soporte informático, bien por correo electrónico o en su defecto, se enviará un disquete, en formato Word, a doble espacio y con margen izquierdo de 2,5 cms. Pueden incluirse las fotografías y los gráficos que el autor crea pertinentes, aunque la dirección de la revista se reserva el derecho a introducir cualquier cambio en este aspecto.
- c) Estarán escritos en castellano y llevarán un resumen (si es posible también traducido al francés y al inglés para mejor difusión del trabajo en el extranjero) que tendrá una extensión mínima aproximada de 100 palabras y máxima de 200 palabras; éste debe ser un artículo en miniatura. A continuación del resumen se escribirán las palabras claves con objeto de que reflejen los contenidos esenciales del artículo. No superarán el número de 5, para ello se recomienda hacer uso de los términos recogidos en el Índice Médico Español y el MeSH<sup>®</sup> (*Medical Subject Headings*) del *Index Medicus*.
- d) El texto constará de las siguientes partes: Título. Autores. Nombres y apellidos de cada autor (es conveniente indicar: Servicio, Departamento o Centro en el que se hayan realizado). Resúmenes. Palabras Clave. Texto. Referencias bibliográficas, que sólo incluirá las referencias citadas en el texto y por orden de su aparición en el mismo, siguiendo los ***Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas*** (*Estilo Vancouver*) elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>); para los títulos abreviados de las revistas se recomienda el *Index Medicus-MEDLINE*<sup>®</sup>. Fotos con sus pies y orden en que se han de imprimir. Dirección postal del autor a quien debe dirigirse la correspondencia relativa al artículo.
- e) Los artículos se enviarán a la redacción de la Revista. Sanatorio San Francisco de Borja. 03791 FONTILLES (Alicante) España. Tel. +34 96 558 33 50 - Fax: +34 96 558 33 76. E-mail: **[biblioteca@fontilles.org](mailto:biblioteca@fontilles.org)**
- f) La dirección de la revista se reserva el derecho de no aceptar los originales y el hacer las correcciones de estilo necesarias. Si éstas fueran muy importantes, se hará previa consulta con el autor y preferentemente se indicará a éste la forma en que se debe someter de nuevo el manuscrito para su publicación.
- g) Los trabajos serán publicados a medida que lo permita el espacio disponible de la revista, siguiendo orden riguroso de antigüedad en su recepción.
- h) Después de publicado en *revista de LEPROLOGÍA* podrá ser transcrito total o parcialmente en cualquier revista, siempre que se haga expresa referencia a su procedencia.
- i) La redacción de la revista no acepta la responsabilidad de los conceptos y criterios que publica, la cual es única y exclusivamente de los autores. Los volúmenes de esta revista están formados por 6 números cada uno.

### REUNIÓN ANUAL DE LA OMS SOBRE LA ÚLCERA DE BURULI 28-30 ABRIL 2011

Personal sanitario del Sanatorio de Fontilles se ha desplazado como en años anteriores a la Reunión Anual sobre Úlcera de Buruli que ha tenido lugar en la sede de OMS en Ginebra del día 28 al 30 de abril.

Son ya bastantes años en los que nuestra Institución trabaja en esta enfermedad. Tenemos experiencia sobre el terreno en países importantemente afectados como son Costa de Marfil, Ghana y RD. Congo.

Nuestros primeros pasos en esta enfermedad comenzaron a finales de los 90 en el Hospital Notre Dame de Carmel-Sakassou y el Hospital de Manikro en Costa de Marfil. En aquellos años era un trabajo muy frustrante, muy poco se conocía de la enfermedad, no existía tratamiento adecuado y los pacientes que nos llegaban eran pacientes que llegaban tarde con grandes úlceras. A la vuelta a España en estos años de los viajes que a estos países realizábamos llegábamos con una sensación de tristeza pues el desconocimiento sobre la enfermedad, el poco interés y el abandono de su control era manifiesto.

Todo cambió a partir del año 1998 en el que ya con casuísticas importantes y numerosos países afectados se realizó la reunión de Yamoussoukro en Costa de Marfil. En ella participaron los Ministerios de Salud de los países afectados, OMS y ONGs que se plantearon respaldar proyectos científicos de lucha contra la enfermedad. Desde entonces hasta nuestros días muchos han sido los avances conseguidos. Las reuniones anuales celebradas en la Sede de OMS en Ginebra han sido las dinamizadoras de todos estos avances científicos y de los proyectos realizados sobre el terreno.

Tenemos ya conocimientos de la etiología, transmisión, clínica, aspectos de laboratorio,... y desde el año 2005 OMS aconsejó el tratamiento antibiótico utilizando 2 drogas: Rifampicina y Estreptomina. Estas reuniones también han propulsado los aspectos prácticos de lucha contra la enfermedad sobre el terreno, allí se reúnen los Directores de los programas y el personal sanitario que trabaja en los mismos, planteando e intentado corregir todas las dificultades que ocurren en el trabajo diario.

Ya nos estamos planteando nuevas posibilidades de mejora y control de los pacientes afectados. Debemos continuar con la investigación de aspectos todavía desconocidos y desarrollar el trabajo con los pacientes afectados con labores de rehabilitación y de cirugía reconstructiva en aquellos que quedaron con secuelas.

Ha sido el interés de los Ministerios de Sanidad, el respaldo de OMS y el apoyo económico y profesional de diferentes ONGs el que ha permitido que en esta enfermedad olvidada tengamos una luz de esperanza para su control, en un corto plazo.

DR. JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA  
*Director Médico Lepra*



### LEPRA INFANTIL: PRESENTACIÓN DE UN CASO (CHILDHOOD LEPROSY: REPORT OF A CASE)

Beatriz Di Martino Ortiz<sup>a</sup>, Mirtha Rodríguez Masi<sup>b</sup>,  
Oilda Knopfmacher<sup>c</sup>, Lourdes Bolla de Lezcano<sup>d</sup>

#### RESUMEN

La lepra entre los niños es más frecuente de lo que solía pensarse, sobre todo en lugares tropicales y subtropicales, como nuestro país. El hecho de que los síntomas iniciales de la lepra son muchas veces mal diagnosticados por pacientes y médicos, hace que el diagnóstico se establezca tardíamente, motivo por el cual el pediatra y dermatólogo deberían pensar en esta enfermedad para realizar de esta manera un diagnóstico precoz con el tratamiento específico. Se presenta el caso clínico de una niña de 10 años de edad con una forma de lepra considerada poco frecuente en niños. Se realizó tratamiento con terapia multibacilar (MB-OMS) con Rifampicina 600 mg/día + Clofazimina 300 mg/día + Dapsona 100 mg/día (las tres drogas juntas el mismo día en toma mensual) y los 28 días restantes del mes con Clofazimina 50 mg/día + Dapsona 100 mg/día (las dos drogas juntas el mismo día durante 28 días), hasta completar con este esquema 18 meses. La remisión de las lesiones fue completa y no se observaron episodios reaccionales.

#### SUMMARY

Childhood leprosy is very common, especially in tropical and subtropical areas, such as Paraguay. Early symptoms can be missed in a routine examination and the diagnosis can pass unnoticed. Pediatricians and dermatologists should remember the manifestations of this disease in order to make an early diagnosis. We present the case of a 10-year-old child with borderline Hansen disease, considered unusual in children. She was treated with multibacillary therapy (MB-WHO) with the combination of Rifampicin 600 mg, clofazimine 300 mg, and dapsone

<sup>a</sup> *Dermatopatólogo.*

<sup>b</sup> *Médico dermatólogo. Profesor asistente.*

<sup>c</sup> *Médico dermatólogo. Profesor adjunto y Jefe de Sala.*

<sup>d</sup> *Médico dermatólogo. Profesor Titular y Jefe de Cátedra, Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de la Asunción, Paraguay. beatrizdimartino@gmail.com.*

100 mg once a month (the three drugs together on the same day once a month for 18 months); the remaining 28 days of the month, the child received clofazimine 50 mg/day and dapsone 100 mg/day (the two drugs together on the same day 28 days of the month for 18 months). This therapy produced remission of the lesions without reactional states.

## INTRODUCCIÓN

En países en desarrollo, donde la lepra constituye un problema de salud pública, es bien aceptado que los niños, por debajo de los 5 años son más susceptibles de desarrollarla que los adultos. Alrededor del 17.13 por ciento de todos los casos de lepra en la India son en niños por debajo de 15 años.<sup>(1)</sup>

Muchos estudios sugieren que la presencia de contactos intradomiciliarios de pacientes leprosos aumenta el riesgo de infección y el desarrollo de la enfermedad.<sup>(2, 3, 6)</sup>

Van Beers *et al*<sup>(2)</sup> demuestran que el riesgo de que un niño desarrolle lepra es 4 veces mayor en contacto con personas próximas y 9 veces mayor en los contactos intradomiciliarios. El máximo riesgo se observa cuando el contacto es multibacilar e intradomiciliario.

El riesgo de desarrollar lepra es similar con un contacto paucibacilar (PB) intradomiciliario que otro multibacilar (MB) próximo.<sup>(3)</sup> Esto demuestra la importancia no solo del tipo de lepra sino de la distancia como factor contribuyente importante en el desarrollo de la misma.

La alta incidencia de reacciones y daños nerviosos en niños enfatiza la importancia de una detección temprana y tratamiento.<sup>(3)</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente escolar de sexo femenino, de 10 años de edad, de procedencia y residencia urbana, que refiere aparición de mancha oscura en brazo derecho de 2 años de evolución, asintomática, que fue sobreelevándose, y aumentando de tamaño, características con las que se presenta en la actualidad. Hace 1 mes lesiones sobreelevadas en piernas, brazos y rostro. Congestión basal desde el inicio del cuadro.

**Antecedentes patológicos familiares.** Padre con diagnóstico de enfermedad de Hansen, hace 9 años. Recibió tratamiento por 6 meses abandonándolo posteriormente.

**Examen físico.** Dermatitis constituida por:

- Placa en plato invertido con centro claro, borde interno regular y borde externo difuso, de aproximadamente 5x2.5 cm en región malar derecha.
- Pápulas violáceas entre 0.5-0.8 cm de diámetros en todo el rostro (*Figura 1*).
- Placas en ambos miembros superiores (MMSS), de centros claros, borde interno regular y borde externo difuso, de aproximadamente 7x3.5 cm la mayor en brazo izquierdo y otras menores de similares características a las



descritas anteriormente en antebrazos bilateral. Pápulas violáceas infiltradas, bien delimitadas, entre 0.5-0.8 cm de diámetros en antebrazos y brazos (Figura 2).

- En miembros inferiores (MMII) se observaban lesiones tipo placas de 10x5 cm en número 2 en pierna izquierda con iguales características anteriores y múltiples nódulos bilaterales.

No se palpan cordones nerviosos. No se observan trastornos de la sensibilidad.



**Figura 1**



**Figura 2**

**Figuras 1 y 2:** Clínica. Placas eritematovioláceas en ambas mejillas y placas en plato invertido en MMSS derecho. Pequeños nódulos violáceos.

## MÉTODOS AUXILIARES DEL DIAGNÓSTICO

### LABORATORIO

Mucus y linfacutánea: negativos.

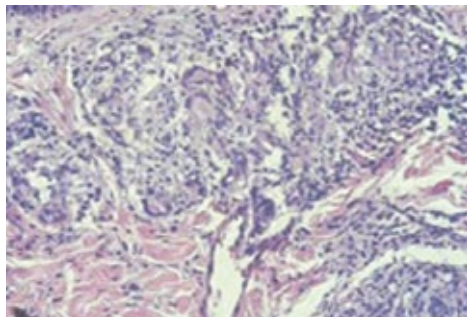
Analítica: HB: 10.5; Hto: 32; GB: 5600; N: 63; L: 33; E: 1; M: 3; VSG: 15; Glu: 70; Urea: 28; Crea: 0.7; Ac. Úrico: 2.7; GOT: 6; GPT: 4; FA: 73; BT: 0.73; BD: 0.2; BI: 0.71; VDRL: no reactiva; Orina simple: sin alteraciones.

Con el diagnóstico clínico presuntivo de Enfermedad de Hansen se efectúa biopsia por punch de 0.3 cm de eje mayor de placa del brazo derecho. Se fija en formol neutro al 10 por ciento y se procesa de manera rutinaria.

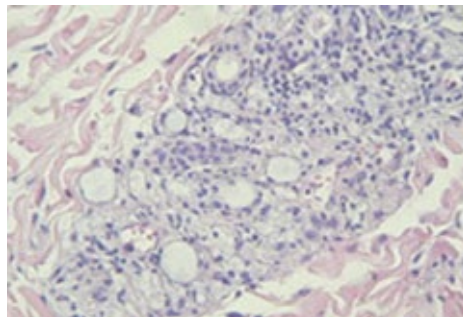
### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Dermatitis granulomatosa, constituida por granulomas de tipo tuberculoide, no necrotizantes, de histiocitos epitelioides y escasos linfocitos periféricos que ocupan todo el espesor de la toma remitida y que no contactan con la epidermis en ninguno de los cortes examinados. Dichos granulomas tienden a coalescer. Se observan numerosas células gigantes multinucleadas de tipo Langhans (*Figura 3*). Ausencia de alteraciones epidérmicas. En profundidad histiocitos espumosos (*Figura 4*). No se observan cuerpos asteroides ni de Schaumann. Coloración de Ziehl Neelsen para BAAR: -(NEGATIVO).

**Figura 3**



**Figura 4**



**Figuras 3 y 4:** *Histopatología. Granulomatosis dérmica con células gigantes. Histiocitos espumosos en profundidad (H&E).*

### DIAGNÓSTICO ANATOMO-PATOLÓGICO: HANSEN BORDERLINE TUBERCULOSO/ BORDERLINE BORDERLINE (HBT/ HBB)

### TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se inicia tratamiento con terapia multibacilar (MB-OMS), ya que si bien no se encontraron bacilos en la biopsia ni en linfacutánea, el número de lesiones era >5, el cual se detalla en la Tabla.

PACIENTES MULTIBACILARES (2 años)	
TOMA MENSUAL	Rifampicina 600 mg/ una vez al mes Clofazimina 300 mg/ una vez al mes Dapsona 100 mg/ una vez al mes
TOMA DIARIA	Clofazimina 50 mg/ día Dapsona 100 mg/ día

La paciente completó 18 meses de tratamiento, con remisión total de las lesiones y sin cuadros reaccionales.

## DISCUSIÓN

La lepra es una enfermedad de desarrollo lento con un amplio espectro clínico, histopatológico e inmunológico que para que se produzca es necesario la presencia del *M. leprae* que está en relación directa con el estado de inmunidad del huésped. Cuando se produce una alteración en la inmunidad por factores como fármacos, fisiológicos: menstruación, gestación o parto, enfermedades intercurrentes: tuberculosis, vacunación, estrés, etc... rompen el equilibrio entre el *M. leprae* y la inmunidad del huésped desencadenando la enfermedad.

Podemos afirmar que toda la clínica leproológica del adulto puede ser hallada en esta época de la vida.

La aparición antes del año de edad es excepcional y es rara antes de los 3 años.<sup>(4)</sup> En la mayoría de los casos las lesiones se sitúan en áreas expuestas y de contacto con el familiar bacilífero. Así se los encuentra en mayor proporción en: cara, nalgas, MMSS, etc...<sup>(4)</sup>

En la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, la paciente de menor edad con diagnóstico de Hansen es una niña de 2 años, con una forma paucibacilar, Hansen tuberculoide (H.T.), cuya madre presentaba un Hansen lepromatoso (H.L.).

Un reciente estudio epidemiológico nacional sobre lepra infantil concluye que ésta es más frecuente en edades entre los 6-14 años y solo el 5.8-6 por ciento de los casos se presentan en menores de 5 años, indicando que esta enfermedad requiere de mayor tiempo de incubación antes de manifestarse.<sup>(2, 6)</sup> En cuanto al sexo existe un ligero predominio del masculino con respecto al femenino,<sup>(6)</sup> mientras que otros estudios señalan igual distribución para ambos sexos.<sup>(2)</sup> La lesión más frecuentemente encontrada fue la mácula hipopigmentada asociada a la alteración de la sensibilidad. La forma clínica predominante fue la tuberculoide (H.T.) abarcando más de la cuarta parte de los casos, seguido por las formas borderline (H.B.) poco frecuentes antes de los 15 años,<sup>(6)</sup> situación que coincide con otros estudios.<sup>(2, 4)</sup> Los estudios en las secreciones son positivos en menos del 2 por ciento de los casos.

Las publicaciones actuales muestran un aumento de la incidencia de la lepra en niños.<sup>(5, 7)</sup>

En general está bien aceptado que los grupos más frecuentemente registrados en niños son los de la lepra indeterminada (HI), tuberculoide- tuberculoide (HT),

borderline tuberculoide (BT) y borderline- borderline (HB), mientras que las formas borderline lepromatosa (BL) y lepromatosa- lepromatosa (HL) son solo ocasionalmente encontradas. Esta situación es paradójica, debido al sistema inmune pobremente desarrollado en niños.

En conclusión, los niños con lepra constituyen un grupo significativo de enfermos donde los contactos familiares probablemente representen un rol importante en su desarrollo.<sup>(8)</sup>

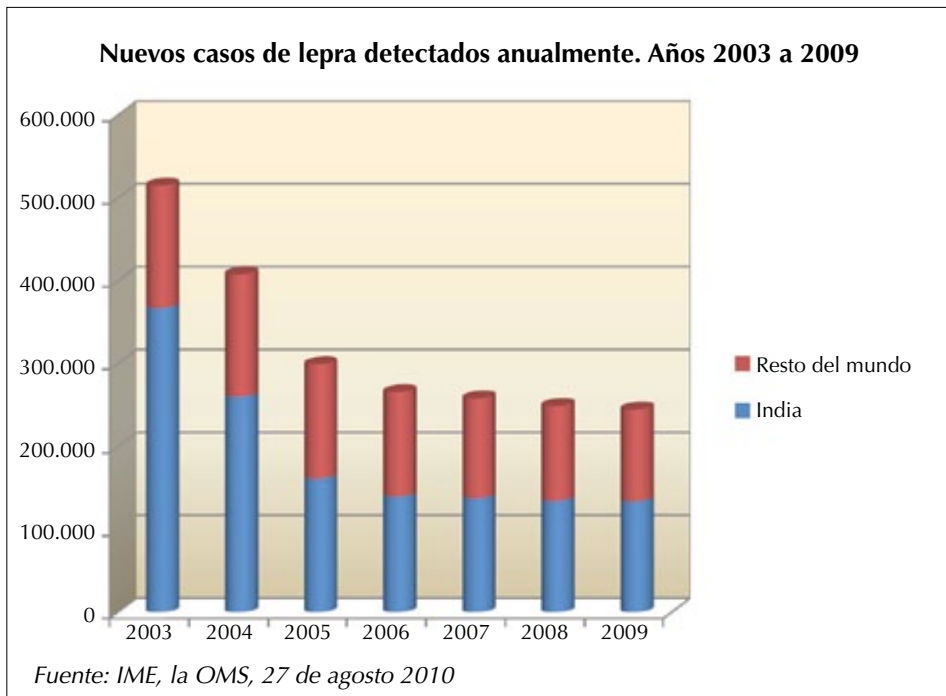
## REFERENCIAS

1. Fakhouri R, Soto M, Manini M, Margarido L. Nodular leprosy of childhood and tuberculoid leprosy: a comparative, morphologic, immunopathologic and quantitative study of skin tissue reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2003; 71(3): 218-226. [PubMed]
2. VN Sehgal & Joginder. Leprosy in children: correlation of clinical, histopathological, bacteriological and immunological parameters. *Lepr Rev* 1989; 60: 202-205. [PubMed]
3. Jain S, Reddy RG., Osmani S., Lockwood DN., Suneetha S. Childhood leprosy in an urban clinic, Hyderabad, India: clinical presentation and the role of household contacts. *Lepr Rev* 2002; 73: 248-253. [PubMed]
4. Cabrera H, Gatti F. *Dermatología de Gatti-Cardama*. 12ª Ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2003. p. 153-180.
5. José L. Gómez. Lepra. En: Pueyo S. y Máximo J. *Dermatología infantil en la clínica pediátrica*. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Artes Gráficas Buschi S.A.; 1999. p. 80-84.
6. Samaniego G, Moreno LM, Wiens C. Características de la Lepra Infantil em El Hospital Mennonita Km. 81. *Pediatría* 2006; 33(2).
7. Terencio de las Águas J. Situación de la lepra en el mundo. *Medicina Cutánea* 2005; 33: 191-192.
8. Di Martino B, Ibáñez ME, Lezcano L, Rodríguez Masi M, Knopfmacher O, Bolla L. Hansen lepromatoso reaccional em um paciente pediátrico. *Fontilles Ver Leprol* 2008; 26 (6): 499-506.

# LUCHA CONTRA LA LEPRO EN INDIA

Vijay

La lepra es una de las más antiguas enfermedades infecciosas asociadas a la humanidad y hay constancia escrita de la misma en la antigua India y escrituras egipcias. En la historia moderna, la lepra como la mayoría de enfermedades infecciosas, también se diseminó por Asia, África y Sur América. La India es el país que más casos aporta al número total del mundo. Desde el año 2005, hay una disminución significativa en el número de casos detectados en el país sobre todo por los cambios en los objetivos y enfoque de los programas más que por una disminución en sí de la enfermedad. Para poder conseguir un mundo sin lepra, en la India hay que trabajar más en esta enfermedad.



## SITUACIÓN DE LA LEPRO EN LA INDIA

Como se puede observar en el gráfico, el número de casos detectados en la India desde el 2005, permanece estable después de la “campaña de eliminación” y de “integración”. Se detectaron un total de 133.717 nuevos casos en la India durante el año 2010 (desde el 1 abril hasta el 31 de marzo de 2010). Casi la mitad de los nuevos casos eran multibacilar (MB) y de entre ellos 4.117 se diagnosticaron



en discapacidad grado II. De entre los 28 estados y 7 territorios de la Unión (UT), 11 estados y 1 UT (D & N Haveli) presentaron más de 5.000 nuevos casos o un índice de prevalencia mayor que el promedio nacional como refleja la tabla 1. Estos 11 estados aportaron más del 91% del total de nuevos casos detectados en el país.

**Tabla 1: Los Estados y Territorios de la Unión que tengan más de 5.000 nuevos casos en 2009-10 (01 de abril 09 al 31 de marzo de 2010) o tener relaciones públicas por encima del promedio nacional:**

Estado/ UT	Estimación de la población a 31/03/2010	Nº de casos nuevos detectados			Casos en el expediente a 31/03/2010	Prevalencia
		PB	MB	Total		
Andhra Pradesh	85.062.641	4.900	4.112	9.012	5.110	0,60
Bihar	103.504.258	13.388	8.043	21.431	11.221	1,08
Chhattisgarh	24.117.362	3.629	4.012	7.641	5.304	2,20
Gujarat	60.628.340	3.835	3.538	7.373	5.043	0,83
Jharkhand	32.415.543	2.554	2.791	5.345	3.183	0,98
Madhya Pradesh	73.320.091	2.143	3.449	5.592	4.589	0,63
Maharashtra	116.036.629	6.854	8.217	15.071	9.984	0,86
Orissa	41.895.953	3.401	3.080	6.481	3.679	0,88
Tamil Nadu	68.293.940	2.957	2.089	5.046	3.571	0,52
Uttar Pradesh	203.763.851	16.765	10.708	27.473	16.484	0,81
West Bengal	92.872.501	4.189	7.264	11.453	8.944	0,96
D & N Haveli	331.866	90	66	156	87	2,62
Total	902.242.974	64.705	57.369	122.074	77.199	0,86
<b>Total India</b>	<b>1.223.166.929</b>	<b>68.935</b>	<b>64.782</b>	<b>133.717</b>	<b>87.190</b>	<b>0,71</b>

Fuente: División de Lepra Central, Gobierno de la India.

La tabla también revela el incremento en porcentaje de casos MB que se justifica teóricamente en el contexto de la disminución de nuevos casos total, fenómeno observado en otros países e incluso como un pronóstico de progreso en el control de la enfermedad. Sin embargo, constituye un signo de diagnóstico tardío en un país donde miles de personas se presentan voluntariamente y son diagnosticados como casos de lepra. Más que porcentajes y cantidad total de casos, lo más preocupante es el elevado número detectados con discapacidades grado II entre los nuevos casos, cifra que gradualmente esta aumentando.

**Tabla 2: Grado II discapacidad entre los casos nuevos.**

Año	Grado II casos de discapacidad
2005-06	3.015
2006-07	3.130
2007-08	3.477
2008-09	3.763
2009-10	4.117

*Fuente: Los datos presentados en la Revista Nacional de Oficiales de Estado Lepra en Bhubaneswar el 19 de enero de 2011 por la División Central de la Lepra, el Gobierno de la India.*

Hay que tomar muy en serio esta situación y conseguir una detección precoz de los nuevos casos lo más precozmente posible para reducir la transmisión, así como prevenir la aparición de discapacidades.

## **SOCIOLOGÍA DE LA LEPROSIS**

El programa para la lepra se ha centrado principalmente en tres aspectos: diagnóstico, tratamiento de los casos confirmados y prevención de discapacidades. La cifra, que preocupaba a los Encargados de los Programas, era sobre todo la de los nuevos casos detectados cada año y así ha sido durante los últimos años. Pero hay muchas personas en las colonias para afectados, sanatorios y centros de atención primaria, es decir donde hay servicios para la enfermedad en números superiores al de casos detectados anualmente. La magnitud de la carga de la lepra es mucho mayor de lo que señalan "los indicadores clave". El ingreso y alta en los registros oficiales de casos no lo dice todo. Cuando se confirma el diagnóstico, el afectado queda preso de un enorme estrés, independientemente de su estatus socio-económico. El estigma trasciende las categorías sociales, económicas e incluso las referentes a la educación. Los pacientes se borran de los registros al completar su tratamiento, es decir seis meses para los paucibacilares y doce meses para los casos multibacilares. Todos requieren una evaluación y estudio neurológico para identificar problemas que pueden conllevar a discapacidades con el tiempo. Las leproreacciones y la afectación neural se añaden a los males de las personas afectadas que se ven a sí mismas con menor capacidad política para ejercer sus derechos tanto humanos como de participación social. No sólo en la incapacidad de utilizar los servicios sanitarios para prevenir la enfermedad y las discapacidades sino en la exclusión social.

A pesar de disponer de información científica sobre la bacteria casual de la lepra, las antiguas leyes discriminatorias todavía están vigentes en la India. La exclusión de un representante electo de una administración local de la provincia de Orissa el año 2008, en base a que era leproso por la Comisión Electoral y ratificado

por el Tribunal Superior de Orissa y el Superior de la India es sólo un ejemplo entre muchos de las humillaciones padecidas por las personas afectadas. Sólo quieren olvidar como sea los insultos diarios sea por ser desalojados de un medio público de transporte o denegado alojamiento en un albergue, y mantenerse alejado de la vida social. En un incidente reciente, un buen estudiante pero económicamente pobre se le denegó la matrícula en una facultad de medicina en Andhra Pradesh. El afectado con una incapacidad visible por lepra, eligió estudiar en otro distrito y decidió permanecer en el anonimato cuando una ONG intentó ayudarlo para la admisión a la facultad de medicina de Andhra Pradesh. Hay miles de casos así, documentados o no que revelan el impacto de la lepra sobre las vidas humanas y su interrelación con la pobreza y privación, sin comparación posible con otras enfermedades infecciosas o no-infecciosas.

Los responsables de los programas nacionales y provinciales, organizaciones de ILEP y OMS intentan implicar a los representantes de las organizaciones cuyo objetivo son las personas afectadas de lepra. Pero todavía es un punto confuso no bien definido que requiere mucho más determinación y comprensión. Las personas afectadas y sus organizaciones comunitarias están socialmente olvidados y son políticamente débiles. Tienen poca influencia en la toma de decisión que afecta a sus vidas y a la disponibilidad de recursos para la lepra en la India.

## **HECHOS, COMPLACENCIA Y REALIDAD**

En 1991, la Asamblea Mundial para la Salud aprobó una resolución “Eliminar la lepra como problema de Salud Pública”, definida como un índice de prevalencia mundial menor de 1/10.000 habitantes. Desde entonces, han tenido lugar grandes cambios en la prevalencia global con detecciones anuales de nuevos casos de 5,2 millones en 1985 hasta 8 millones en 1995, a 7.5 millones en 1999, y una caída sostenida hasta los 213.036 casos en el 2008. El incremento de la detección de casos al final de los 90 fue por las campañas de detección de la lepra en India. La caída continua y sostenida se consiguió por cambios operativos efectuando cambios en la definición de “caso” y la suspensión total de las campañas de eliminación.

**Eliminación:** La India consiguió el acta de eliminación de la lepra como problema de salud pública (índice de prevalencia (IR) menor de 1/10.000 personas) en el 2005 cuando 26 Estados / Territorios de la Unión alcanzaron el nivel de eliminación. A 31 de marzo 2010 un total de 510 distritos (80.57%) de un total de 633 habían alcanzado el índice de prevalencia menor de 1/10.000. En 1981, el IR era de 57/10.000. En Marzo de 2009 había disminuido a 0,72. Este hecho tan significativo, junto a la declaración de su eliminación por los Directores del Programa estatal, durante los años 2004-2005, llevó a muchos a creer que la India, había eliminado definitivamente “la plaga” de la lepra. El significado tan especial atribuido a la palabra “eliminación” ha confundido al público en general, los que deciden a nivel político, administrativos y donantes, en la drástica reducción de recursos y donaciones para la lepra. A consecuencia, los recursos humanos para formación y capacitación y las organizaciones dedicadas a la lepra disminuyeron rápidamente.

Las cifras del éxito escondieron la verdadera vida de millones de afectados a través de los años que se quedaron con las secuelas de la enfermedad, necesitando una evaluación de su función neural, cuidados para sus discapacidades, exclusión social y discriminación e incluso la presencia de nuevas infecciones.

## **INTEGRACIÓN Y PÉRDIDA DE EXPERIENCIA**

El programa nacional para la Lepra se integró en el Programa Nacional a través de una estructura vertical que abarcaba todos los estados y territorios de la Unión. La integración del programa de lepra, significó la disolución de la estructura vertical y pasó a ser parte de los Servicios Generales de Cuidados Sanitarios. La India tiene un sistema de salud primaria que abarca todas las aldeas y zonas urbanas. En el primer nivel hay voluntarios formados en cuidados de atención primaria disponibles en las Misiones Sanitarias Nacionales tanto rurales como urbanas. Sin embargo, a estos voluntarios se les asignaron varias responsabilidades incluyendo trabajar junto a otras estructuras básicas políticas y de desarrollo, incrementar la percepción sanitaria, cambios de comportamiento a través de la comunicación, vacunación y cuidados infantiles. Los voluntarios están acreditados y designados como Activistas sanitarios acreditados (ASHA) y constituyen la fuerza principal de muchos programas sanitarios del país. Pero hay que conocer sus limitaciones en cuanto a conocimientos técnicos y capacidad para resolver complicaciones. Hay algunos “modelos” de ASHA implicados en el cuidado de úlceras y el apoyo de pacientes con leproreacciones y necesidades de rehabilitación. Sin embargo, uno no puede esperar que asuman más responsabilidad en los servicios para la lepra más allá de la sospecha, derivación y seguimiento del tratamiento. De hecho, las Facultades de Medicina del país, dudan que incluso puedan asumir este papel. Las organizaciones de ILEP en la India han continuado apoyando los programas de rehabilitación médica a través de la formación en las facultades de medicina y facilitar servicios directos a través de ONG’s. En el año 2010, el 63% de todas las cirugías reconstructivas en la India se realizaron en hospitales de ONGs.

El concepto de “Centro de referencia” es crucial para el programa de la lepra en un contexto de sustitución del programa vertical, manteniendo la capacitación tecnológica e integrando los servicios para la lepra en el sistema General de Atención Sanitaria. Aunque el gobierno ha emitido órdenes y directrices para la integración y mecanismos de referencia, el proceso de integración fue más rápido en dismantelar la estructura vertical que constituía el sistema de referencia. El personal paramédico de los programas de lepra, fue asignado a labores de rutina en el sistema sanitario general o utilizados menos en los servicios para la lepra. Simultáneamente, los recursos para la formación en lepra se disminuyeron ya que había menos motivación para estudiar y capacitarse en esta enfermedad. Se cerraron muchos centros para lepra a cargo de ONGs. Esta tendencia fue considerada positiva por muchos expertos ya que los servicios para los afectados de lepra eran ofrecidos por el sistema General de Atención Sanitaria. Pero no ocurrió así. Cada vez más personas afectadas por problemas relacionados con la lepra regresaron a los suburbios y colonias para le-

prosos muy empobrecidas sin ninguna esperanza. El término servicios para la lepra llegó a tener distintos significados que causaban muchas diferencias en la vida de los infectados por lepra. Para el gobierno los servicios importantes eran: diagnóstico, tratamiento y prevención de las discapacidades. Los proyectos de las ONG cubrían otros aspectos como empoderamiento, reducción del estigma, rehabilitación –tanto médico como social– e incrementar la percepción en la comunidad y las personas afectadas. Todos estos componentes resultaron afectados negativamente en los años siguientes a la declaración de eliminación en 2005.

## **LA INDIA NECESITA MÁS APOYO**

En la India, el papel de las ONG en el control de la lepra es particularmente importante debido a la drástica reducción de la capacidad del gobierno post-eliminación. La estrategia de OMS para 2011-15 implementa una serie de servicios de referencia en centros secundarios y terciarios. En la India, la GHS deriva todos los casos complicados a centros de derivación especializados y debe haber una disponibilidad de un centro por distrito. Los cuidados y servicios especializados sólo están disponibles en teoría. El papel de las ONG en facilitar experiencia clínica y servicios especializados, reforzando la capacidad del Gobierno es fundamental. En la India, hay millones de personas que ya son víctimas de esta enfermedad y se necesita más atención y recursos para reducir el estigma y disponer de cuidados especializados.



## MODALIDADES DEL PROCESO CENTINELA EN LEPRO (I)

Odelaisy Suárez Moreno<sup>a</sup>, Zolila Hernández Gutiérrez<sup>b</sup>,  
María Alonso Gómez<sup>c</sup>, Nieves Atrio Mouriño<sup>d</sup>, Laura Hurtado Gascón<sup>e</sup>,  
María Reyes Simón<sup>f</sup> y Odisney Lugo Suárez<sup>g</sup>

### RESUMEN

Se desarrollaron dos modalidades del proceso centinela de lepra en cinco municipios de ciudad de La Habana y Camagüey. La *modalidad I*, abarcó la capacitación al personal de la atención primaria de salud, entrevistas a familiares y pacientes, y charlas educativas a la población que acudía a los de policlínicos; la *modalidad II*, consistió en la capacitación de los profesionales y en la detección de niveles de anticuerpos contra el *M. leprae* en dos comunidades. Para la capacitación se emplearon dos metodologías docentes: *la de conferencias* y *la de clases interactivas*.

Luego de la capacitación, los participantes dominaron el diagnóstico, manejo y búsqueda de pacientes, y disponían de materiales de consulta. En las entrevistas a los convivientes, se constató que todos conocían la enfermedad, pero no sus signos precoces, así mismo los pacientes refirieron no haber hablado de ella a sus nuevos contactos. Terminada la investigación se intensificó la búsqueda activa por los profesionales de atención primaria y se diagnosticaron nuevos casos en el municipio Regla, donde en varios años no se reportaban nuevos pacientes.

En dos municipios camagüeyanos de alta y baja prevalencia, se efectuaron 1.290 pruebas serológicas, a los casos seropositivos ( $\geq 0.300$ ) y lepromino positivos, se les suministró tratamiento profiláctico por 6 meses, al final todos seronegativizaron y ninguno resultó paciente. El resto que no recibieron tratamiento y su serología bajó espontáneamente. La infección por el *Mycobacterium leprae* se hizo evidente con baja positividad en las dos áreas de salud camagüeyanas y se ratificó el estudio seroepidemiológico como una herramienta más para la búsqueda de personas en riesgo.

<sup>a</sup> *Microbióloga Jefa del Laboratorio Nacional de Lepra. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí Ciudad de La Habana, Cuba.*

<sup>b</sup> *Dermatóloga. Asesora del Programa de Control de Lepra en Ciudad de La Habana.*

<sup>c</sup> *Epidemióloga Jefa del Programa Nacional de Control de Lepra.*

<sup>d</sup> *Dermatóloga Jefa del Programa de Control de Lepra en Camagüey.*

<sup>e</sup> *Dermatóloga Jefa del Programa de Control de Lepra en Ciudad de La Habana.*

<sup>f</sup> *Dermatóloga Jefa del Programa de Control de Lepra Municipio Regla de Ciudad de La Habana.*

<sup>g</sup> *Residente de Microbiología. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. odelaisy@ipk.sld.cu.*

## INTRODUCCIÓN

El programa de eliminación de la lepra como problema de salud pública en Latinoamérica avanza hacia la etapa de eliminación subnacional.<sup>(1)</sup> Se hace necesario reforzar las acciones dirigidas a detectar nuevos casos entre los contactos de pacientes con lepra y entre individuos sospechosos de padecerla.<sup>(2)</sup>

En Cuba, la tasa de detección anual ha tenido una muy ligera tendencia a disminuir, y aunque son escasos los municipios que tienen tasas de prevalencia por encima de la media nacional ( $0,2 \times 10^3$  habitantes), aun se mantiene un grupo de pacientes que son diagnosticados un año después de aparecer los primeros síntomas de la enfermedad, todo ese tiempo “perdido” en muchos casos lleva a discapacidades en el enfermo y el mantenimiento de la cadena de transmisión en las comunidades donde residen.<sup>(3)</sup>

Leprólogos de Ciudad de la Habana coinciden con Salvador Álvarez y col. cuando exponen que los factores que inciden en la demora del diagnóstico, es la falta de habilidad médica y/o por descuido de los pacientes que no reconocen los síntomas de la enfermedad y no asisten al médico.<sup>(4)</sup> De allí la necesidad de capacitar al personal de salud en la atención primaria, y aumentar o implementar la divulgación a cerca de la enfermedad en la población para mejorar la percepción en la comunidad, y de ésta forma, reforzar la vigilancia de la lepra y lograr diagnósticos más oportunos para imponer tratamiento que conduzca a la interrupción de la transmisión.<sup>(5)</sup>

El objetivo de este trabajo fue ensayar dos modalidades del proceso centinela que nos brinden herramientas para lograr una mejor percepción profesional y comunitaria sobre la enfermedad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo se llevó a cabo en los municipios Regla, Habana Vieja de Ciudad de la Habana y los municipios Najasa, Jimaguayú y Camagüey. Este de Camagüey se desarrolló tres actividades que se describen a continuación:

### CURSOS DE CAPACITACIÓN AL PERSONAL DE ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD

Se impartieron cursos de capacitación en los cinco municipios dirigidos a todos los médicos y enfermeras de los consultorios de familia. Los cursos fueron precedidos por una encuesta, para explorar el nivel de conocimiento que poseían sobre lepra, y de esa forma, adecuar los programas docentes que se confeccionaron teniendo en cuenta las dificultades encontradas. Los cursos se desarrollaron en diferentes etapas, y se ensayaron las metodologías docentes de conferencia y clases interactiva, en ésta última el primer día de clase se les entregó a los alumnos todo el material educativo<sup>(6)</sup> y con el estudiado, cada día los educando realizaron disertaciones sobre la temática quedando al profesor el resumir los tópicos más importante del tema tratado.

En la investigación se contempló también la capacitación de los técnicos de laboratorio de microbiología, para ello se implementó un curso de actualización

teórico-práctico<sup>(7)</sup> en el primer año y en los dos años siguientes se desarrollaron talleres, en el laboratorio nacional de referencia de lepra del Instituto Pedro Kourí.

## CHARLAS EDUCATIVA Y ENTREVISTAS A PACIENTES Y CONVIVIENTES

Los municipios involucrados en esta actividad fueron Habana Vieja, Regla y Najasa, donde se realizaron charlas que abordaron de forma sencilla elementos clínicos y epidemiológicos de la entidad, y se enfatizó en las características generales de los primeros síntomas. Estas charlas se desarrollaron en las salas de espera de los policlínicos Tomás Romay, Lidia y Clodomira y el policlínico de Najasa.

En consulta a domicilio se hizo el examen dermatoneurológico a los 117 pacientes diagnosticados en los últimos 5 años y se entrevistaron para conocer si habían conversado con sus convivientes intra y extra domiciliarios sobre la enfermedad, para valorar de esta forma si el paciente temía al rechazo, si se conocía su condición.

Se entrevistaron también sus convivientes para explorar su percepción sobre la hanseniasis y el apoyo que brindaron al paciente.

## ESTUDIO SEROEPIDEMIOLÓGICO

Se realizó en los municipios Camagüey Este y Jimaguayú, la muestra la conformaron 1.290 personas residentes en estos municipios (para un intervalo de confianza de 95%), utilizando el muestreo aleatorio simple se seleccionaron 843 personas en Camagüey Este y 447 personas en Jimaguayú.

Con previo consentimiento informado a las personas seleccionadas para el estudio, se les realizó prueba serológica utilizando el estucho cubano UMELISA-HANSEN siguiendo su protocolo empleado por Costa en el 2004.<sup>(8)</sup> Las personas que presentaron resultados por encima del nivel de corte (0,300) se les realizó encuesta para determinar la posible fuente de infección, además de la baciloscopia, el examen dermatoneurológico y la lepromina.

Los casos mitsuda negativos (lepromina con pápula menor de 5 mm), recibieron tratamiento profiláctico con Dapsone y Rifampicina por 6 meses y se les realizó seguimiento serológico cada seis meses hasta el final del estudio.

Se tuvo como criterios de inclusión a las personas seleccionadas de ambos sexos, previo consentimiento informado y mayores de 10 años de edad. Como criterios de exclusión fue la ausencia de cualquiera de los criterios de inclusión.

Se cumplió con el principio ético de respeto a las personas, utilizando el consentimiento informado y la no divulgación de la información personal, las encuestas se realizaron de forma despersonalizada, el encuestador explicó el contenido a cada persona y la misma fue respondida de forma individual.

Los datos obtenidos se procesaron por el sistema estadístico EPIINFO 6.4; y se exponen en tablas y gráficos. El análisis estadístico se realizó utilizando estadística descriptiva, distribución de frecuencias y test de hipótesis de proporciones, tomándose como relación estadística significativa una probabilidad de  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Todos los médicos y enfermeras de Atención Primaria de Salud de los municipios involucrados en el estudio, recibieron entrenamiento en el diagnóstico de la enfermedad, manejo de los pacientes y la búsqueda de grupos y personas sospechosas de contraer lepra.

En la encuesta inicial realizada a los médicos y enfermeras los resultados fueron desalentadores, menos del 40% de los médicos obtuvieron resultados satisfactorios y menos del 25% de las enfermeras resultaron aprobadas. En este punto debe señalarse que mayoría de los egresados de la escuela de medicina hacen directamente la especialidad de Médico General Integral al frente de un consultorio médicos de la familia, por lo que son profesionales muy jóvenes, sabemos que en los programas de estudio de pre y post grado en medicina y en licenciatura de enfermería, la lepra tiene insuficiente horas lectivas, fenómeno observado en otros países<sup>(9,10)</sup> y si a ello agregamos que la tasa de incidencia oscila entre 2,25 y 2,3 en los últimos 10 años, es fácil comprender que son escasos los profesionales que han tenido la oportunidad de diagnosticar y tratar a un paciente de hanseniano. Pero todo ello no justifica los bajos rendimientos encontrados en esta investigación ya que los facilitadores de salud de la atención primaria de salud, según el programa de control de lepra en Cuba, son los máximos responsables del diagnóstico, tratamiento y manejo de estos pacientes.

Por todo ello se recomienda el reciclaje anual de estos cursos de lepra para médicos y enfermeras de éste nivel de atención médica.<sup>(11)</sup>

Los resultados de las calificaciones alcanzadas con ambas metodologías, fueron satisfactorios, los alumnos obtuvieron notas superiores a los 70 puntos del aprobado.

En el curso de conferencias el 23% los médicos lograron entre 71 y 80 puntos y el 13% de las enfermeras; entre 81 y 90 estuvieron en esta calificación un 32% de los médicos y un 25% de las enfermeras y en la máxima calificación entre 91 y 100 puntos los médicos alcanzaron 45% y las enfermaras 62%.

Evidentemente la metodología correspondiente a las clases interactivas, resultó la mejor donde médicos y enfermera obtuvieron entre 71 y 80 puntos un 8% y 9% respectivamente, entre los 81 y 90 puntos se ubicaron el 27% de los médicos y el 21% de las enfermeras y con notas de excelentes resultaron por ésta metodología el 65% de los galenos y el 70% de las licenciadas en enfermería.

En la segunda etapa del trabajo, los médicos y las enfermeras entrenados asesorados por los investigadores, fueron los protagonistas de las entrevistas, los exámenes dermatoneurológicos y las charlas educativas. Las charlas ofrecidas en las salas de espera de los policlínicos fueron evaluadas por los participantes como excelentes, se constató que la mayoría de las personas asistentes, desconocía de la enfermedad y de su existencia en Cuba. Esto se explica dado que la divulgación sobre lepra es muy escasa en Cuba y a nivel internacional. Los medios de comunicación se orientan a enfermedades como el SIDA o el Dengue, la Tuberculosis entre otras.

En cada actividad se enfatizó en las tres verdades de la lepra, se cura, no es heredada y con tratamiento ningún paciente infecta a otra persona. Se habló también

de sus signos tempranos y se colocaron carteles en los consultorios para recordar los mensajes más importantes con el objetivo de mantener vivo el pensamiento en la enfermedad de Hansen tanto a la población como a sus facilitadores de salud, además de influir en la disminución de su estigma.

En las visitas a los domicilios de los pacientes, se le realizó a cada paciente un examen minucioso de toda la piel y sus nervios periféricos y ninguno presentó alteraciones.

En su entrevista los pacientes refirieron, no haber abordado nunca el tema de la enfermedad a sus contactos extra domiciliarios o a sus nuevos contactos intra domiciliarios, por temor a ser rechazados. Esto es de esperar, se conoce que estos pacientes sufren el rechazo social por el estigma que ha pasado por siglos de una a otra generación a tal punto que los propios enfermos diagnosticados ocultan sus posibles fuentes de infección o a quienes pudo haber infectado.<sup>(12)</sup>

Por su parte los convivientes mostraron tener alguna información sobre la enfermedad, pero desconocían sus signos y síntomas precoces, por lo que en cada visita se habló de ellos. En todos los casos los convivientes intradomiciliarios actuales, expresaron haber prestado apoyo emocional a su paciente hecho ratificado por el propio paciente.

De las 1.290 serologías realizadas solo 87 (6,7%) presentaron niveles de anticuerpos contra el glicolípido fenólico 1 por encima del nivel de corte (>0.300). De ellos 10 fueron lepromino negativo por lo que se les trató con quimioprofilaxis por 6 meses con el tratamiento de los pacientes paucibacilares, al término del mismo todos alcanzaron niveles normales de anticuerpos. Los resultados de esta etapa del estudio fueron publicados anteriormente.<sup>(13)</sup>

Con nuestros resultados podemos concluir que el proceso centinela puede aplicarse de diferentes modalidades, siempre que mantenga activa la búsqueda de nuevos casos y el control de las personas en riesgo. El disponer en la atención primaria de médicos y enfermeras capacitados para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes de lepra y además mantener la población informada de los síntomas y signos tempranos de la enfermedad indudablemente es disponer de una herramienta eficaz lograr diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y disminución de la cadena de transmisión y con todo ello se cumplimenta lo orientado por la Organización Mundial de la Salud para la erradicación de esta patología.

## REFERENCIAS

1. OPS/OMS. Eliminación de La lepra de Las Américas. Lepra al día. Bol.2000; (8).
2. WHO. A Global Alliance for Leprosy Elimination, Draft. Strategic Plan, 2000-2005.
3. Anuario Estadístico MINSAP 2008.
4. Salvador Álvarez M.J; Álvarez Cortés J; Castillo Núñez B; Bastart Ortiz E; y Márquez Feliú M. lepra temida o desconocida. Capacitación a enfermos y familiares. MEDISAN 2002; 6(2): 50-55.
5. José Neyra R. Reflexiones acerca de la enfermedad de Hansen. (Lepra). Rev Peru Med Exp Salud Pública 22(1), 2005.



6. Hernández Gutiérrez Z.O; Suárez Moreno O; Alonso Gómez M.E y col. Folleto docente para médicos de familia "Diagnóstico de Lepra". Disponible en: <http://www.ipk.sld.cu/biblioweb/monografias.htm>. 2007.
7. Suárez Moreno O; Hernández Gutiérrez Z.O; Alonso Gómez M.E y col. Folleto docente Bacteriología de la Lepra. Disponible en: <http://www.ipk.sld.cu/biblioweb/monografias.htm>. 2007.
8. Costa García M.L, Atrio Mouriño N.J. Estudio seroepidemiológico de Lepra Provincia Camagüey, Cuba. *Rev Leprol Fontilles*, 2004; 20(1): 325-38.
9. Manrique H. Conocimientos, actitudes y creencias del personal de salud acerca del mal de Hansen. *Rev Peruana Enf Inf Trop*. 2001; 1: 78-83.
10. Montenegro Valera I; Prior García A; Uribe-Echevarría A; Faustino Soler S; Durán Marrero K. Conocimientos de los médicos de familia sobre lepra. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2006; 22(3).
11. Lepra. Normas técnicas para el control y tratamiento. Editorial. Ciencias Médicas 2008. ISN. 978-959-212-398-4.
12. OPS. La Lepra en el Ecuador, 2005. OPS/HDM/CD/420/06 disponible en: <http://www.paho.org/spanish/Lep-ecu>.
13. Gallo Navarro J; Atrio Mouriño N; Suárez Moreno O; Vidal Camero I y Rodríguez Heredia O. Estudio seroepidemiológico de Lepra en dos áreas de salud. Disponible en: <http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEIFyZEZFFWx-hwfsAt.php>.

# REACTIVIDAD SEROLÓGICA Y CELULAR FRENTE A PROTEÍNAS MICOBACTERIANAS EN LA ENFERMEDAD DE HANSEN

Elsa Rada<sup>a</sup>, Nacarid Aranzazu<sup>b</sup>, Vestalia Rodríguez<sup>c</sup>,  
Rafael Borges<sup>d</sup> y Jacinto Convit<sup>e</sup>.

## RESUMEN

Se diseñó un estudio para evaluar la reactividad inmunológica frente a diferentes preparaciones proteicas micobacterianas utilizando pruebas serológicas y de inmunidad celular. Para el estudio fueron incluidos pacientes con manifestaciones clínicas de lepra predominantemente de la forma multibacilar. Todos los pacientes fueron adultos con edad comprendida entre 20 y 39 años. El 58% correspondía a la forma clínica de Lepra Lepromatosa (LL) n=81, el 29% a la forma Borderline Lepromatosa (BL) n=41 y 10% a Borderline Borderline (BB) n=14. Sólo el 3% fueron pacientes Borderline Tuberculoide (BT): 74% masculino y 26% femenino. El fenómeno reaccional más frecuente fue del tipo eritema nodoso leproso (ENL). Las proteínas micobacterianas ensayadas fueron: antígenos proteicos crudos totales de *Mycobacterium leprae* (MISA), *Mycobacterium bovis* (MbSA y MbSA de excreción), antígeno proteico de excreción parcialmente purificado con una movilidad relativa de 30 kDa (MI30) y proteínas recombinantes de *Mycobacterium* (Mt70, Mb 65, MI 36, 28, 18 y 10 kDa) encontrándose que las proteínas recombinantes (MI10 kDa, MI36 kDa) a mayor carga bacilar presentaban una mayor reactividad serológica estadísticamente significativa ( $p=0.0051$  y  $0.050$  respectivamente). La proteína de 30 kDa fue predominantemente reconocida por anticuerpos de los pacientes multibacilares. Los resultados demuestran que el promedio de los valores de anticuerpos en pacientes no reaccionales fueron superiores en presencia de proteínas completas (MbSA y MbSA de excreción) en comparación con el grupo de pacientes que presentaron fenómenos reaccionales ( $p=0.000567$  y  $0.000061$  respectivamente). Este mismo comportamiento se observó frente a las proteínas micobacterianas individuales (30 kDa, 10 kDa y 36 kDa). La respuesta proliferativa de los linfocitos T en los pacientes multibacilares reaccionales y no reaccionales frente a las proteínas micobacterianas (MISA, MI 10 kDa, MbSA, MbSA de excreción) fue negativa en ambos grupos.

<sup>a</sup> Laboratorio de Bioquímica.

<sup>b</sup> Sección Clínica, Unidad de Dermatología Sanitaria.

<sup>c</sup> Laboratorio de Inmunología.

<sup>d</sup> Sección de Epidemiología.

<sup>e</sup> Dirección. Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela, Ministerio del Poder Popular para la Salud. Caracas. Venezuela.

Autor de correspondencia: Elsa Rada. Laboratorio de Bioquímica, Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela, Ministerio del Poder Popular para la Salud. Apartado 4043. Caracas 1010A, Venezuela. Correo electrónico: elsa.rada@gmail.com.

*Palabras clave:* enfermedad de Hansen, serología, linfoproliferación, proteínas micobacterianas.

## SUMMARY

The study was designed for evaluating immunological reactivity to various mycobacterial protein preparations using serological and cell-mediated immunological tests in patients with clinical leprosy signs, predominantly, with the multibacillary forms. All patients were adults with ages between 20 and 39 years. Fifty eight (n=81) percent corresponded to Lepromatous Leprosy (LL), 29% (n=41) to Borderline Lepromatous Leprosy (BL) and 10% (n=14) to Borderline Borderline Leprosy (BB); only 3% were Borderline Tuberculoid (BT) patients: 74% males and 26% females. The most frequent reactional phenomenon was of the Erythema Nodosum (ENL) type. The mycobacterial proteins tested were: total crude *Mycobacterium leprae* antigens (MISA); *Mycobacterium bovis* (MbSA and excretion MbSA); partially purified excretion protein antigen, with a 30 kDa relative mobility (MI30); and recombinant *M. leprae* proteins (Mt70, Mb 65, MI 36, 28, 18 and 10 kDa). Two of the recombinant proteins (M110 and MI36 kDa) presented a statistically significant higher serological reactivity, directly related with a larger bacillary load ( $p=0.0051$  and  $0.050$  respectively). The 30 kDa protein was predominantly recognized by antibodies from multibacillary patients. Results show that mean antibody values were higher in non reactional patients when tested against complete proteins (MbSA and ex MbSA) when compared with the group of patients who presented reactional phenomena ( $p=0.000567$  and  $0.000061$ , respectively). Comparing reactional with non reactional patients, it was seen that mean antibody values against complete proteins (MbSA and ex MbSA) were higher in non reactional individuals ( $p=0.000567$  and  $0.000061$ , respectively). This same behaviour occurred towards individual mycobacterial proteins (30, 10 and 36 kDa). The T lymphocyte proliferative response in reactional and non reactional patients towards mycobacterial proteins (MISA, MI 10 kDa, MbSA, ex MbSA) was negative.

*Key words:* Hansen's disease, serology, lymphoproliferation, mycobacterial proteins.

## INTRODUCCIÓN

Es importante señalar que el conocimiento y secuenciación del genoma micobacteriano ha dado nuevas directrices para la búsqueda y síntesis de proteínas que nos permitan desarrollar nuevas alternativas para realizar un diagnóstico temprano dando un tratamiento oportuno y de esta manera reducir la transmisión de la enfermedad.<sup>(1, 2)</sup>

Los principios básicos para el control de la lepra más allá del año 2009 seguirán basándose en la detección y el tratamiento temprano de los pacientes. Actualmente la estrategia mundial por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es

reducir la carga bacilar de la lepra mediante terapia multidroga (MDT) y brindar acceso de control a todas las comunidades afectadas. Si se toma en cuenta que el periodo de incubación de las formas más graves de la lepra puede ser de siete años o más y que puede haber transmisión durante la etapa preclínica de la enfermedad, se reconoce la necesidad de vigilancia continua durante un tiempo prolongado para lograr esta meta.<sup>(3, 4)</sup>

A pesar de que hasta los momentos no se ha podido cultivar in vitro el *Mycobacterium leprae*<sup>(5)</sup> se ha hecho un gran avance en las diferentes disciplinas que estudian la enfermedad.

Hay aspectos de mucho interés que hay que seguir estudiando entre ellas las reacciones tipo I y II en lepra y los eventos responsables de su aparición en algunos pacientes. Por otra parte, también es un aspecto de suma importancia el estudio de los mecanismos involucrados en el daño a nivel de nervios y de esta manera lograr prevenir las discapacidades.<sup>(6)</sup>

Algunos componentes específicos del *Mycobacterium leprae* entre ellos componentes proteicos podrían jugar un papel en el desarrollo de una respuesta protectora mediada por linfocitos T y servir como marcadores diagnóstico a etapas tempranas de la enfermedad. Recientemente, se ha avanzado en la búsqueda de antígenos que tengan un potencial inmunogenético con la finalidad de desarrollar una inmunidad protectora en el hospedador.<sup>(7, 8)</sup>

En el presente trabajo evaluamos la reactividad inmunológica tanto serológica como de inmunidad celular frente a diferentes preparaciones micobacterianas en pacientes con enfermedad de Hansen.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS**

Todos los pacientes de Hansen fueron examinados en la Sección Clínica, Unidad de Dermatología Sanitaria, del Instituto de Biomedicina, dependencia de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela y del Ministerio del Poder Popular para la Salud, Caracas, Venezuela. Se elaboró una historia clínica que incluyó los datos personales, examen físico completo y clasificación clínica de su enfermedad. Se utilizó un formato especial para esta investigación que incluyó información adicional acerca del número de historia del paciente, procedencia, edad, sexo, diagnóstico clínico, tiempo estimado de evolución de la enfermedad, tiempo del diagnóstico de la enfermedad, tratamiento, pruebas intradérmicas aplicadas, biopsia inicial, frotis de piel para búsqueda de bacilo ácido alcohol resistente (BAAR), presencia de fenómenos reaccionales, tiempo de evolución del fenómeno, biopsia de lesiones reaccionales, respuestas al tratamiento, enfermedad concomitante y grado de discapacidad. Los pacientes incluidos dieron consentimiento previo por escrito para la toma de muestras biológicas.

Los pacientes fueron remitidos al laboratorio para la toma de muestras: la sangre heparinizada fue usada para los ensayos de linfoproliferación (LTT) y la obtención

de suero para los estudios serológicos, utilizando ensayo inmunoenzimático (ELISA) dirigido frente a diferentes proteínas micobacterianas.

## AGRUPACIÓN DE PACIENTES

Para el estudio de seguimiento de pacientes con proceso reaccional se trabajó con una población total de 140 adultos, con un rango de edad entre 20 y 39 años, clasificados de acuerdo con los criterios de Ridley y Jopling,<sup>(9)</sup> divididos en varios grupos, en su gran mayoría formas multibacilares: Lepra Lepromatosa (LL) n=81, Borderline Lepromatosa (BL) n=41 y el 10% Borderline Borderline (BB) n=14. Solo el 3% fueron pacientes Borderline Tuberculoide (BT) y por ser este grupo tan pequeño no se consideró en el análisis estadístico. En el estudio fue necesario controlar la coincidencia de fechas en la toma de muestras tanto en serología, en la prueba de transformación celular *in vitro* y en la bacteriología para luego poder interpretar los resultados de los ensayos realizados; por eso, en muchos casos los números de la muestra en el estudio fueron menores a 140.

En relación al grupo control utilizado en los ensayos de inmunidad celular, se incluyeron personas relativamente sanas, contacto de familiares enfermos y no relacionados (n=117) y en los de serología se trabajó con un pool de sueros de personas sanas por cada placa.

## ÍNDICE BACTERIOLÓGICO

Como parte de la clasificación inicial y seguimiento de los pacientes, se determinó la densidad bacilar en las lesiones según escala logarítmica de la OMS.<sup>(10)</sup> Se realizó la tinción de material obtenido de orejas, codos y rodillas con la coloración de Ziehl-Neelsen y se determinó el índice por microscopía (100X), actividad realizada en la Sección Clínica del Instituto de Biomedicina. Para esta investigación, se tomó el promedio de los seis valores obtenidos en las diferentes regiones, para tener un solo valor que representa el índice para cada paciente.

## ANTÍGENOS MICOBACTERIANOS

Los antígenos utilizados para este estudio fueron los siguientes: BCG (bacilo completo de Calmette-Guerin, una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* de Connaught Laboratories, Canadá; extracto soluble proteico de BCG (MbSA); extracto soluble proteico de *Mycobacterium leprae* (MISA); proteínas de excreción de *M. bovis* (MbSA excr); PPD (Statuns Serum Institut, Tuberculin department D K, Copenhagen Dinamarca, batch RT 23), proteínas recombinantes *Mycobacterium tuberculosis* 70 kDa batch no: Mt70-7A; *M. bovis* 65 kDa batch no:MA 14; *M. leprae* 36 kDa batch no:MI 36 F-1; 28kDa batch no: MI 28-1A; 18 kDa batch no: MI 18-B y 10 kDa batch no: MI 10-2. Estas últimas facilitadas por el Banco de Proteínas recombinantes de la OMS. Otros antígenos utilizados en la prueba de inmunidad celular fueron: toxoide tetánico (TT) y uno no específico, la PHA; como activador policlonal.

## OBTENCIÓN DE LOS ANTÍGENOS SOLUBLES

Los extractos solubles proteicos de *M. leprae* (MISA) y *M. bovis* (MbSA) se obtuvieron de la ruptura de los bacilos mediante el uso de una prensa francesa de presión a 10.000 lb/pulg<sup>2</sup>. Fueron utilizados ocho pasajes con la misma presión. Después de centrifugación para eliminar los restos bacilares, se concentraron las muestras mediante técnica de concentración utilizando el sistema Amicon.<sup>(11, 12)</sup>

Para la obtención de las proteínas de excreción de *M. bovis* (MbSA excr), los bacilos se cultivaron en medio mínimo de Sauton<sup>(13)</sup> durante 6 semanas a 37°C. Al concluir este tiempo, el sobrenadante se obtuvo por filtración utilizando membranas Millipore de 1,2 µm y 0,45 µm; a cada litro de medio colectado se le añadió sulfato de amonio 85% de saturación durante 30 minutos. Posteriormente las muestras fueron sedimentadas y dializadas durante 48 horas. Finalmente fueron concentradas por ósmosis reversa con polietilenglicol (PM: 2000). La determinación de la estimación de proteínas se hizo por el método del ácido bicin-conínico (BCA).<sup>(14)</sup> Las proteínas completas micobacterianas MISA, MbSA y Mbexc fueron ensayadas tanto en serología cómo en respuesta de inmunidad celular.

El bacilo de *M. bovis* autoclavado, proveniente de la vacuna BCG (Connaught Laboratorios Canadá) se utilizó para ensayos de inmunidad celular, a una concentración 18 µg/mL.

La proteína de 30 kDa de *Mycobacterium leprae* parcialmente purificada se obtuvo a partir de un gel preparativo SDS-PAGE 10% en condiciones disociantes, no desnaturizantes.<sup>(15)</sup> Un mg de antígeno micobacteriano proteico completo se resolvió en polipéptidos de distintas movilidades, los que fueron fraccionados por electroelución en un minielectroelutor BioRad (65-1256) según instrucciones del fabricante. Esta proteína, con movilidad relativa de 30 kDa, fue evaluada solo en los ensayos de anticuerpos.

Los antígenos recombinantes purificados micobacterianos Mt 70 kDa, Mb65 kDa, ML36 kDa, MI28 kDa, MI18 kDa, MI10 kDa fueron utilizados a una concentración de 5 µg/mL según estandarización previamente realizada en el espectro de Hansen.<sup>(16)</sup>

La obtención de las proteínas recombinantes facilitadas por la OMS siguió el procedimiento estándar del manejo de fagos y plásmidos en el ADN incluidas en la bacteria *E. coli* K12, cepa 1688. En relación a las proteínas recombinantes de 36 y 10 kDa de *M. leprae*, estas fueron proteínas de fusión donde el vector de expresión utilizado es el pMAL-cRI de New England Biolab.<sup>(17)</sup>

## ENSAYO DE PROLIFERACIÓN CELULAR (LTT)

Las células mononucleares fueron obtenidas a partir de 20 ml de sangre heparinizada (Heparina sódica, Lilly) mediante centrifugación en un gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque (Sigma 1077-1), según protocolo Boyum.<sup>(18)</sup> Las células mononucleares (CMN) fueron lavadas en medio de cultivo RPMI 1640 suplementada con 25 mM buffer con HEPES, 2 mM L-Glutamina (Gibco BRL # 22400-089), 10%

suero humano AB (Sigma H-4522) y con antibióticos penicilina y estreptomina 100 U/mL y 100 µg/mL respectivamente (Sigma P3539). Cien µL de una suspensión celular de  $2 \times 10^6$  cel/mL fueron sembrados en placas de 96 pozos fondo plano (Falcon 3072; Oxnard, California, EEUU). Para los ensayos de proliferación se utilizaron 25 µg/mL de los antígenos totales micobacterianos y PHA (Sigma, L8754) y 10 µg/mL de toroide tetánico (TT); cada antígeno, incluyendo el mitógeno PHA, fue sembrado por triplicado. Después de 6 días de incubación a 37°C, 5% CO<sub>2</sub> para los antígenos micobacterianos y el TT y 3 días para el mitógeno PHA, los cultivos fueron marcados con metil-timidina tritiada, 1 µCi/2 × 10<sup>5</sup> células (NET 027A, NEN, Boston, MA 0218 USA). Los resultados se expresaron en índice de estimulación, el cual fue calculado como el promedio de cuentas por minuto (cpm) de células mononucleares en cultivo que contiene antígeno entre el promedio de cpm de células mononucleares en ausencia del antígeno. Un índice de estimulación (IE) mayor de 2 se consideró como positivo, teniendo como referencia que el 90% de personas sanas contactos (n=117) dieron valores de IE mayor de 2 frente a la proteína micobacteriana MISA con un intervalo de estimulación entre 2 y 75 veces más su respuesta proliferativa con respecto a su valor basal, siendo superior al observado en los pacientes multibacilares. El 90% del grupo control dieron valores de IE positivos con el mitógeno PHA los cuales variaron entre 12.34-283. El método de LTT utilizando timidina tritiada como precursor para el marcaje de linfocitos T, no discrimina el tipo de sub-población T activada.

## EVALUACIÓN DE LA INMUNIDAD HUMORAL

Immunoensayo enzimático (ELISA). Placas de fondo redondo (Dynatech, Immulon 2) fueron sensibilizadas con extractos proteicos totales y antígenos recombinantes, a una concentración de 5 µg/mL (50 µL/pozo), respectivamente. Se dejaron las placas a 37°C durante 16 horas. Al cabo de este período se realizaron 6 lavados con buffer fosfato (PBS), pH 7,2 con 0,1% de Tween-20 (Sigma, P1379) (PBS-T), se colocaron 100 µL de solución bloqueadora (PBS-T + 1% de albúmina de suero bovino, BSA (Sigma, A-3803), en todos los pozos y se guardaron las placas a 37°C durante 1 hora. Finalizado este tiempo, se colocaron los sueros de los pacientes o controles a una dilución de 1:200, previamente establecido en trabajos anteriores<sup>(16)</sup> como la concentración óptima a utilizar, durante 1 hora a 37°C. Posteriormente se añadió el suero secundario anti-IgG humano conjugado con peroxidasa (Fc específica, Sigma A-0170) en todos los pozos, previamente titulado y diluido en PBS-T/BSA (1:5000). Una vez finalizada la hora de incubación a 37°C, se lavaron de nuevo las placas con PBS-T y por último se colocó 50 µL del sustrato, peróxido de hidrógeno, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, Merck) junto con el cromógeno ortofenilenodiamino- 2HCl (Sigma, P-1526) y se guardaron las placas en la oscuridad a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se detuvo con 2,5 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se leyeron las placas en un lector de ELISA (Lab Systems Multiskan EX, type 355, Finlandia) utilizando un filtro a 492 nm. Los valores de anticuerpos IgG circulantes dirigidos hacia los extractos completos (citosol y pared celular) y antígenos recombinantes fueron expresados

en densidad óptica. Un valor de densidad óptica (D.O.) superior a 0,2 se consideró como positivo, tomando en cuenta el valor promedio de D.O. más tres desviaciones estándar del pool de suero de personas sanas evaluadas para cada ensayo realizado.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó la prueba exacta de Chi-cuadrado y correlación de Pearson utilizando programa Epi-info versión 3.3.2. Un valor de  $p \leq 0,05$  fue considerado como significativo.

## RESULTADOS

Se logró establecer una muy buena correlación entre el tiempo del diagnóstico de la enfermedad y los niveles de anticuerpos dirigidos a proteínas totales micobacterianas (MbSA, MbSA exer, MISA), con una  $p= 0.011$ ,  $0.005$  y  $0.002$ , respectivamente. No hubo correlación con la proteína inmunodominante de 30 kDa de *M. Leprae* ni con las recombinantes *M. Leprae* 10 kDa, *M. Leprae* 36 kDa,  $p= 0.413$ ,  $0.256$ ,  $0.119$ , respectivamente (Tabla I).

**Tabla I: Correlación entre niveles de anticuerpos entre extractos proteicos crudos: MbSA de excreción, MbSA, MISA y las proteínas de 30 kDa, 10 kDa y 36 kDa de Mycobacterium leprae y su relación con el tiempo de diagnóstico**

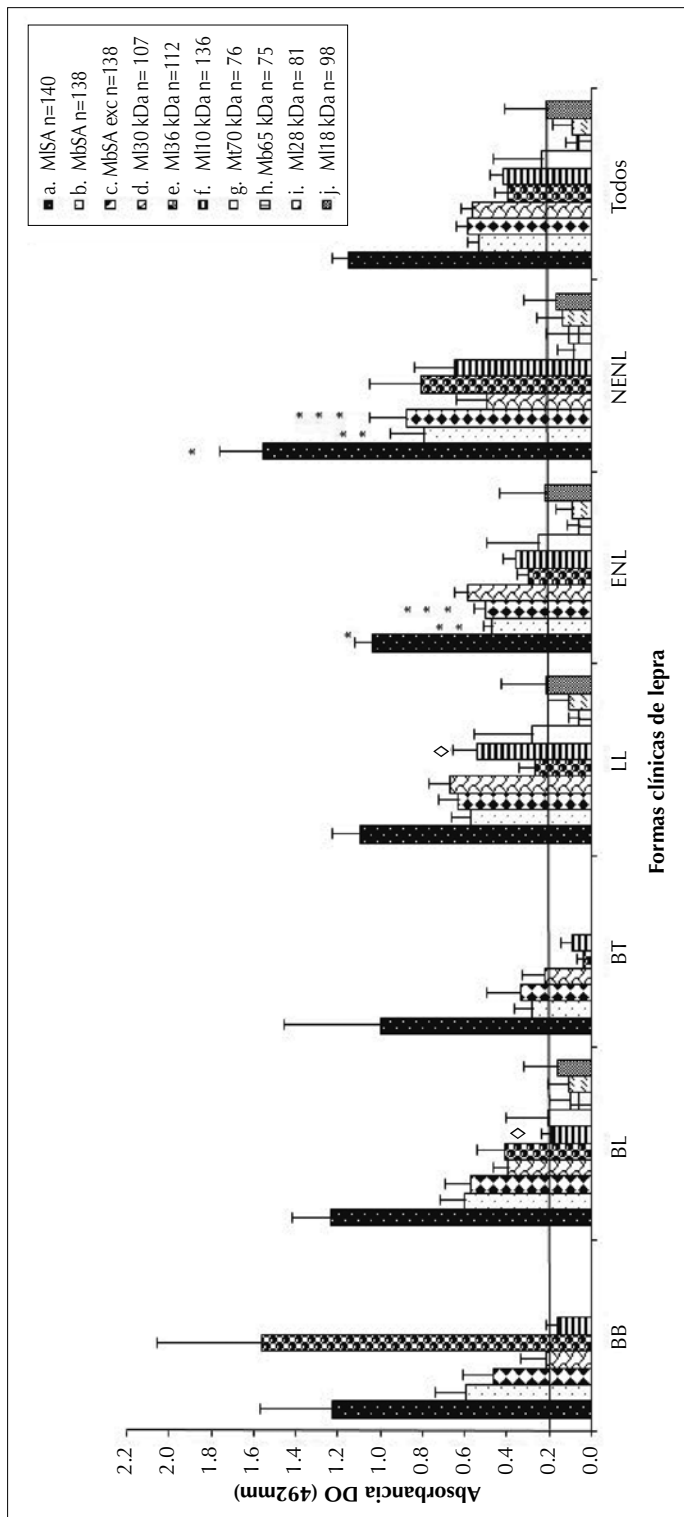
MbSA de excreción	$r_2 = 0.05$	$r = 0.22$	$p= 0.011^*$
MbSA	$r_2 = 0,06$	$r = 0,24$	$p =0,004^*$
MISA	$r_2 = 0,07$	$r = 0,26$	$p =0,001^*$
MI 30 kDa	$r_2 = 0,01$	$r = 0,10$	$p =0,413$
MI 10 kDa	$r_2 = 0,01$	$r = 0,10$	$p =0,256$
MI 36 kDa	$r_2 = 0,02$	$r = 0,14$	$p =0,119$

\* Estadísticamente significativo.  $n=140$ . El 90% de los casos fueron evaluados entre 0 y 5 años después de ser diagnosticados, el 29,4% (0 años), 9,8% (1 año), 16% (2 años), 16,6% (3 años), 12,3% (4 años) y 6,1% (5 años).

Nota: En cuanto al glicolípido fenólico no hubo diferencias significativas entre los niveles de anticuerpos de proteínas micobacterianas ensayadas y GLP pero sí entre los niveles de anticuerpos hacia el GLP y el tiempo de diagnóstico  $p= 0.019$ .

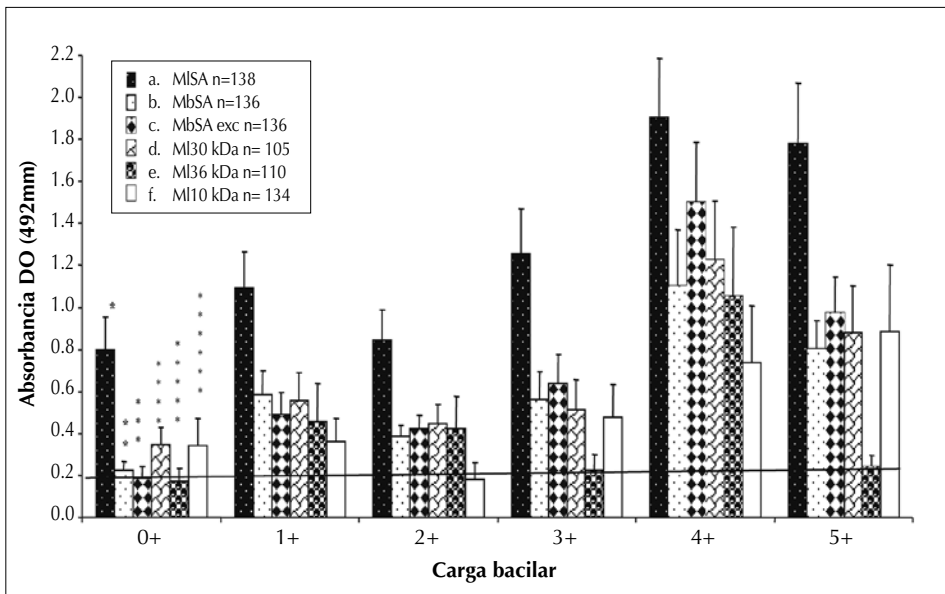
Por otra parte, al comparar los niveles de anticuerpo IgG presentes frente a la proteína completa de MISA, Mbexcr, *Mbovis* ( $n=140$ , 138 y 138 respectivamente), se observaron diferencias significativas entre los pacientes con reacción tipo ENL o sin ella. Los valores promedio de los niveles de anticuerpos dirigidos hacia estas proteínas completas micobacterianas siempre fueron mayores en aquellos pacientes que no presentaron reacción tipo ENL. Cuando se usó la proteína MI10 kDa se observaron niveles de anticuerpos mayores en el grupo de pacientes LL en compa-





**Figura 1: Reconocimiento serológico IgG dirigido hacia diferentes proteínas y su asociación con las formas clínicas:** a. Extracto completo de *Mycobacterium leprae* (MISA) n=140, b. Extracto completo de *M. bovis* (MbSA) n=138, c. Extracto completo de excreción *M. bovis* (MbSA excr) n=138, d. *M. leprae* de 30 kDa (M130 kDa) n=107, e. *M. leprae* de 36 kDa (M136 kDa) n=112, f. *M. leprae* de 10 kDa (M110 kDa) n=136, fue relacionado con la presencia y/o ausencia de bacterias en los pacientes con enfermedad de Hansen utilizando metodología según esquema de la OMS. Los niveles de anticuerpos son expresados en promedio de medida de absorbancia (D.O.)  $\pm$  error estándar. Un valor de D.O. > 0.2 es considerado positivo. Prueba estadística realizada Chi cuadrado. Diferencias estadísticamente significativas observadas en ENL Vs NENL con las proteínas MISA con una prueba de significancia  $p=0.0093^*$ , MbSA  $p=0.010^{**}$ , MbSA excreción  $p=0.0089^{***}$ . LL Vs BL sólo con la proteína *M. leprae* 10 kDa fue significativo con una  $p=0.0369$  ◊. Con las demás proteínas ensayadas las diferencias fueron estadísticamente no significativas.

ración con el grupo de pacientes BL, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,036$ ). Con respecto a las otras proteínas micobacterianas utilizadas, Mt70, Mb65, MI28 y 18 kDa, se observó que el valor promedio de absorbancia fue siempre menor de 0,2, por lo tanto, en estudios posteriores solo se trabajó con las proteínas completas y las individuales duales de MI 30, 36 y 10 kDa (Figura 1). La población de pacientes de la forma clínica BT fue menor a 10%, por lo que no se hizo análisis estadístico en los resultados de serología ni en linfoproliferación. En el estudio con respecto a la relación de la carga bacilar y los niveles de anticuerpo IgG dirigidos hacia las proteínas micobacterianas observamos que hay una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de anticuerpos dirigidos hacia las proteínas totales micobacterianas (MbSA, Mbexcr, MISA) MI 30, 36 y 10 kDa de pacientes que presentan baciloscopia negativa y aquellos pacientes que presentan 1 a 5+ de baciloscopia obteniéndose una  $p < 0,0001$ ,  $0,0000001$ ,  $0,000567$ ,  $0,00238$ ,  $0,0051$  y  $0,0507$ , respectivamente (Figura 2).



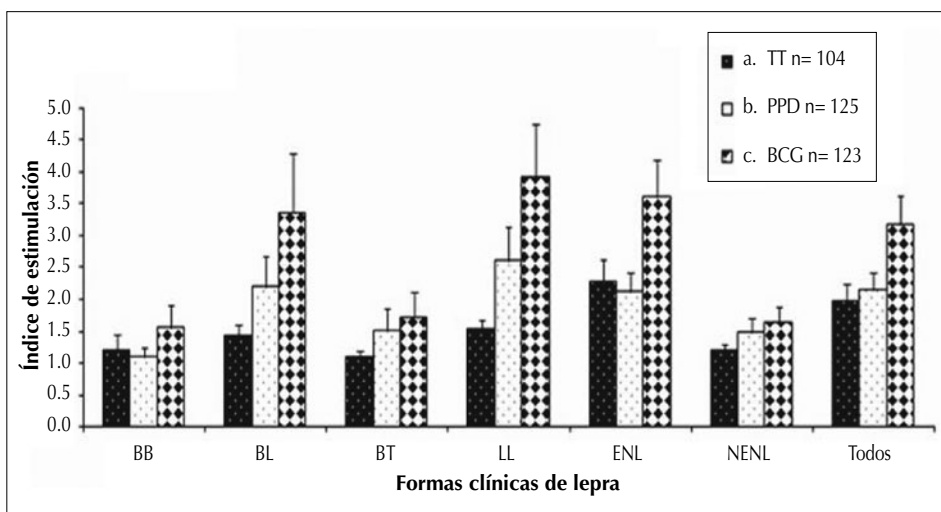
**Figura 2: Reconocimiento serológico IgG dirigido hacia diferentes proteínas:** a. Extracto completo de completa de *Mycobacterium leprae* (MISA)  $n=138$ , b. Extracto completo de *M. bovis* (MbSA)  $n=136$ , c. Extracto completo de excreción *M. bovis* (MbSA excr)  $n=136$ , d. *M. leprae* de 30 kDa (MI30 kDa)  $n=105$ , e. *M. leprae* de 36 kDa (MI36 kDa)  $n=110$ , f. *M. leprae* de 10 kDa (MI10 kDa)  $n=134$ , fue relacionado con la presencia y/o ausencia de bacterias en los pacientes con enfermedad de Hansen utilizando metodología según esquema de la OMS. Los niveles de anticuerpos son expresados en promedio de medida de absorbancia (D.O.)  $\pm$  error estándar. Un valor de D.O.  $> 0.2$  es considerado positivo. Prueba estadística realizada Chi cuadrado. Diferencias estadísticamente significativas observadas con las proteínas MISA con una prueba de significancia  $p=0.001^*$ , MbSA  $p=0.001^{**}$ , MbSA excreción  $p=0.001^{***}$ , *M. leprae* 30 kDa  $p=0.0023^{****}$ , *M. leprae* 36 kDa  $p=0.0051^{*****}$ , *M. leprae* 10 kDa  $p=0.0507^{*****}$  entre individuos que presentaron 0+ de carga bacilar con aquellos que sí presentaron baciloscopia positiva.

En los pacientes multibacilares (BL y LL) se realizaron ensayos de proliferación utilizando como antígenos de referencia el PPD (n=125), BCG (n=123) y TT (n=104) y frente a diferentes proteínas micobacterianas MbSA (n=104), MbSA exc (n=105), MISA (n=125) y MI10 kDa (n=108). La proliferación celular fue expresada en índice de estimulación encontrándose una tendencia de mayor respuesta proliferativa frente a antígenos de referencia como PPD y BCG (*Figura 3A*) en comparación con los extractos crudos micobacterianos donde hubo una menor respuesta de estimulación frente a los antígenos MbSA y MISA (*Figura 3B*). Cuando se realizaron las pruebas de proliferación con PHA los valores promedios obtenidos de índice de estimulación fueron los siguientes: BL:  $35,7 \pm 13,82$ , LL:  $16,0 \pm 1,92$ , ENL:  $23,98 \pm 4,32$ , NENL:  $18,14 \pm 9,78$  y todos (n=125)  $22,76 \pm 4,02$ .

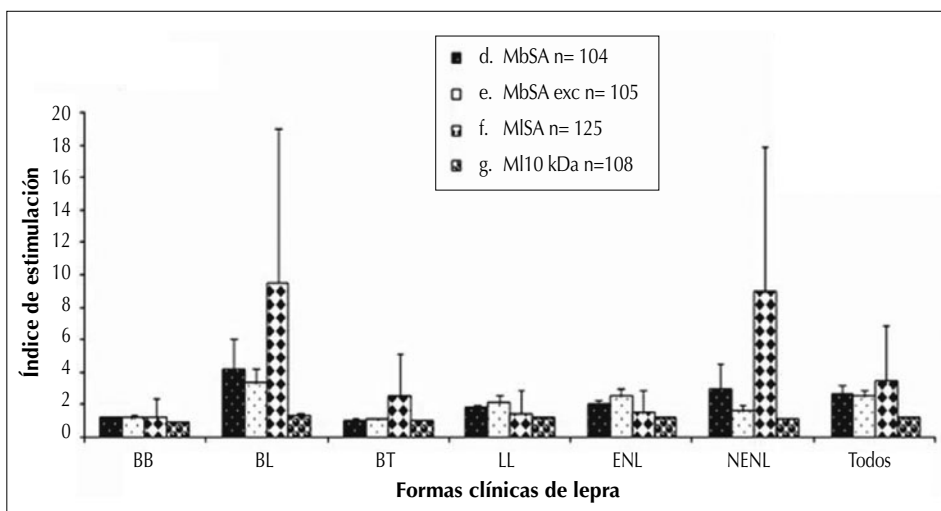
Un grupo interesante incluido en el estudio comprende los pacientes diagnosticados multibacilares pero con bacteriología negativa después de tratamiento y los pacientes con bacteriología positiva. En estos últimos el índice de proliferación celular dirigido a las proteínas micobacterianas en la gran mayoría de los casos fue menor de 2, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con los pacientes de baciloscopia negativa los cuales presentaron índices de estimulación generalmente más altos. En cuanto a otros antígenos utilizados (BCG, PPD, PHA) se observó la misma tendencia mencionada anteriormente, siendo mayor la respuesta proliferativa con las proteínas de referencia PPD y BCG en aquellos individuos con 0+ de carga bacilar (dato no mostrado). Igualmente se observó un incremento proliferativo de las CMN de pacientes paucibacilares con los antígenos micobacterianos crudos, MISA y MbSA, cuando fueron comparados con CMN de pacientes con alta carga bacilar (5+), (*Figura 4*). Los valores promedios  $\pm$  error estándar de índice de estimulación frente a la PHA y su relación con la carga bacilar fueron las siguientes: (0+)=  $39,40 \pm 12,95$ , (1+)=  $22,16 \pm 9,69$ , (2+)=  $13,28 \pm 1,70$ , (3+)=  $17,15 \pm 3,83$ , (4+)=  $11,47 \pm 2,01$  y (5+)=  $23,29 \pm 9,89$ , observándose una tendencia a una respuesta proliferativa mayor en aquellas células de individuos con menor carga bacilar. En relación a los resultados obtenidos con el grupo control (n=117) frente a PHA el 83% presentaron una respuesta proliferativa con un IE mayor de 30.

## DISCUSIÓN

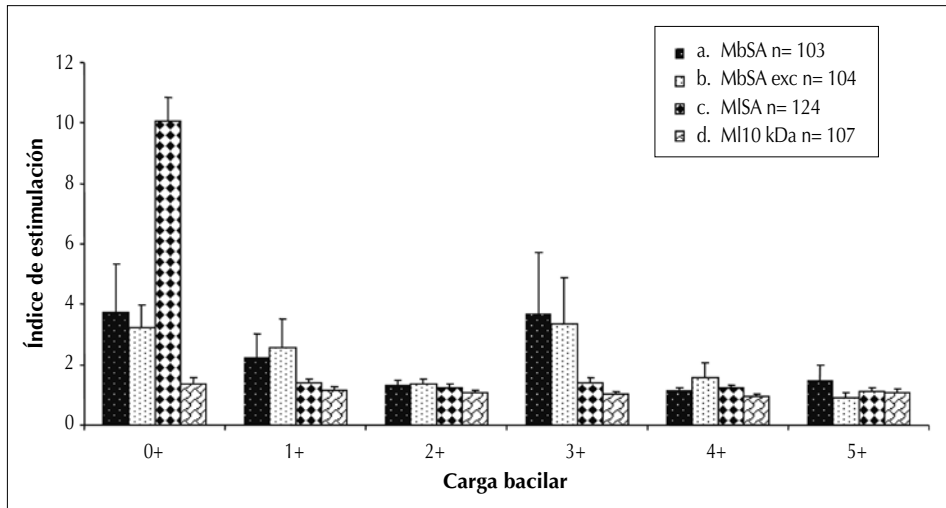
El análisis de la interacción entre el sistema inmune del huésped y diferentes componentes proteicos micobacterianos nos permite conocer aspectos de la respuesta inmunológica diferencial tanto serológica como de linfoproliferación en los pacientes con enfermedad de Hansen. Hemos señalado anteriormente, que el *Mycobacterium leprae* no ha podido ser cultivado en medios artificiales, lo que impide la obtención de grandes cantidades de componentes bacterianos para estudios inmunológicos y de otro tipo. Igualmente la infección experimental en animales está limitada al ratón desnudo y al armadillo, hospedadores de mantenimiento muy difícil. También conocemos que el glicolípido fenólico 1 (GLP-1) es el mayor componente entre otros, de la cápsula de la bacteria y ha sido utilizado ampliamente



**Figura 3 A: Prueba de linfoproliferación frente a diferentes antígenos:** a. TT (n=104), b. PPD (n=125), c. BCG (n=123). utilizando células mononucleares de pacientes con Hansen. LL: pacientes con Lepra Lepromatosa, ENL: pacientes con eritema nodoso leproso, NENL: pacientes en ausencia de episodio reaccional tipo ENL. Los resultados son expresados en promedio de índice de estimulación (I.E.)  $\pm$  error estándar. Un valor de I.E. > 2 es considerado positivo. Prueba estadística realizada Chi cuadrado. NS entre los tres antígenos ensayados.



**Figura 3 B: Prueba de linfoproliferación frente:** d. MbSA (n=104), e. MbSA exc (n=105), f. MISA (n=125), g. MI10kDa (n=108) utilizando células mononucleares de pacientes con Hansen. LL: pacientes con Lepra Lepromatosa, BL: pacientes Borderline Lepromatoso, ENL: pacientes con eritema nodoso leproso, NENL: pacientes en ausencia de episodio reaccional tipo ENL. Los resultados son expresados en promedio de índice de estimulación (I.E.)  $\pm$  error estándar. Un valor de I.E. > 2 es considerado positivo. Prueba estadística realizada Chi cuadrado. NS entre los cuatro antígenos ensayados.



**Figura 4: Proliferación celular en presencia de diferentes antígenos: a.** MbSA (n=103), **b.** MbSA exc (n=104), **c.** MISA (n=124), **d.** MI10kDa (n=107) relacionado con la presencia y/o ausencia de bacterias en los pacientes con enfermedad de Hansen utilizando metodología según esquema de la OMS. Los resultados son expresados en promedio de índice de estimulación (I.E.)  $\pm$  error estándar. Un valor de I.E.  $> 2$  es considerado positivo. Prueba estadística realizada Chi cuadrado. NS con los cuatro antígenos ensayados entre individuos que presentaron 0+ de carga bacilar con aquellos que sí presentaron baciloscopia positiva.

con fines diagnósticos, inmunoepidemiológicos.<sup>(19-21)</sup> En la búsqueda de marcadores proteicos que nos permitan entender los mecanismos inmunológicos asociados con la enfermedad, hemos podido observar que hay una buena correlación entre los extractos proteicos crudos y el tiempo de diagnóstico de la enfermedad (*Tabla I*), lo que sucede igualmente con el GLP-1. Si bien el GPL-1, es una molécula de baja inmunogenicidad, su utilidad en estudios serológicos es limitada a infecciones con una carga bacilar relativamente alta.

Con el conocimiento del comportamiento de la respuesta inmune del paciente frente a diversas proteínas poco estudiadas previamente, podemos tener un mejor entendimiento de la infección ya establecida. En este trabajo se evaluó la relación de la respuesta de anticuerpos IgG y de linfocitos T frente a proteínas micobacterianas encontradas en los extractos proteicos totales de *M. leprae* y *M. bovis* obtenidos por la ruptura de los bacilos mediante la utilización de la prensa francesa y algunas otras proteínas recombinantes. Actualmente con la tecnología ADN-recombinante se dispone de proteínas micobacterianas individuales que pueden servir como marcadores inmunológicos para las diferentes formas clínicas de la enfermedad.<sup>(7, 16, 22)</sup> En estudios previos se pudo demostrar que hay una disminución marcada de niveles de IgG frente a proteínas micobacterianas en los pacientes sometidos a MDT con una buena vigilancia durante el tratamiento.<sup>(23)</sup> Está documentado que los fenómenos reaccionales más frecuentes en Hansen son del tipo II especialmente del tipo ENL. Se quiso establecer

si existen diferencias entre los niveles de anticuerpos de aquellos pacientes que presentaron episodios del tipo ENL con los que no presentaban episodios del tipo II frente a las proteínas totales micobacterianas y las proteínas individuales de *Mycobacterium leprae* de 30, 10 y 36 kDa. Los pacientes con ENL presentaron menores niveles de anticuerpos contra las proteínas completas micobacterianas (MbSA, MbSA excrec y MISA), comparado con el grupo de pacientes que no presentaron reacciones. Esta observación algo sorprendente sugiere que el ENL es mucho más complejo que una reacción simple entre anticuerpos y antígenos. De alguna manera se puede pensar que altos niveles de anticuerpos protegen al paciente frente al desarrollo de fenómenos reaccionales. Los mecanismos que pudieran estar actuando y que sean mediados por inmunoglobulinas serían: mecanismos de neutralización mediados por anticuerpos IgG (opsonización), fagocitosis del Patógeno (*M. leprae*) debido a la presencia del receptor Fc en la superficie de los macrófagos y por último activación del complemento.

Sería de mucho interés un estudio más completo de los diversos componentes de estas reacciones, incluyendo las proteínas micobacterianas presentes, el isotipo y la afinidad de los anticuerpos involucrados en los tejidos.<sup>(24, 25)</sup>

Con respecto a las proteínas micobacterianas individuales de 30 kDa, 10 kDa y 36kDa, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los sueros de pacientes con ENL y los que no presentaron episodios reaccionales tipo ENL. Los valores promedio de anticuerpos tendieron a disminuir con las proteínas de 10 y 36 kDa de *M. leprae*; con la proteína de 30 kDa se observó un incremento de los niveles de anticuerpos con una caída muy lenta en el tiempo de tratamiento (dato no mostrado). Otros investigadores han identificado diferentes clones de expresión que contienen inserto el DNA del *M. leprae* con 12 proteínas de membrana y de secreción, entre ellas ML2028 cuya movilidad relativa es cercana a 30 kDa. Ellos evaluaron el reconocimiento serológico utilizando un pool de sueros de pacientes LL/BL y controles de zona endémica y encontraron una reactividad bien específica en algunas de estas proteínas recombinantes ensayadas.<sup>(26)</sup>

Como es conocido hasta el presente, los dos más importantes antígenos de *M. leprae* identificados son el glicolípido fenólico-I (GLP-I) y la HSP de 10 kDa. GLP-I es el antígeno más característico, específico e inmunoreactivo de la pared celular del *M. leprae*; induce una respuesta fundamentalmente de IgM importante en pacientes con lepra, en una manera relacionada con la carga bacteriana.<sup>(21, 27)</sup> Recíprocamente, la HSP 10-kDa es la mayor proteína citosólica de *M. leprae* (MCP-I) y representa una de las proteínas más abundantes (1% de la masa bacteriana). Igualmente que otros autores, hemos demostrado que la HSP 10-kDa es capaz de inducir una respuesta IgG y esta respuesta está estrechamente asociada con la cantidad de bacilos presentes.<sup>(28)</sup>

Otros investigadores han señalado que los pacientes que presentan episodios tipo ENL difieren considerablemente de los grupos controles, contactos y pacientes que no presentan ENL en relación a la formación de complejos inmunes. También han reportado que determinaciones de anticuerpo libre anti-GLP-I y anti-10 kDa siendo estas menores mostraron diferencias entre los pacientes que presentaron ENL y el grupo control. Sin embargo, en nuestros estudios no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes en presencia del fenómeno y los

que no presentaban reacción frente a la proteína de 10 kDa. Otros investigadores, realizando ensayos de anticuerpos asociados a complejos inmunes pudieron establecer diferencias entre las dos condiciones clínicas ensayadas.<sup>(29)</sup>

Como se ha señalado anteriormente, las reacciones del tipo ENL son episodios que causan una importante morbilidad en pacientes con lepra lepromatosa. Sería importante conseguir marcadores que nos permitan establecer diferencias entre las formas estables de esta enfermedad con los procesos reaccionales de manera de lograr predecir estos fenómenos y tratarlos preventivamente. Trabajos realizados con sueros de pacientes pertenecientes a zonas geográficas del sur de la India y de una región de baja endemicidad del área de Nueva Delhi, reportaron que utilizando dos péptidos (péptido 2 y péptido 3), cuyas secuencias fueron las siguientes: GVTYEILDLTNKNAA y IDLTNKNAAKLRGD, respectivamente, pueden ser utilizados como potenciales marcadores para la identificación de pacientes con lepra lepromatosa con alto riesgo a desarrollar cuadros del tipo ENL.<sup>(30-32)</sup>

Con los resultados encontrados en la respuesta proliferativa de los linfocitos T y con las proteínas ensayadas, observamos que no hubo diferencia significativa entre los que presentaban reacciones del tipo II y los que no presentaban fenómeno reaccional, a pesar que los valores de índice de estimulación (IE) fue siempre menores en aquellas células T de individuos reaccionales frente a las proteínas micobacterianas (MbSA, MbSA exc., MISA, MI 10 kDa) donde los valores de IE oscilaron entre 1,17 y 3,60 en comparación con los que no presentaron reacciones del tipo II cuyos valores promedio estuvieron entre 1,09 y 8,93. Por otra parte, con los antígenos micobacterianos de referencias BCG, PPD y TT la respuesta proliferativa fue contraria de lo observado con las proteínas crudas micobacterianas. Es interesante mencionar, primero que los valores de respuesta celular en los individuos con procesos reaccionales fueron menores a medida que el número de episodios se incrementaba lo cual puede explicarse por el tipo de tratamiento (antiinflamatorios) utilizados en estos pacientes que provocan una alteración de la síntesis y liberación de citocinas entre ellas TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e INF- $\gamma$ .<sup>(24)</sup> Teniendo en cuenta que con los antígenos de referencia BCG, PPD los valores de estimulación de los linfocitos fueron mayores, sería conveniente utilizar otros tipos de antígenos incluyendo la proteína de 30 kDa o la combinación de más de una proteína con carácter antigénico en los antígenos utilizados de referencia. En los pacientes que presentaron 5 ó más episodios reaccionales, los valores de IE fueron siempre más elevados al menos solo cuando se utilizó la proteína PPD en comparación con los pacientes que presentaron un solo episodio. Esto concuerda con observaciones hechas por Convit y col quienes señalan que aquellos individuos que presentaban episodios a repetición podían mejorar su cuadro inmunológico.<sup>(11)</sup>

En cuanto a la asociación de la inmunidad celular y la carga bacilar frente a las proteínas ensayadas, no hubo diferencias significativas entre los que presentaban negatividad bacilar o una carga positiva (1 a 5 +) con las proteínas de *M. bovis* PPD y *M. leprae* 10 kDa. Sin embargo en la *Figura 4* se puede observar que los índices de estimulación en aquellos individuos bacteriológicamente negativos fueron siempre positivos y mayores en comparación a los que presentaron 5+ de BAAR. En esta

Figura están contenidos entre los pacientes bacteriológicamente negativos un pequeño grupo de pacientes BT. Otros investigadores han demostrado en lepra que la HSP-10 kDa es un potente antígeno, estimulante de linfocitos T y es reconocido por poblaciones linfocitarias de las formas clínicas Borderline y Tuberculoide.<sup>(33)</sup>

No podemos dejar de mencionar la importancia que presenta conocer el comportamiento de otras proteínas micobacterianas que podrían ser utilizadas con fines diagnósticos y a su vez su interrelación con el huésped ya que esto tendría implicación para el desarrollo de futuras vacunas.<sup>(34-36)</sup> Igualmente, hay mucha información en relación a los procesos de inflamación aguda presente en la enfermedad pero hasta el momento se desconoce los factores que lo inician. Por eso la importancia de lograr anticiparse antes que aparezcan los primeros signos y síntomas del mismo en la búsqueda de algún marcador que permita hacer el diagnóstico selectivo.

Actualmente estamos estudiando la reactividad serológica frente a proteínas recombinantes ML 40,7 kDa (ML405-FL), ML 26,5 kDa (ML2331) y una proteína de fusión (LID-1) facilitadas gentilmente por el Dr Malcom Duthie del Instituto de Investigaciones de Enfermedades Infecciosas, Seattle USA, las cuales pueden ser utilizadas conjuntamente con el GLP-1 con fines diagnósticos.<sup>(37)</sup>

También hemos realizado un estudio en áreas hiperendémicas de lepra, en caseríos del Estado Cojedes y del Estado Portuguesa, orientado hacia la utilización de marcadores proteicos específicos que nos permitan discriminar entre pacientes y personas sanas, más aun con valor predictivo de la enfermedad.<sup>(38)</sup> En esta experiencia se recolectaron 160 sueros (58 sueros de pacientes y 102 sueros de controles zona endémica) donde fueron probados con la proteína completa MISA. De los 102 controles de zona hiperendémica solo 14 sueros (14%) dieron prueba positiva frente a MISA y uno (1/14) resultó caso cuando se corroboró con otras pruebas diagnósticas para Hansen entre ellas serología frente a GLP-I.

## AGRADECIMIENTO

Este proyecto fue financiado por proyecto S1-2001000859 Fonacit. A todos los inspectores de Salud Pública de la sección Clínica del Instituto de Biomedicina especialmente a Nancy Bravo, Ramón Sosa, José Morales y al personal técnico: Francis Rodríguez y Migdalia Marcano quienes colaboraron en la toma de la muestra y búsqueda activa de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson JR, Wheeler RP, Honore N, Garnier T, Churcher C, Harris D, Mungall K, Basham D, Brown D, Chillingworth T, Color R, Davies RM, Devlin K, Duthoy S, Feltwell T, Fraser A, Hamlin N, Holroyd S, Hornshy T, Jagels K, Lacroix C, Maclean J, Moule S, Murphy L, Oliver K, Quail MA, Rajandream MA, Rutherford KM, Rutter S, Seeger K, Simon S, Simmonds M, Skelton J, Squares R, Squares S, Stevens K, Taylor K, Whitehead S, Woodward JR, Barrell BG. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001; 409:1007- 1011.



2. Vissa VD, Brennan P. The genome of *Mycobacterium leprae*: a minimal mycobacterial gene set. *Gen Biol* 2001; 2(8):reviews 1023.1-1023.8.
3. Global leprosy situation, 2006. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81: 309-316.
4. Fine PE. Leprosy: What is being "eliminated" *Bull World Health Org* 2007; 85:2.
5. Truman RW, Krahenbuhl JL. Viable *M. leprae* as a research reagent. *Int J Lepr* 2001; 69:1-12.
6. Scollard DM. The biology of nerve injury in leprosy. *Lepr Rev* 2008; 79:242-253.
7. Duthie M, Ireton GC, Kanaujia GV, Goto W, Liang H, Bhatia A, Busceti JM, Macdonald M, Neupane KD, Ramjit C, Sapkota BR, Balagon M, Esfandiari J, Carter D, Reed SG. Selection of antigens and development of prototype tests for point-of-care leprosy diagnosis. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15:1590-1597.
8. Duthie MS, Hay MN, Morales CZ, Carter L, Mohamath R, Ito L, Oyafuso LK, Manini MI, Balagon MV, Tan EV, Saunderson PR, Reed SG, Carter D. Rational design and evaluation of a multiepitope chimeric fusion protein with the potential for leprosy diagnosis. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17:298-303.
9. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity; a five-group system. *Int J Lepr* 1966; 34:255- 273.
10. WHO Expert Committee on Leprosy. Sixth report Tech Rep Ser 768,WHO, Geneva, 1988.
11. Convit J, Aranzazu N, Ulrich M, Pinardi ME, Reyes O, Alvarado J. Immunotherapy with a mixture of *Mycobacterium leprae* and BCG in different forms of leprosy and Mitsuda negative contacts. *Int J Lepr* 1982; 50:415-424.
12. Rada E, Convit J, Ulrich M, Gallinoto ME, Aranzazu N. Immunosuppression and cellular immunity reactions in leprosy patients treated with a mixture of *Mycobacterium leprae* and BCG. *Int J Lepr* 1987; 55:646-650.
13. Wayne LG. Cultivation of *Mycobacterium tuberculosis* for Research purposes. In Bloom BR, ed, *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*, ASM Press, Washington (1994), pp. 73-83.
14. Rada-Schlaefli E, Santaella C, Aranzazu N, Convit J. Detection of antibodies toward secreted mycobacterial antigen 85 in untreated leprosy patients' sera. *Int J Lepr* 1999; 67: 168-170.
15. Rada E. Estudio comparativo de la reactividad inmunológica frente a diferentes proteínas micobacterianas en pacientes con Hansen. [Tesis para optar al título de Doctor mención Inmunoparasitología]. Instituto de Biomedicina, Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela; 2007.
16. Rada E, Aranzazu N, Convit J. Immunological reactions to mycobacterial proteins in the spectrum of leprosy. *Int J Lepr* 1997; 65: 497-500.
17. Young DB, Kaufmann SHE, Hermans PWM, Thole JER. Mycobacterial protein antigens. *Mol Microbiol* 1992; 6:133-145.
18. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1968; 21:77-89.
19. Brennan PJ, Barrow WW. Evidence for species-specific lipid antigens in *M. leprae*. *Int J Lepr* 1980; 48:382-387.

20. Meeker HC, Shuller-Levis G, Fusco F, Giardina-Becket M, Sersen E and Levis W. Sequential monitoring of leprosy patients with serum antibody levels to phenolic glycolipid-I and mycobacterial lipoarabinomannan. *Int J Lepr* 1990; 58:503-511.
21. Ulrich M, Smith PG, Sampson C, Zuñiga M, Centeno M, García V, Manrique X, Salgado A, Convit J. IgM antibodies to native phenolic glycolipid-I in contacts of leprosy patients in Venezuela: Epidemiological observations and prospective study of the risk of leprosy. *Int J Lepr* 1991; 59: 405-415.
22. Duthie MS, Goto W, Ireton GC, Reece ST, Sampaio LH, Grassi AB, Sousa ALM, Martelli CMT, Stefani MMA, Reed SG. Antigen- specific T-cell responses of Leprosy Patients. *Clin and Vacc Immunol* 2008; 15:1659-1665.
23. Rada E, Aranzazu N, Ulrich M, Convit J. Serologic response to mycobacterial proteins in Hansen´s patients during multidrug treatment. *Int J Lepr* 1999; 67:414- 421.
24. Rada E, Aranzazu N, Convit J. Ciertos aspectos inmunológicos en los estados reaccionales en la enfermedad de Hansen. Revisión. *Invest Clin* 2005; 46:381-389.
25. Rambukkana A, Das PK, Krieg S, Faber WR. Association of the mycobacterial 30 kDa region proteins with the cutaneous infiltrates of leprosy lesions. Evidence for the involvement of the major mycobacterial secreted proteins in the local immune response of leprosy. *Scand J Immunol* 1992; 36:35-48.
26. Reece ST, Ireton G, Mohamath R, Guderian J, Goto W, Gelber R, Groathouse N, Spencer J, Brennan P, Reed S. MLO405 and ML2331 are antigens of *Mycobacterium leprae* with potential for diagnosis of leprosy. *Clin Vacc Immunol* 2006; 13:333-340.
27. Levis WR, Meeker HC, Schuller-Levis GB, Gillis TP, Marino LJ Jr, Jabriskie J. Serodiagnosis of leprosy: relationships between antibodies to *M. leprae* phenolic glycolipid I and protein antigens. *J Clin Microbiol* 1986; 24:917-921.
28. Rojas RE, Segal-Eiras A. IgG response against 10-kDa and 65-kDa heat shock proteins in leprosy patients and their household contacts. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996; 15:189-198.
29. Rojas RE, Demichelis SO, Sarno EN, Segal-Eiras A. IgM anti-phenolic glycolipid I and IgG anti-10 kDa heat shock protein antibodies in sera and immune complexes isolated from leprosy patients with or without erythema nodosum leprosum and contacts. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997; 19: 65-74.
30. Sela S, Thole JER, Ottenhoff HM, Clark-Curtis JE. Identification of *Mycobacterium leprae* from a cosmid library: characterization of a kilodalton antigen that is recognized by both humoral and cellular immune system in leprosy patients. *Infect Immun* 1991; 59:4117-4124.
31. Singh S, Shankar Narayanan NP, Jenner PJ, Ramu G, Colston MJ, Krishna Prasad H, Nath I. Sera of leprosy patients with type 2 reactions recognize selective sequences in *Mycobacterium leprae* recombinant LSR protein. *Infect Immun* 1994; 62: 86-90.
32. Singh S, Lenner PJ, Shanker Narayan NP, Ramu G, Colston MJ, Prasad HK, Nath I. Critical residues of the *Mycobacterium leprae* LSR recombinantprotein discriminate clinical activity in erythema nodosum leprosum reactions. *Infect Immun* 1994; 62:5702-5705.

33. Mehra V, Bloom BR, Bajardi AC, Grisso CL, Sieling PA, Alland D, Convit J, Fan XD, Hunter SW, Brennan PJ, Rea TH, Modlin RL. A major T cell antigen of *Mycobacterium leprae* is a 10 kD heat shock cognate protein. *J Exp Med* 1992; 175: 275-284.
34. Geluk A, Klein MR, Franken KLMC, van Meijgaarden KE, Wieles B, Pereira KC, Buhner-Sèkula S, Klatser PR, Brennan PJ, Spencer JS, Williams DL, Pessolani MCV, Sampaio EP, Ottenhoff THM. Postgenomic approach to identify novel *Mycobacterium leprae* antigens with potential to improve immunodiagnosis of infection. *Infect Immun* 2005; 73:5636-5644.
35. Aráoz R, Honoré N, Cho S, Kim J, Cho S, Monot M, Demangel C, Brennan P, Cole S. Antigen Discovery: a Postgenomic approach to leprosy diagnosis. *Infect Immun* 2006; 74:175-182.
36. Groathouse NA, Amin A, Marques MAM, Spencer JS, Gelber R, Knudson DL, Belisle JT, Brennan PJ, Slayden RA. Use of protein microarrays to define the humoral immune response in leprosy patients and identification of disease state specific antigenic profiles. *Infect Immun* 2006; 74:6458-6466.
37. Rada E, Rodríguez V, Duthie M, Aranzazu N, Zerpa O, Convit J. Proteínas Recombinantes de *Mycobacterium leprae*: ML0405 FL, ML2331 y LID-1 con potencial diagnóstico en la enfermedad de Hansen. (Resumen) Memorias de LVIII Convención Anual de AsoVAC, 2008. San Felipe, Venezuela.
38. Rada E, Rodríguez V, Duthie M, Aranzazu N, Zerpa O, Borges R, Convit J. Utilización de proteínas recombinantes para diagnóstico de la enfermedad de Hansen en zona hiperendémica de Venezuela, llanos centrales Estado Cojedes y Portuguesa, bajo vigilancia epidemiológica. (Resumen) Memorias de LIX Convención Anual de AsoVAC, 2009. Mérida, Venezuela.

# SISTEMA DE DERIVACIÓN: UN ENLACE VITAL PARA EL SOSTENIMIENTO DE LOS SERVICIOS DE LEPROA

P.S.S. Sundar Rao\*

## INTRODUCCIÓN

Mantener servicios apropiados y eficaces para la lepra en países de baja endemia y con continuas reformas en los planteamientos del sector sanitario constituye todo un desafío.<sup>(1-3)</sup> Los Sistemas de Control de la enfermedad deben sostenerse mientras exista la necesidad, es decir hasta que la enfermedad y sus consecuencias sean eliminadas totalmente.<sup>(4-5)</sup> Esta sostenibilidad no depende solamente de la voluntad política sino de aspectos administrativos en cuanto a formación y fortalecimiento de la capacitación del personal para proporcionar cuidados de calidad así como, mantener una disponibilidad de recursos, sobre todo de medicamentos y otras terapias.<sup>(6)</sup> Más allá de estos requerimientos nuevos, en un marco de salud integrado se necesita una adecuada sostenibilidad y un sistema eficiente de derivación que proporcione el apoyo necesario al personal de salud primaria para manejar las necesidades más complejas de los pacientes y al mismo tiempo como proporcionar la educación y formación al personal y a la comunidad.<sup>(7)</sup> Para países en vías de desarrollo, las estrategias que intentan reforzar los sistemas de derivación consiguen hacer mejor uso de los escasos recursos.<sup>(8)</sup>

Establecer un sistema de derivación parece adecuado y es buen concepto, pero en muchos países en vías de desarrollo, los servicios sanitarios no lo han podido implementar.<sup>(9-13)</sup> Un sistema de derivación eficaz, parece ser el punto más débil de los servicios sanitarios dentro de un marco integrado, especialmente en áreas rurales.<sup>(14-15)</sup> En la India, los sistemas de derivación diseñados para los temas sanitarios más urgentes como los cuidados materno-infantiles, enfermedades infecciosas y enfermedades adquiridas por estilo de vida, son disfuncionales y los servicios para la lepra no son una excepción.<sup>(16-17)</sup>

En este trabajo, las observaciones y temas de discusión se centran en la necesidad de un sistema de derivación fuerte y eficaz, para mantener sostener los servicios para la lepra en países como India, lo cual requiere adoptar nuevas tecnologías contemporáneas y un compromiso comunitario. Se desarrollan los fundamentos para un buen sistema de derivación mediante la unión de la población en colaboraciones público-privados y la metodología para controlar su funcionamiento. Se revisan algunos de los detalles del fondo del Programa Nacional de Control de la Lepra en India y el compromiso de las Organizaciones Internacionales de la lucha contra la Lepra.

*Research Resource Centre, The Leprosy Mission Trust India, New Delhi, India.*

*Correspondence to: P.S.S. Sundar Rao, Head of Research RRC, The Leprosy Mission Trust India, B- 13/A, Institutional Area, Sector 62, Noida- 201 307, India (e-mail: sundarraopss@rocketmail.com).*

## **PROGRAMA NACIONAL PARA LA ERRADICACIÓN DE LA LEPROA (NLEP) DE LA INDIA**

El predecesor del actual NLEP de 1982, fue el Programa Nacional para el Control de la Lepra (NLCP) iniciado en 1953 como parte del primer plan quinquenal de la India.<sup>(18)</sup> Bajo la NLCP, el Gobierno de la India contactó con varias organizaciones tipo ONG de lucha contra la lepra para efectuar programas de Estudios, Educación y Tratamiento (SET) en todo el país, fomentando de este modo el control de la Lepra.

Estas colaboraciones continuaron incluso después de establecerse la NLEP y que el tratamiento con DDS fuera reemplazado con MDT.<sup>(19)</sup> Después de la llamada de la OMS para eliminar la lepra como problema de salud pública en el año 2000,<sup>(20)</sup> la India también aceptó este desafío pero no alcanzó la meta, que posteriormente fue ampliada hasta el 2005. En Diciembre del 2005, la India declaró eliminada la lepra.<sup>(21)</sup> Incluso, antes de estas fechas, varios Estados de la India habían integrado los servicios de la lepra en los servicios de Sanidad Pública, preparando directrices para fortalecer la capacidad del personal, tanto a nivel periférico como a niveles superiores con un sistema lógico de derivación desde la base hasta niveles sanitarios superiores.<sup>(22)</sup> Sin embargo, el sistema ha fracasado, no solamente en no poder derivar los casos más complejos, sino incluso para un realizar un diagnóstico y clasificación correcta de la lepra en casos que se ven obligados a acudir a centros secundarios o terciarios para ser atendidos.<sup>(23-24)</sup> ¿Qué se necesita para que el sistema de derivación sea efectivo?

## **COMPONENTES Y FUNCIONAMIENTO DE UN BUEN SISTEMA DE DERIVACIÓN**

A medida que los casos de lepra sean más frecuentes, la capacidad del personal sanitario periférico para sospechar de un posible nuevo caso de lepra y hacer las desviaciones necesarias, se convierte en elemento clave.<sup>(1, 22)</sup> Dicha unidad de derivación tiene que ser capaz de tratar esos casos y además manejar los pacientes complicados de lepra, facilitando a la unidad de derivación toda la información necesaria para completar su historial y seguimiento. La derivación, por tanto es un proceso de doble sentido y que requiere un sistema de impresos mínimo.<sup>(25)</sup> Las nuevas tecnologías proporcionan sistemas innovadores para facilitar una comunicación rápida mediante teléfonos móviles, mensajes texto, fotos digitales, e-mails y telemedicina. Como en cualquier protocolo de control, las revisiones periódicas del sistema de derivación, incrementarán su eficacia y eficiencia.<sup>(2, 26, 27)</sup> Actualmente, adolecen de todo esto. Lo que es más urgente son disponer de directrices claves para el personal sanitario/médico sobre cuándo derivar, dónde y cómo, consejos para el paciente/familia y proporcionar toda la información en ambos sentidos, así como revisar periódicamente el mecanismo para asegurarse de que el sistema funciona para el beneficio del paciente. Dichas normas deben incluir directrices sobre: derivación de pacientes para diagnóstico y clasificación de la lepra, prescribir la MDT correcta y medicamentos adicionales, como esteroides cuando sean necesarios, derivación para ayudas protésicas y ortopédicas para la cirugía reconstructiva, derivación cuando haya una sobre infección como la tuberculosis, derivación oftalmológica, terapia ocupacional y consejos. Las derivaciones para un

adecuado control de las discapacidades e investigaciones en el laboratorio también quedan inscritas en los cuidados medios. Aunque los Directrices Operacionales<sup>(22)</sup> proporcionan algunos detalles, no facilitan al personal sanitario la suficiente orientación y formación para efectuar una derivación efectiva y no hay sistema de retroalimentación que pueda mejorar la práctica diaria. En una extensa búsqueda bibliográfica dentro del contexto de sistemas de derivación relacionados con la maternidad en países en desarrollo,<sup>(28)</sup> los investigadores concluyen que los requisitos más probables para un programa de derivación en maternidad deben incluir: una estrategia para la derivación relacionado por la evolución de las necesidades de la población y las capacidades del sistema sanitario, un centro de referencia con suficientes recursos, una colaboración activa entre los niveles de referencia y además sectores; comunicación pre-formalizada y convenios para el transporte, protocolos específicos para el derivador y el receptor; supervisión y fondos para controlar el trabajo de los proveedores, costes de servicios asumibles, capacidad para controlar la efectividad; y todos ellos unidos, constituyen el apoyo total al planteamiento. Un plan con estas características proporciona buenos resultados y se puede aplicar para un sistema de derivación de lepra incluso algo más sencillo. Las funciones esenciales de una unidad de derivación a distintos niveles en un sistema integrado de servicios para la lepra es crítico para el sostenimiento de la calidad y su cobertura, junto con el apoyo comunitario tan importante en cualquier programa de salud pública, son las siguientes:

- a. Diagnosticar y clasificar correctamente la lepra, a través de pruebas clínicas y de laboratorio, para prescribir la MDT apropiada.
- b. Decidir el alta del tratamiento, especialmente los MB-MDT, que inicialmente presenten un IB elevado, pero que era desconocido a nivel periférico.
- c. Iniciar los controles adecuados para las complicaciones, especialmente para las reacciones tipo 1 y tipo 2, o incluso neuritis o morbilidad ocular.
- d. Control de casos con enfermedades superpuestas, especialmente las infecciones graves como la tuberculosis, HIV, diabetes, malnutrición severa, etc...
- e. Consejos para pacientes y familiares, disminución de restricciones sociales y rehabilitación.
- f. Facilitar agentes ortopédicos y control de las discapacidades/ prevención, incluyendo la cirugía reconstructiva;
- g. Formación en las necesidades más relevantes del personal periférico;
- h. Estudios operativos sobre posibles retrasos, resistencias a medicamentos, recaídas, percepción comunitaria y actitudes, servicios sanitarios, dirección de logística de medicamentos.

## **ILEP Y NLPE**

La Federación Internacional de Asociaciones contra la Lepra, ILEP, fue fundada en 1966 para apoyar los gobiernos en sus actividades de control de la lepra, y caminar hacia un mundo sin lepra.<sup>(29)</sup> En India, hay diez ONG autónomas de ese tipo y comprometidas durante décadas en el apoyo para el control de la lepra, a través de actividades médicas, sociales y humanitarias, y diseminadas por todo el país. Su

apoyo al Programa Nacional para la Erradicación de la Lepra ha sido sustancial y significativo. Mientras que, hay algún documento formativo para el entendimiento (MOU) entre el gobierno y las agencias ILEP, como en la formación de profesionales sanitarios, formación en los distritos de los equipos técnicos de apoyo o los más recientes para programas preventivos y de rehabilitación incluyendo la cirugía reconstructiva o calzado, no ha existido un entendimiento para establecer un sólido, factible y efectivo sistema de derivación que cubra todos los aspectos señalados anteriormente. De hecho, la mayoría de las actividades de ILEP son a nivel individual, aunque a través de un entendimiento mutuo no se produce solapamientos en los servicios ofrecidos. El gobierno no es un socio activo de ILEP, sino que sugiere áreas donde ILEP puede implementar los programas gubernamentales. Por lo tanto, se pierde una excelente oportunidad de colaboración efectiva entre NLPE e ILEP. Cada miembro de ILEP dispone de personal competente y suficientes recursos con una infraestructura adecuada para poder ser socio colaborador con el gobierno y facilitar servicios esenciales, en particular para actuar como el elemento de referencia competente, en el desarrollo, implantación y evaluación de sistemas de derivación específicos, necesarios en distintas partes del país. De hecho, NLPE-ILEP podría ser un modelo para un asociado- público-privado-persona (PPPP) como se describe en la siguiente sección.

### **ASOCIADO- PÚBLICO - PRIVADO - PERSONA (PPPP) PARA LA CONSTRUCCIÓN DE UN SISTEMA DERIVACIÓN, FACTIBLE Y EFICIENTE**

La atención sanitaria en la mayoría de los países con ingresos medio-bajos se efectúa mediante un sistema sanitario mixto definido como un sistema sanitario en que predominan los pagos del pacientes y las provisiones del mercado de servicios como medio para proporcionar y conseguir servicios en un entorno donde la atención sanitaria publica coexiste con los de la sanidad privada.<sup>(30)</sup>

La colaboración público-privada ha resultado ser efectiva en muchos contextos. Basado en un estudio de Pune, India,<sup>(31)</sup> los autores concluyen que las colaboraciones público-privadas pueden conseguir la continuidad de los cuidados para los pacientes con TB y HIV / SIDA, y argumenta que las intervenciones para implicar a proveedores privados de salud (PMP) deben apoyarse en investigaciones adecuadas además del compromiso y liderazgo político de los sectores público y privado. Un estudio realizado en Brasil<sup>(32)</sup> presentó los resultados de una colaboración (PPP) en Sao Paulo. Al estudiar bases de datos internacionales, tales como Cochrane, Registro Central de Ensayos Controlados, MEDLINE, EMBASE, etc... Lagarde, y Palmer<sup>(33)</sup> concluyen que los contratos llevados a cabo por el gobierno puedan ser una respuesta apropiada para instaurar los servicios en algunos entornos, tales como zonas después de conflictos o estados frágiles pero no estaba seguro de su valor en otros contextos, ya que no hay controles en muchos informes. Sin embargo, avisaron que la inclusión de proveedores no estatales en algún contorno y otras no, puede introducir variables de confusión como la presencia de expertos adscritos o médicos expatriados, que puedan mejorar el suministro de medicamentos o incrementar su administración.

Cuando un sistema sanitario mixto público- privado presenta “síntomas” de calidad y equidad comprometida, se le diagnostica como “síndrome del sistema sanitario mixto”.<sup>(34)</sup> Mientras que hay muchas formas de tratar esta enfermedad, asegurarse, de que los individuos de una comunidad en la que uno desarrolla su trabajo reciban una atención adecuada como tercer implicado en la colaboración público-privado, formado por tanto una colaboradora PPP que en la mayoría de los casos proporcionaría una solución satisfactoria.

No hay dudas de que el gobierno solo no puede manejar un programa de salud pública sin la total cooperación del pueblo, así como la colaboración activa de distintas corporaciones no gubernamentales y privadas. En el caso del Programa Nacional de Erradicación de la Lepra, hubo muchos casos de colaboración público-privado durante la era pre MDT en términos de detección y control de casos y procesos de IEC u otros servicios de apoyo como provisión de calzado, etc.<sup>(3)</sup> Aunque no son estrictamente colaboraciones dichos apoyos continuaron durante la era MDT, pero después de la integración, el gobierno decidió que podía manejar el grueso de las actividades NLEP, dejando sólo algunos temas marginales y en áreas de difícil acceso a las ONG - lepra.<sup>(35)</sup> El ofrecimiento de algunas instituciones para Cirugía Reconstructiva y el ofrecer beneficios económicos por sí solo no aseguran el éxito en el control de las discapacidades grado 2, sino está correctamente instaurado el proceso para una adecuada retroalimentación. Actualmente, no hay archivos sobre cuántos resultaron derivados para RCS, cuántos respondieron, y fueron operados. Los detalles sobre cómo se consigue incorporar a su trabajo el paciente operado y su recuperación económica y social resultan esenciales para el programa y la sostenibilidad de los servicios RCS. Hoy día, hay muchas actividades comunitarias e informes que avalan el éxito mediante dicha intervención pero no como parte de una colaboración público-privado. Después de todo, la salud debe ser responsabilidad de la personas para que un programa resulte con la incorporación de información por parte del gobierno y agencias no gubernamentales. Por tanto, es necesario actualmente establecer un programa PPPP para que un sistema de derivación sea eficaz. Las iniciativas deben ser mayoritariamente gubernamentales y hay que eliminar los posibles problemas económicos para que pueda continuar el programa. Este es un tema urgente y estratégico para el gobierno, si tiene que continuar la progresión hacia la erradicación, eliminando los obstáculos médicos y sociales.

## **NECESIDAD DE UN ASOCIADO INNOVADOR PARA EL DESARROLLO DE UN SISTEMA DE DERIVACIÓN PARA EL SOSTENIMIENTO DE LOS SERVICIOS EN LA LEPROSIS**

Hay algunos principios básicos para formar y analizar las colaboraciones para conseguir beneficios comunes para las personas afectadas por la lepra a través de un sistema de derivación. Estos incluyen:

- a. Un compromiso sincero entre el gobierno y demás socios.
- b. Áreas geográficas, preferentemente del tamaño de un distrito con población no menos de 1.000.000 y no más de 2.000.000 habitantes.



- c. Fortalecimiento de las capacidades técnicas, profesionales y administrativas en cada nivel.
- d. Mínimo trabajo administrativo y simplificado para el profesional que deriva y posibilidad de que reciba información del sistema.
- e. Colaboración comunitaria y total disponibilidad del sistema de derivación.
- f. Incrementar la percepción pública del proceso e incrementar la motivación para continuar y sostener el proceso.
- g. Suficientes incentivos y fondos para asegurar su cumplimiento.
- h. Revisión periódica para mejorar y redefinir el sistema de referencia, identificando sus debilidades, problemas y fracasos. La organización de dicha revisión variará con las circunstancias.

Hay menos dificultades para desarrollar un sistema de derivación para una enfermedad como la lepra si el gobierno se decide y actúa pronto. El sistema de derivación que se describe para una zona rural tendrá que ser modificada para una zona no urbana, donde el socio privado será parte del engranaje.

Cualquier sistema público establecido para estos fines presentará algún fallo. Las revisiones periódicas y continuas ayudarán a mejorar y fortalecer el sistema.<sup>(36)</sup> El gobierno deberá empezar con una o dos de las organizaciones privadas mayores como TLM, desarrollando un memorando de entendimiento (MOU), y con pleno apoyo comunitario para que pueda contribuir a los intereses nacionales si se tienen en cuenta los principios básicos.

## CONCLUSIÓN

Un PPPP fuerte para el desarrollo e implementación de un sistema de derivación es urgente para un sostenimiento coste- efectivo de los servicios para la lepra.

## REFERENCIAS

1. Smith WCS. Disease and disease control. International Leprosy Congress, Beijing, 7- 12 September 1998. Workshop report. *Lepr Rev*, 1999; 70: 78-84.
2. Green AT, Jochem K. Sustaining leprosy services in the changing context of health sector reform. *Lepr Rev*, 1998; 69: 133-144.
3. Feenstra P. Sustainability of Leprosy Control Services in Low-Endemic Situations. State of the Art Lectures. *International J Lepr*, 1994; 62: 599-608.
4. Dowle WR. The Principles of disease elimination and eradication. *Bull WHO*, 1998; 67: 22-25.
5. Editorial – The Debate Over Leprosy Elimination versus sustainability of Leprosy services. *Indian J Lepr*, 2005; 77: 299-304.
6. Porter JDH. Supporting the individual with leprosy: the need for a “post elimination strategy”. *Lepr Rev*, 2004; 75: 2-6.
7. Feenstra P, Visschhedijk J. Leprosy control through general health services –re-visiting the concept of integration. *Lepr Rev*, 2009; 73: 48-50.

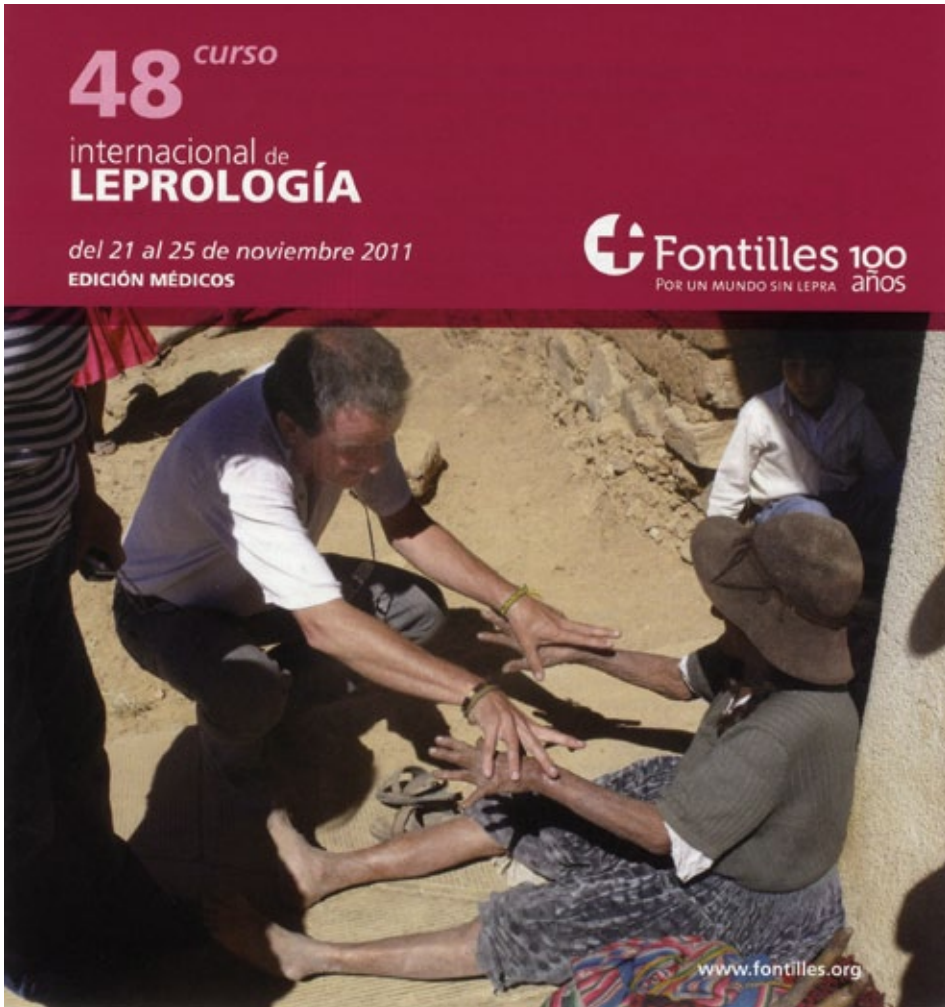
8. Stefanini A. District hospitals and strengthening referral systems in developing countries. *World Hosp Health Serv*, 1994; 30: 14-19.
9. Roland M, Morris R. Are referrals by general practitioners influenced by the availability of consultants? *Br Med J*, 1988; 297: 599-600.
10. Siddiqi S, Kieldmann AA, Khan MS, Ali N, Ghaffar A, Sheikh U, Mumtaz Z. The effectiveness of patient referral in Pakistan. *Health Policy Plan*, 2001; 16: 193-198.
11. Sanders D, Kravitz J, Lewin S, Mckee M. Zimbabwe's hospital referral systems: does it work? *Health Policy Plan*, 1998; 13: 359-370.
12. Griffiths HS, Wilson MA, Kincey JA. Anxiety levels, patient satisfaction and failed appointment rate in anxious patients referred by general practitioners to dental hospital unit. *Br Dent J*, 1998; 185: 134-136.
13. Ohara K, Melendez V, Uehara N, Ohi G. Study of a patient referral system in the Republic of Honduras. *Health Policy Plan*, 1998; 13: 433-445.
14. Bossyns P, Van Lerberje W. The weakest link: competence and prestige as constraints to referral by isolates nurse. *Human Resour Health*, 2004; 1, 2: 1.
15. Mehrotra S, Jarrett WS. Improving basic health service delivery in low-income countries: "voice" to the poor. *Soc Sci Med*, 2002; 54: 1685-1690.
16. Joshi PL, Barkakaty BN, Thorat DM. Recent developments in elimination of Leprosy in India. *Indian J Lepr*, 2007; 79: 107-120.
17. Park K. Preventive and Social Medicine. Banarsidas Bhanot. 2009; Chap 7: 363-365.
18. Govt of India, India 2009- A Reference Annual. Publication Division, Ministry of Information and Broadcasting, New Delhi 2009; Chap 15: 458.
19. Update – ILEP India 2007.
20. WHO status report – Action programme for the Elimination of Leprosy. 1998; 1-2.
21. India Achieves National Elimination of Leprosy, *Indian J Lepr*. 2006; 78: 101.
22. World Health Organisation. Global strategy for further reducing the Leprosy Burden and sustaining Leprosy Control Activities (2006-10). Operational Guidelines WHO. WHO 2006 SEZ/GLP/2006. 2.
23. Daniel S, Arunthathi, Rao PSS. Impact of integration on the profile of newly diagnosed leprosy patients attending a referral hospital in South India. *Indian J Lepr*, 2009; 81: 69-74.
24. Pandey A, Patel R, Ratho H. Comparative profile of new Leprosy cases coming to a referral institute in pre and post – integration periods. *Indian J Lepr*, 2006; 78: 339-346.
25. WHO western pacific A practical Guide for Developing Countries 2000, ROWP, United Nations Avenue, Manila, Philippines.
26. Schmittiel JA, Grumbach K, Selby JV. System-based participatory in health care: an approach for sustainable translational research and quality improvement. *Ann Fam Med*, 2010; 8: 256-259.
27. Tierney WM, Kanter AS, Fraser HS, Bailey C. A toolkit for e-health partnerships in low-income nations. *Health Aff (Millwood)*, 2010; 29: 268-273.
28. Murray Sf, Pearson Sc. Maternity referral systems in developing countries: current knowledge and future research needs. *Soc Sci Med*, 2006; 62: 2205-2215.

29. Moreno G, Rodriguez MA, Lopez GA, Bholat GA, Dowling PT. Eight years of buildings community partnerships and trust: the UCLA family medicine community-based participatory research experience. *Acad Med*, 2009; 84: 1426-1433.
30. Nishtar S. Politics of health systems: WHO's new frontier. *Lancet*, 2007; 370: 935-936.
31. Sheikh K, Porter J, Kielmenn K, Rangan S. Public-private partnerships for equity of access to care for tuberculosis and HIV/AIDS: lessons from pune, India, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2006; 100: 312-320.
32. La Forgia GM, Harding A. Public-private partnerships and public hospital performance in Sao Paulo, Brazil. *Health Aff (Millwood)*, 2009; 28: 1114-1126.
33. Lagarde M, Palmer N. The impact of contracting out on health outcomes and use of health services in low and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; 7: CD008133.
34. Nishtar S. The mixed health system syndrome. *Bull World Health Organ*, 2010; 88: 74-75.
35. Annual Reports Leprosy Mission Trust India, New Delhi, India.
36. Bossyns P, Abache R, Abdoulaye MS, Miye H, Depooter AM, Van Lerberghe W. Monitoring the referral system through benchmarking in rural Niger: an evaluation of the functional relation between health centres and the districts hospitals. *BMC Health Serv Res*, 2006; 12: 6-51.

**CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2011**

*Edición Médicos*

**48º CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA**



**Del 21 al 25 de noviembre 2011**

Sanatorio San Francisco de Borja  
Aula "Dr. González Castellano"  
03791 Fontilles, Alicante (España)

**MÁS INFORMACIÓN**

Tel. 00 34 96 558 33 50

Fax. 00 34 96 558 33 76

E-mail: [rosana@fontilles.org](mailto:rosana@fontilles.org)

Edición Personal Sanitario

## 54° CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA

**54** *curso*  
internacional de  
**LEPROLOGÍA**

del 19 al 23 de septiembre 2011  
EDICIÓN PERSONAL SANITARIO

 **Fontilles 100**  
POR UN MUNDO SIN LEPRAS años



**Del 19 al 23 de septiembre 2011**

Sanatorio San Francisco de Borja  
Aula "Dr. González Castellano"  
03791 Fontilles, Alicante (España)

### **MÁS INFORMACIÓN**

Tel. 00 34 96 558 33 50

Fax. 00 34 96 558 33 76

E-mail: [rosana@fontilles.org](mailto:rosana@fontilles.org)

**CURSO:**  
**“ESPECIALISTA UNIVERSITARIO EN DERMATOLOGÍA TROPICAL”**



**11**  
CURSO  
Octubre 2011  
| Agosto 2012

Especialista universitario

en  
**dermatología tropical**

TÍTULO PROPIO DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE | 36 CRÉDITOS



Una Universidad pública con excelencia acreditada.



**II Curso Octubre 2011/ Agosto 2012**

Sanatorio San Francisco de Borja  
Fontilles (España)

**Secretaría del curso**

Marisa Moll  
Tel. 96 558 33 50  
E-mail: marisa@fontilles.org

**MÁS INFORMACIÓN**

[www.fontilles.org](http://www.fontilles.org)  
<http://cfpyfc.umh.es>



## INFORME REUNION: INFORME PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN LEPRA CONVOCADA POR LA NEDERLANDS RELIEF ASOCIATION 1 DE ABRIL 2010. UTRECHT (HOLANDA)

A la reunión en el Vergadercentrum de Utrecht asistieron miembros de la Turing Foundation y otros sponsors de los proyectos a exponer (Leiden University Medical Hospital, Universidad Erasmus, NLR, ALM y Fontilles).

La Turing Foundation es co-financiador del 50% de todos los proyectos presentados. Solo acepta propuestas de trabajos presentadas a través de NLR y con un informe favorable de esta organización que cuenta con el asesoramiento de especialistas holandeses de todo el país. En esta reunión un "tribunal" formado por cuatro especialistas evaluaron los informes y progresos de los distintos proyectos presentados por los ponentes.

### EDEAL

Early Diagnosis and Epidemiological Assays for Leprosy.

Informe progreso últimos 3 años; informe presentado por: Dra. Hazel Dockrell.

En base a los resultados obtenidos hasta la finalización del presente periodo de estudio (31-12-2010) el Steering Committee propone para el periodo 2012-2015:

Actualmente hay en marcha un proyecto "puente" apoyado por la Orden de Malta (MALTALEP): "*Efecto combinado de la quimioprofilaxis con rifampicina e inmunoprofilaxis con BCG para la prevención en contactos de lepra: ensayo aleatorio y controlado*" cuyos resultados serán analizados este año y se espera que puedan constituir la base para un gran proyecto de campo y laboratorio. Este nuevo proyecto podría seguir con la comparación BCG y BCG + rifampicina o incluso incorporar la nueva vacuna en fase III del Instituto IDRL de Seattle, Washington y apoyada por ALM.

Al mismo tiempo se ensayarían las nuevas técnicas desarrolladas para:

1. *Técnicas inmunológicas*: ensayo de antígenos *M. leprae* específicos y productos de IFN-gamma (inmunidad celular) para completar la detección de anticuerpos frente al PGL-1 (inmunidad humoral) y poder detectar precozmente infecciones por *M. leprae*.

2. *Técnicas de Biología Molecular*: El estudio del genoma del *M. leprae* parece confirmar la existencia de fragmentos del DNA útiles para: determinación de resistencias (ya protocolizados para la OMS), diferenciación entre recidivas y reinfecciones y distintas fuentes reservorios de infección (serían evaluados en este estudio).

Estas nuevas técnicas tienen como objetivo la detección precoz y consiguientemente la reducción del periodo de transmisión.

Habría que determinar una zona o área de un país con suficiente número de pacientes, infraestructuras adecuadas y necesaria colaboración local.

El proyecto será presentado a los miembros de ILEP en la reunión anual de este año en Septiembre en Londres. Han apoyado por parte de ILEP el proyecto EDEAL hasta la fase actual: ALM, GLRA, TLMI, CIOMAL y Fontilles.



## OTROS PROYECTOS

### TENLEP

Tratamiento de la neuropatía precoz en la lepra.

Estudio de 4 años; 8 países; grandes problemas y retrasos para conseguir permisos éticos.

En Brasil inicialmente pensaron en Manaus; por problemas logísticos al final Sao Paulo.

*Objetivos:*

1. ¿podemos tratar la afectación neural subclínica y disminuir el número de pacientes con afectación neural irreversible?
2. ¿cual sería el mejor tratamiento? Se ensayan 2 tratamientos alternativos a base de corticosteroides.

Turing Foundation subvenciona el 50% del proyecto (800.000 euros).

### ERASMUS UNIVERSITY/ ROYAL TROPICAL INSTITUTE

Impacto: de posibles intervenciones preventivas sobre la transmisión de la lepra.

Duración 1 año; Bangladesh;

*Objetivos:* Intentar contestar: ¿la quimioprofilaxis es efectiva para reducir la incidencia de nuevos casos? ¿Influencia de la BCG? ¿Población a tratar: solo contactos, población total, niño....? ¿Qué administramos: una dosis de rifampicina, dos...?

### LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL HOSPITAL

Posible Implicación del complemento en el inicio de la afectación neural.

Estudio en fase muy preliminar para determinar si la inflamación causada por la activación del complemento en los nervios afectados por *Mycobacterium leprae* es el desencadenante y mecanismo de acción de todo el proceso posterior de deterioro neural.

En fase de experimentación en ratones.

### VU ATHENA

Evaluación del estigma y reducción de su impacto (SARI).

“Toolkit” desarrollado en Indonesia; ensayo actual en India.

Posible traducción a otros idiomas.

Coordinador: Wim van Brackel.

Web: The Sari Project

Sponsors: ALM, Sasakawa Foundation y Turing Foundation

### LA ASOCIACIÓN FONTILLES SEGUIRÁ SU COLABORACIÓN CON NEPAL LEPROSY TRUST DURANTE LOS AÑOS 2011-2013

Fátima Moll Cervera

El 19 de enero del 2010, el Ministro de Sanidad del Gobierno de Nepal, D. Uma Kant Chaudhary declaró la eliminación de la lepra como problema de salud pública en una ceremonia celebrada en Katmandú a la que acudió como invitado el Embajador de Buena Voluntad de la OMS para la Eliminación de la Lepra, el Sr. Yohei Sasakawa.

El Dr. G.D. Thakur, Director de Epidemiología, de la División de Control de enfermedades y de Control de Lepra mencionó en su presentación que la eliminación de esta enfermedad como problema de salud pública se alcanza cuando la tasa de prevalencia está por debajo del 1 por 10.000 habitantes. A finales del 2009, Nepal alcanza esta meta con 2.445 casos nuevos durante ese año, lo cual suponía una tasa de prevalencia de 0.89 por 10.000 habitantes.

En Nepal, esta meta se ha conseguido mediante los programas de sensibilización comunitaria cuyos objetivos han sido una detección precoz de casos nuevos, la ampliación de los servicios ofrecidos a personas afectas de lepra en las comunidades, la reducción del estigma asociado a la enfermedad y la provisión del tratamiento con la multidroga de manera gratuita. La Asociación Fontilles, junto a otras organizaciones internacionales participa en la lucha contra la lepra en este país, en coordinación con el Ministerio de Sanidad nepalí y a través del trabajo realizado por la ONG *Nepal Leprosy Trust (NLT)*.

Fontilles inició su colaboración con NLT en el año 2006. Esta Fundación, que tiene más de 30 años de experiencia, atiende no sólo a personas afectadas por lepra, sino también a otro tipo de discapacitados y grupos marginados por la sociedad. Su trabajo inició con el objetivo de ayudar en proyectos de rehabilitación y de ayuda económica y social a personas necesitadas. Tras unos años de andadura, decidieron fundar el tercer hospital de referencia para enfermos de lepra, *Lalgadh Leprosy Services Centre (LLSC)*, en el Sureste del país. Los distritos cercanos al LLSC se encuentran entre los más endémicos de lepra y su posición geográfica cerca al Norte de la India, le convierte además en un centro de referencia también para los habitantes de aquel país. Lalgadh lleva 15 años de trabajo en coordinación con el Ministerio de Sanidad de Nepal con el fin de alcanzar la eliminación de la lepra. Ahora, una vez lograda la eliminación, queda todavía mucho trabajado para ayudar aquellos que siguen sufriendo discapacidad y estigma asociadas a la lepra.

En el año 2005 Fontilles conoce el trabajo de NLT en una de sus visitas al país, y ya en el 2006 inicia la colaboración. Durante aquel año se firma el convenio de colaboración a tres años, 2007-2009, para el apoyo al Proyecto de Prevención de

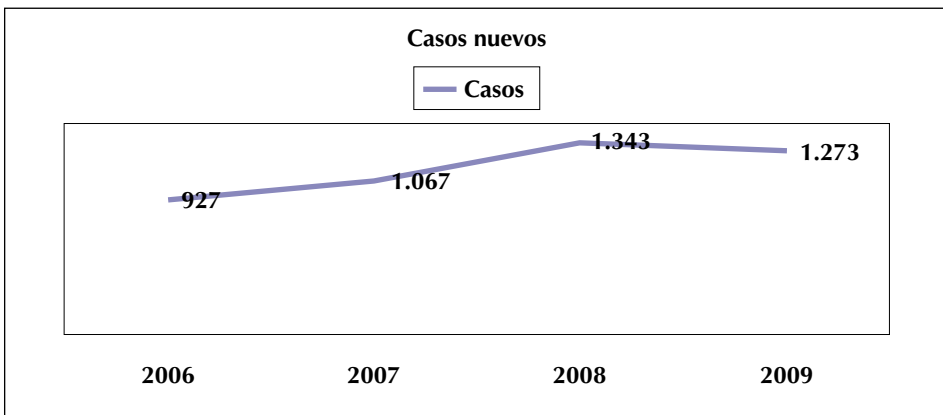
Discapacidades a nivel comunitario, incluido en el marco integral del Programa STEP (*Stigma Elimination Programme*) en el que NLT venía trabajando. El objetivo principal del Proyecto en el que hemos participado ha sido el de prevenir las discapacidades en pacientes de comunidades periféricas al centro a través del programa de auto-cuidado y de las unidades móviles de Prevención de Discapacidades (PdD) con el fin de reducir la tasa de discapacidad del país. Para ello, y a través del personal de LLSC, se ha trabajado en:

- La identificación precoz de la afectación neural y el adecuado manejo de esta, incluido la derivación al centro de referencia.
- La facilitación de Servicios de PdD de calidad para aquellos pacientes que presenten afectación sensitiva y que sean susceptibles de presentar daño neural.
- El tratamiento de los casos con reacciones y neuritis y la derivación de aquellos casos de leprorreacciones agudas, alergias al tratamiento o úlceras complicadas que no puedan ser tratadas a nivel periférico.
- La formación y empoderamiento de las habilidades en PdD a todo personal sanitario con el fin de conseguir la sostenibilidad del programa.

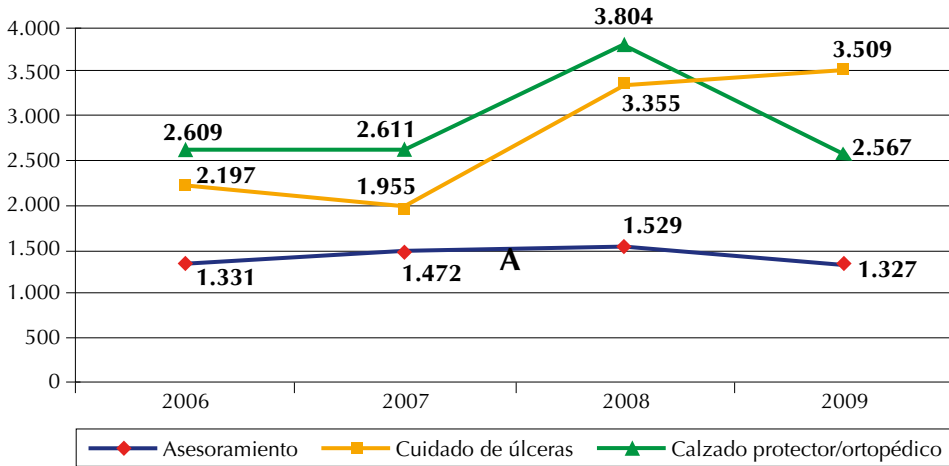
Desde 1996 NLT trabaja en tres distritos con una epidemia muy alta de lepra: Dhanusha, Mahotari y Sarlahi. El trabajo se ha extendido también al distrito de Sindhuli. Las casuísticas en estos distritos distan bastante de las nacionales, si se tiene en cuenta que la prevalencia a nivel nacional es de 0.8 y el grado de discapacidad II es de 1.33%:

	Dhanusha	Mahotari	Sarlahi	Sindhuli	Total
Población	793.609	465.293	759.631	331.736	2.350.269
Tasa de prevalencia	2.7	2.3	2.0	0.7	
Tasa de detección de casos nuevos	1.5	1	1	0	
% de discapacidad grado II	4	11	2	10	

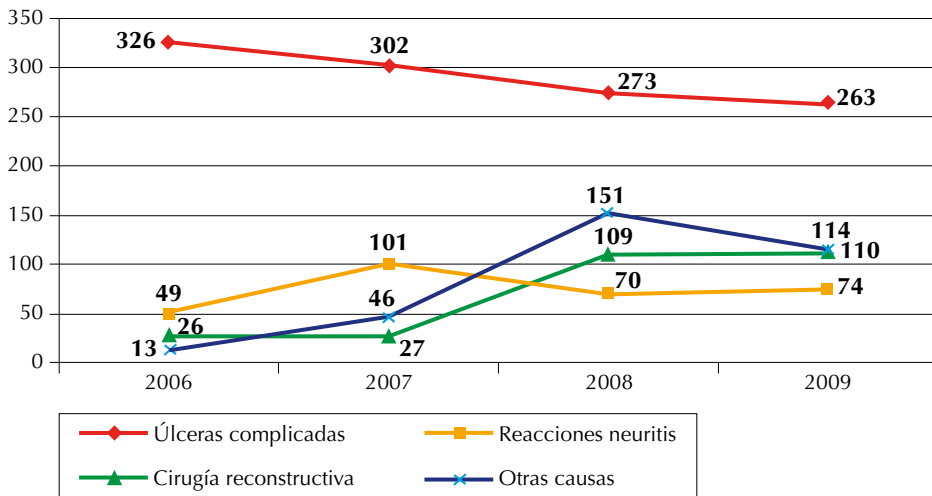
Las tablas siguientes muestran el trabajo realizado durante los años 2006-2009, en los que Fontilles ha colaborado con NLT en Lalghadh:



• **Actividades realizadas en Consultas externas:**



• **Ingresos en Hospital:**



Tras acabar el convenio 2007-2009 de cooperación Fontilles-NLT, en febrero de 2010, personal sanitario de la Asociación Fontilles visita el proyecto, con vistas a revisar el trabajo realizado y a estudiar los próximos pasos a seguir para continuar con la colaboración. Tras la visita y las reuniones mantenidas con el personal del centro, Fontilles decide seguir apoyando el proyecto de Lalgadh durante el año 2010, mientras se prepara la propuesta de colaboración para los siguientes años. Las casuísticas recogidas en el centro durante el año 2010 muestran que se realizaron más de 37.000 consultas para problemas dermatológicos, de los cuales se diagnosticaron 1.036 casos nuevos de lepra. El porcentaje de discapacidad grado II sigue siendo muy elevado (15.56%). La siguiente tabla muestra los datos referidos a los distritos periféricos en los que hemos estado trabajando:

Actividades	Dhanusha	Mahottari	Sarlahi	Sindhuli	Total 4 Distritos	Otros distritos	India	Total
	2010	2010	2010	2010	2010	2010	2010	
Casos nuevos lepra	207	186	171	20	584	250	226	1.060
MB	84	71	61	14	230	116	123	469
PB	123	115	110	6	354	134	103	591
Hombre (Adultos)	104	107	101	13	325	151	130	606
Mujeres (Adultas)	70	60	54	5	189	83	70	342
Niños	23	12	11	2	48	10	16	74
Niñas	10	7	5	0	22	6	10	38
Grado 0 de discapacidad de la OMS	166	147	130	12	455	193	149	797
Grado 1 de discapacidad de la OMS	16	16	17	2	51	21	26	98
Grado 2 de discapacidad de la OMS	25	23	24	6	78	36	51	165
Visitas de pacientes de lepra	1.609	1.436	860	149	4.054	1.111	973	6.138
Visitas por úlceras	611	560	382	51	1.604	410	535	2.549
Visitas por reacciones	279	295	280	78	932	404	217	1.553
Visitas por neuritis	125	108	99	20	352	211	113	676
Visitas de pacientes en general	12.605	11.980	6.147	1.938	32.670	7.655	4.691	45.016
Pacientes dermatológicos	9.844	9.929	5.140	1.559	26.472	7.275	3.933	37.680

Los informes de todos estos años de cooperación demuestran resultados positivos como son:

- Una reducción en el nivel de discapacidad de las personas que participan en los grupos de auto-ayuda en las comunidades.
- Menor demora en acudir a las clínicas periféricas de PdD y al LLSC para un diagnóstico y tratamiento.
- Mejora en la derivación e ingreso en LLSC para aquellos casos de reacciones severas/neuritis y úlceras complicadas.
- Un mayor número de personas afectadas por lepra que acuden a las Clínicas periféricas en vez de acudir directamente al centro de referencia para diagnóstico y control de problemas leves.

Es por ello que la Asociación Fontilles se vuelve a comprometer con NLT para seguir colaborando durante los años 2011-2013 con el objetivo común de que, como resultado de los Servicios de Prevención de Discapacidades, tanto en el centro de referencia de Lalgadh como en las Clínicas periféricas, se asista a las personas afectadas por lepra pertenecientes al área de influencia de LLSC en la prevención de cualquier aparición o empeoramiento de discapacidad secundaria a lepra. De esta manera, Fontilles sigue con su objetivo inicial de asistir al paciente de lepra allí donde se encuentre.

### LESIONES ÓSEAS. MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS

Dr. José Ramón Gómez Echevarría \*

#### INTRODUCCIÓN

En la enfermedad de Hansen las lesiones óseas se pueden producir por la acción directa o indirecta del bacilo. Van a determinar en muchos casos el pronóstico de la enfermedad originando discapacidades que son para muchos enfermos inactivos y de alta terapéutica el único obstáculo para su rehabilitación laboral y social.

#### CLASIFICACIÓN

Las lesiones osteoarticulares de la lepra se deben a:

- Acción directa del bacilo dando lugar a las lesiones específicas de la enfermedad.
- Acción indirecta del bacilo dando lugar a las lesiones inespecíficas.

#### LESIONES ESPECÍFICAS

Se deben a la colonización directa del bacilo en el hueso y posterior formación de un granuloma lepromatoso típico que va destruyendo en su crecimiento al mismo. Su frecuencia es escasa y aparece tan sólo en un 3-5% de pacientes multibacilares lepromatosos de larga evolución.

Se van a manifestar por:

- **Osteoclasias:**
  - Según su número, únicas o múltiples.
  - Según su forma, en lenteja, penacho, mazorca,...
  - Según su localización, subperióstica, interfalángica,...
- **Periostitis.**
- **Ensanchamiento de los agujeros nutricios.**
- **Artritis reaccionales en los cuadros de leproreacción.**

\* *Director Médico Lepra Sanatorio Fontilles.*

## LESIONES INESPECÍFICAS

Se producen por acción indirecta del bacilo y pueden dividirse en dos grandes subgrupos:

### 1. Osteopatías neurotróficas

Constituye en grupo más numeroso de lesiones óseas hansenianas.

En su patología intervienen los siguientes factores:

- Neurales.
- Metabólicos.
- Vasculares.
- Mecánicos.

Se manifiesta por:

- **Reabsorciones esqueléticas – acroosteolisis.** (Figura 1)

Constituyen un fenómeno característico del esqueleto hanseniano aunque no exclusivo de esta enfermedad.

Es la lesión predominante e inicial de este grupo de osteopatías. Se localiza fundamentalmente en falanges distales de manos y pies siendo su evolución centrípeta. Es menos frecuente en falanges proximales, metatarsianos, metacarpianos pero puede llegar a ser más proximal en casos de mala evolución y largo periodo de enfermedad. La localización más frecuente en las manos se da en el 4º y 5º dedo debido a la afectación del nervio cubital. Es más frecuente en los pies.

Desde el punto de vista radiológico se manifiesta bajo imágenes que adoptan formas caprichosas, así se describen:

- a. Acroosteolisis en áncora de navio.
- b. Acroosteolisis en reloj de arena.
- c. Acroosteolisis en botón de camisa.
- d. Acroosteolisis en boina vasca.
- e. Acroosteolisis en peine...

- **Osteoartritis** (Figura 2)

Se manifiestan frecuentemente en la patología ósea del hanseniano aunque menos frecuentemente que la acroosteolisis. Aparece fundamentalmente en las articulaciones distales de pies y manos, en pies en las interfalángicas y metatarsofalángicas, tarso y tibioperonea astragalina y con menos frecuencia en interfalángicas y metacarpofalángicas de las manos, siendo más excepcional en articulaciones más proximales.

- a. *Fracturas espontáneas.* Secundarias a intensas osteolisis y osteoartritis sobre todo en pies.
- b. *Lesiones combinadas.* Osteoartritis que evolucionan posteriormente a anquilosis.
- c. *Luxaciones.*



**Figura 1:** *Acroosteolisis.*



**Figura 2:** *Osteoartritis.*

## 2. Osteopatías por infección secundaria – osteopatía infecciosa

Los pacientes de lepra posteriormente a la alteración sensitiva y motora presentan lesiones tróficas tales como úlceras, perforantes plantares y dorsales, etc. Que son excelentes vías de llegada al hueso de procesos infecciosos.

Estos procesos infecciosos secundarios a la enfermedad se manifiestan a nivel óseo por:

- **Osteomielitis agudas y crónicas:** frecuentes en el enfermo hanseniano y que se originan a partir de procesos sépticos en partes blandas que contaminan secundariamente al hueso. Radiográficamente se manifiestan igual a otros procesos sépticos óseos y las pautas de tratamiento son las mismas que en pacientes no hansenianos.

- **Periostitis:** ocurren igualmente secundarias a procesos sépticos de partes blandas u osteomielitis.

- **Pioartritis:** secundarias a procesos sépticos de partes blandas y que radiológicamente se manifiestan por osteoporosis yuxta-articular, pinzamientos de la luz y tumefacción de partes blandas, posteriormente aparecen lesiones osteolíticas y compromiso total de la luz articular. Mención especial precisa el tarso disociado o articulación de Charcot o neuropática secundaria a la alteración sensitiva, motora de la musculatura intrínseca del pie y de parte de la musculatura extrínseca, a la des-



trucción de los nervios de la articulación tibioperonea astragalina y a la destrucción de los nervios del tarso y metatarso que conlleva al hundimiento y fragmentación del calcáneo dando una imagen radiológica muy característica. Ocurre también en otras enfermedades como la Tabes, Diabetes, Siringomielia y otras Neuropatías Periféricas.

Como propio de la enfermedad se puede describir también el tarso disociado o articulación de Charcot, siendo ésta una alteración neuropática que procede de la alteración sensitiva-motora de la musculatura intrínseca del pie y que acaba por una desestructuración completa de la articulación tibio-peroneo-astragalina, llegando incluso a veces a un apoyo incorrecto sobre maléolo externo o sobre la parte inferior de la tibia y peroné, con la consiguiente lesión cutánea en forma de úlcera maleolar o perforante plantar. (Figura 3)

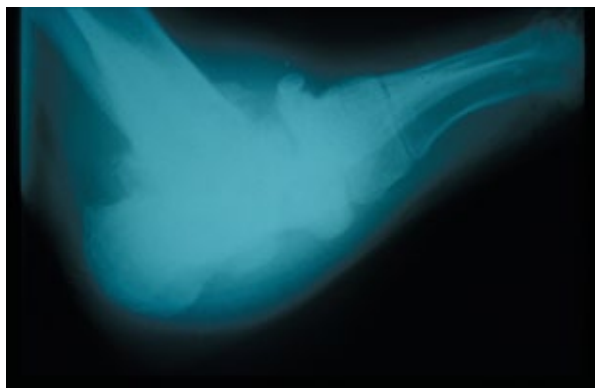


Figura 3

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debemos considerar:

- Psoriasis en su forma artropática, de diagnóstico diferencial fácil por las diferentes manifestaciones cutáneas y la alteración de la sensibilidad superficial.
- Enfermedad de Besnier Boeck Schaumann que presenta un cuadro óseo similar pero que el cuadro dermatológico y neural lo diferencian.
- Granuloma eosinófilo, reticulosis y tumores óseos fáciles de diferenciar por el resto de la clínica.
- Tuberculosis cutánea en su forma de espina ventosa con dedos fusiformes, edematosos, secuestros y fistulización que se debe diferenciar de la pioartritis leprosa, pero la anestesia y el resto de la clínica dan el diagnóstico.
- La Diabetes, Polineuritis tóxica, Siringomielia, Tromboangeitis obliterante, Esclerodermia y otras Colagenosis producen osteopatías líticas idénticas a la lepra pero el estudio clínico y bacteriológico aclara fácilmente el diagnóstico.

# LEPRA VISCERAL

Dra. Inés Suárez García \*

Aunque las lesiones cutáneas y neurológicas son las más frecuentes y evidentes, la lepra puede ocasionar también lesiones viscerales. La lepra es una enfermedad sistémica y como tal puede producir alteraciones histológicas y funcionales en diversos órganos, ya sea por invasión directa como de forma indirecta.

La invasión directa por sí sola no suele producir alteración funcional importante en las vísceras y muchas veces cursa de forma asintomática. La alteración funcional de las vísceras está en relación no sólo con el grado de infiltración bacilar sino también con otros factores como leproreacciones, efectos secundarios de los fármacos, infecciones secundarias y amiloidosis.

Las alteraciones viscerales en la lepra, según su mecanismo de producción, se pueden clasificar en:

1. **Directas:** por invasión del bacilo de Hansen.
2. **Indirectas:** a su vez se dividen en las producidas por:
  - Leproreacciones tipo II o eritema nudoso leproso.
  - Amiloidosis.
3. **Las producidas por fármacos.**

A continuación revisaremos cada una de ellas en detalle. Los efectos adversos de los fármacos del tratamiento poliquimioterápico se revisan en otro capítulo de este curso.

## ALTERACIONES VISCERALES PRODUCIDAS POR INVASIÓN DIRECTA

Ocurren con mayor frecuencia en las formas clínicas multibacilares. La afectación visceral es casi constante en los enfermos lepromatosos, puede ocurrir en las formas dimorfas, y es excepcional en las formas tuberculoides. En estas últimas la afectación visceral no existe o está limitada a pequeñas lesiones focales. La afectación visceral por invasión directa se correlaciona con el índice baciloscópico.

Ya en 1972 Drutz *et al* demostraron la presencia de bacilos de Hansen en sangre periférica de pacientes con formas lepromatosa y dimorfa. La frecuencia e intensidad de la bacteriemia se correlacionaba con la forma clínica, el índice baciloscópico y el tratamiento previo. Los pacientes lepromatosos no tratados presentaban bacteriemias muy intensas y continuas.

El mecanismo de invasión visceral sería debido pues a la extensión del bacilo de Hansen desde los capilares cutáneos por vía hematológica. En general en las

\* Servicio de Medicina Interna, Hospital La Paz, Madrid.

vísceras afectadas se producirá, al igual que en la piel, una reacción inflamatoria caracterizada por la formación de granulomas, más o menos diferenciados según el polo del espectro clínico.

A pesar de que por vía hematógena los bacilos se pueden extender por todo el cuerpo, sólo invaden y producen reacción granulomatosa en un número determinado de órganos, mientras que otros son respetados de forma constante. Las razones de ello no son bien conocidas. Así, en la lepra no se encuentran lesiones específicas, o aparecen de forma excepcional, en el pulmón, corazón y grandes vasos, tubo digestivo (excepto mucosa oral), sistema nervioso central, páncreas, glándulas endocrinas (excepto suprarrenal), uréter, vejiga, uretra, próstata, vesículas seminales y genitales femeninos internos.

Por el contrario, los órganos más afectados por invasión directa son los ricos en sistema mononuclear fagocítico (hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos), mucosa de vías respiratorias superiores, testículos y epidídimo y globo ocular.

La invasión bacilar suele producir, con algunas excepciones, un aumento de tamaño sin alteración funcional importante. La evolución suele ser lenta y se produce la regresión con el tratamiento, dejando pequeñas áreas de fibrosis y sin secuelas. La excepción son los testículos y la laringe supraglótica, en los que existe importante alteración funcional y donde tras el tratamiento quedarán secuelas importantes.

A continuación revisaremos con más detalle las alteraciones debidas a invasión directa en cada uno de los órganos. No revisaremos las alteraciones oculares ni las del tracto respiratorio superior, ya que son motivo de otros capítulos en este curso.

## HÍGADO

En enfermos multibacilares se afecta del 48 al 100% de los casos, y en los paucibacilares se afecta hasta el 20%. En multibacilares se observan infiltrados por células espumosas cargadas con abundantes bacilos y formación de granulomas, sin afectar a los hepatocitos. Puede existir fibrosis entre los espacios porta pero no se observan nódulos de regeneración.

La invasión bacilar hepática por sí sola no ocasiona alteración funcional ni cirrosis. Por tanto, si en un enfermo de lepra observamos alteración de la función hepática no deberíamos atribuirla únicamente a la invasión bacilar: debemos considerar otras causas de lesión hepática en enfermos de lepra como son leproreacción de tipo II, fármacos (rifampicina, dapsona), hepatitis B y C y amiloidosis.

## BAZO

Se observan lepromas e infiltración difusa en enfermos multibacilares, que ocasionan esplenomegalia.

## MÉDULA ÓSEA

Se observa infiltración difusa y lepromas en multibacilares.

## GANGLIOS LINFÁTICOS

La infiltración bacilar produce aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, no doloroso, en los ganglios que drenan las zonas afectadas. Los principales ganglios afectados son los inguinales, cervicales, axilares y epitrocleares, produciendo adenopatías palpables. También se observa agrandamiento de ganglios ilíacos, femorales y del hilio hepático.

## TESTÍCULOS

La afectación testicular es muy frecuente en enfermos lepromatosos y cursa con alteración funcional importante. Los índices baciloscópicos son muy elevados en los testículos, y ello se ha atribuido a la menor temperatura de éstos. En el 90-100% de los enfermos lepromatosos la infiltración por células espumosas produce una orquiepididimitis, generalmente bilateral, que ocasiona destrucción del parénquima y fibrosis. Los testículos están aumentados de tamaño y no son dolorosos.

La destrucción del parénquima testicular ocasiona un déficit funcional que cursa con disminución de la testosterona y aumento de FSH y LH. Se producen entonces oligospermia y azoospermia, esterilidad, disminución de la libido, impotencia, ginecomastia y, si el déficit se produce en la pubertad, alteración de los caracteres sexuales secundarios como disminución del vello axilar.

## RIÑÓN

Se han observado granulomas y bacilos en el parénquima renal en raras ocasiones, que no parecen responsables de lesión tisular.

## GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Existe infiltración hasta en el 70% de los casos, principalmente en la corteza. En pacientes con historia de múltiples episodios reaccionales que han precisado tratamiento con corticoides la respuesta suprarrenal puede estar disminuida.

## MEMBRANAS SINOVIALES

Se han descrito granulomas y bacilos en las membranas sinoviales, aunque esto es poco frecuente. Lo más frecuente es un infiltrado inflamatorio crónico con hiperplasia e hipertrofia de la sinovial. Se produce artritis, generalmente simétrica, que

curso de forma crónica y afecta principalmente articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, rodillas y tobillos.

En resumen, las alteraciones viscerales producidas por invasión bacilar directa se producen en enfermos del polo lepromatoso. Se produce una alteración funcional importante únicamente en testículos y laringe. En el resto de órganos, la afectación es mucho menor que la que se produce en piel y nervios, y regresa con el tratamiento de la lepra.

## **ALTERACIONES VISCERALES PRODUCIDAS EN LAS LEPRORREACCIONES TIPO II O ERITEMA NUDOSO LEPROSO**

En pacientes lepromatosos el depósito de inmunocomplejos durante las leproreacciones tipo II desencadena una reacción inflamatoria aguda con gran destrucción. En todos los lugares en que haya antígenos bacilares se produce alteración funcional importante y clínica de inflamación. Cuando la reacción remite se producen fenómenos cicatriciales en estas localizaciones.

En las vísceras, al igual que en nervios y piel, se producen manifestaciones inflamatorias: dolor, aumento de tamaño y déficit funcional.

Durante estas reacciones podemos observar:

- **Neuritis y lesiones cutáneas.**
- **Orquiepididimitis dolorosa.**
- **Adenopatías:** los ganglios linfáticos aumentan de tamaño y son dolorosos a la palpación. Pueden ser una manifestación precoz de la leproreacción antes de que se produzcan lesiones cutáneas, o incluso producirse sin lesiones cutáneas (equivalente reaccional).
- **Artritis:** curso como una artritis aguda, dolorosa.
- **Hepatoesplenomegalia, que puede ser dolorosa.** Se puede producir aumento de la bilirrubina y transaminasas.
- **Glomerulonefritis:** producida por el depósito de inmunocomplejos en el glomérulo renal, curso con hematuria y proteinuria en grado variable.
- **Alteraciones oculares:** iridociclitis, escleritis.

## **AMILOIDOSIS SECUNDARIA**

Se produce en la lepra por depósito de amiloide AA en la matriz extracelular, al igual que en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, tuberculosis u osteomielitis crónicas. Durante la inflamación se estimula la síntesis hepática del factor amiloide sérico (*serum amyloid A*, SAA), que es el precursor del amiloide AA.

La amiloidosis era más frecuente en la era presulfónica, y en la actualidad se observa en pacientes con lepra lepromatosa de larga evolución y con tratamiento irregular. Las leproreacciones repetidas favorecen el depósito de amiloide ya que

durante éstas se produce una gran cantidad de SAA. En muy raras ocasiones puede haber amiloidosis en enfermos con lepra tuberculoide que presenten osteomielitis crónica o úlceras tróficas. Existe además un factor genético que hace que la amiloidosis sea más frecuente en determinadas zonas geográficas como los países occidentales y sea más rara en países como India o México.

El tratamiento específico de la lepra frena la progresión de la amiloidosis al cesar el estímulo para la síntesis del precursor SAA. Sin embargo, las alteraciones producidas por el depósito de amiloide hasta ese momento son irreversibles. Ello es importante por las alteraciones producidas principalmente en el riñón, que conducen a una insuficiencia renal terminal que puede causar la muerte.

El riñón es el órgano más frecuentemente afectado por la amiloidosis secundaria en la lepra. El depósito de amiloide produce una lesión glomerular que cursa en sus fases más precoces como proteinuria persistente, en grados variables que pueden llegar hasta el rango nefrótico. Con el tiempo se produce una insuficiencia renal irreversible que puede conducir a la muerte.

En general, exceptuando el riñón con afectación funcional severa que puede conducir a la muerte por insuficiencia renal terminal, los demás órganos afectados por la amiloidosis secundaria suelen presentar un aumento lento de tamaño sin repercusión funcional tan importante. Así, se observa hepatomegalia y esplenomegalia, que pueden alcanzar un gran tamaño, y las alteraciones de la función hepática son mínimas y muy tardías. El depósito en el tracto gastrointestinal da lugar a úlceras y a malabsorción con diarreas. Se ha descrito depósito amiloide también en glándulas suprarrenales. Otras localizaciones son excepcionales como glándula pituitaria o corazón.

El tratamiento es el específico de la lepra, que interrumpe la progresión de la amiloidosis. Por ello es fundamental un tratamiento adecuado y precoz de la enfermedad, ya que las alteraciones producidas hasta entonces son irreversibles. En pacientes con insuficiencia renal terminal, el tratamiento incluye diálisis o trasplante renal.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Klioze AM, Ramos-Caro FA. Visceral leprosy. *International Journal of Dermatology* 2000; 39: 641-658.
- Languillon J, ed. *Précis de Léprologie*. Paris, 1997.
- Talhari S, Garrido Neves R, Oliveira Penna G, Van del Rey Oliveira ML, ed. *Hanseníase*. 4ª ed. Manaus, 2006.
- Opromolla DVA, ed. *Noções de Hansenologia*. ILSL. Bauru, 2000.
- Drutz DJ, Chen TSN, Lu W. The continuous bacteremia of lepromatous leprosy. *The New England Journal of Medicine* 1972; 287 (4): 159-164.
- Cossermelli-Messina W, Festa Neto C, Cossermelli W. Articular inflammatory manifestations in patients with different forms of leprosy. *The Journal of Rheumatology* 1998; 25 (1): 111-119.

- Terencio de las Aguas J. Lepra visceral y endocrina. *Revista de Leprología- Fontilles* 1996; 20 (5):11101-1114.
- Tarabini Castellani J. Lepra visceral. *Revista de Leprología- Fontilles* 1959; 4 (8): 703-715.
- Miguel S. Lepra visceral. *Revista de Leprología- Fontilles*, Bernard JC, Vázquez CAJ. Visceral lesions in lepromatous leprosy. Study of sixty necropsies. *International Journal of Leprosy* 1973; 41 (1): 94-101.
- Sipe JD, Cohen AS. Amyloidosis. En: Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill. New York, 2004.

### Clínica y Diagnóstico

**Kamal R, Natrajan M, Katoch K, Katoch VM.** Evaluación del papel diagnóstico de la PCR in situ de frotis cutáneas en la lepra pediátrica. [*Evaluation of diagnostic role of in situ PCR on slit-skin smears in pediatric leprosy*]. Indian J Lepr. [en línea] 2010; 82(4): 195-200. [Citado en Octubre-Diciembre 2010]. Disponible en Internet: < [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/21434596](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/21434596) >.

#### Resumen:

La mayoría de casos de lepra precoz en niños presenta frotis cutáneas negativos. Estos casos requieren de otras técnicas para confirmar los casos. La PCR *in situ* sobre los frotis cutáneos es mínimamente invasivo y menos laboriosa que el frotis cutáneo. Este trabajo se inició en nuestra institución con el objetivo de evaluar el valor diagnóstico de la PCR *in situ* sobre frotis cutáneas en lepra pediátrica. Se incluyen 25 casos menores de 16 años en el estudio. Después de efectuar la historia clínica y el correspondiente examen clínico, se obtuvo el consentimiento de los padres de los niños para la obtención de muestras de frotis cutáneas de las lesiones para tinción BAAR y PCR *in situ*. Los casos se identificaron mediante la clasificación IAL en indeterminado (I), tuberculoide tuberculoide (TT), borderline tuberculoide (BT), borderline borderline (BB), borderline lepromatosa (BL) y lepromatosa (LL). La mayoría de pacientes (76%) tenían entre 9-16 años de edad y 64% de los casos presentaban contacto con pacientes de lepra. Los frotis cutáneos resultan positivos para la BAAR en el 20% de los casos. La efectuada por la PCR *in situ*, se observó una positividad de los casos I/TT/BT/BB del 62.5% y el 88.8% de BL/LL. En total, la PCR resultó positiva en el 72% de los casos y la tinción BAAR en sólo el 20%. Además de entre 20 casos frotis negativos, 13 resultaron positivos por PCR. La especificidad de la PCR se confirmó al demostrar la ausencia de positividad en casos dermatológicos no- lepra de vitiligo y P. alba. Este trabajo apoya la potencial utilidad de la PCR en frotis cutáneas para la detección en casos infantiles de lepra. Esta estrategia será especialmente útil en casos frotis cutáneas negativos y que no es posible obtener una biopsia por la localización un poco usual de la lesión o por la edad del paciente.

**Kamble RR, Shinde VS, Madhale SP, Jadhav RS.** Estudio de la respuesta de citocinas frente un panel de antígenos de *M. leprae* mediante un ensayo con sangre entera de un individuo de un asentamiento formado por pacientes de lepra tratados y curados. [*Study of cytokine response against panel of purified Mycobacterium leprae antigens by using whole blood assay in subjects residing in a resettlement*



*village of cured leprosy patients*]. Indian J Lepr. [en línea] 2010; 82 (1): 23-31. [Citado en Enero-Marzo 2010]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21229844>>.

**Resumen:**

Como el *M. leprae*, es un patógeno intracelular, la inmunidad mediada por células es muy importante para proteger de la posible infección frente a la lepra. La manifestación de la enfermedad se correlaciona con el nivel y tipo de respuesta mediada por células. El objetivo principal de este estudio era analizar la producción de TNF-alfa e IFN-gamma por las células T cuando son enfrentadas a distintos antígenos purificados de *M. lepra* en individuos expuestos. Se incluyen en el estudio 50 individuos de un asentamiento de enfermos de lepra curados. Se efectuaron ensayos con sangre entera, en que la sangre se cultivaba con antígeno 35 kDa, células *M. lepra* enteras, antígenos de pared celular de *M. leprae* y antígeno *M. leprae* soluble menos LAM. Se evaluaron por ELISA las citocinas derivadas de células T, TNF-alfa y gama IFN. Se detectó que al enfrentar los linfocitos con antígeno 35 kDa, el antígeno de pared celular y antígeno soluble *M. lepra* menos LAM resultaba en un incremento de los niveles de gamma IFN mientras que el desafío con el antígeno 35 kDa y el antígeno de pared celular *M. leprae* dio como resultado niveles aumentados de TNF-alfa.

**Kim H, Suzuki H, Matsuoka M, Matsuba T, Yokoyama K, Nakajima C, Suzuki Y.** Mecanismo molecular de la resistencia a los nuevos quinolones en *M. leprae* y *M. tuberculosis*, y los métodos de diferenciación para los bacilos resistentes. [*Molecular mechanism of the acquisition of new-quinolone resistance in Mycobacterium leprae and M. tuberculosis and rapid differentiation methods for resistant bacilli*]. Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi. [en línea] 2011;80(1):17-27. [Citado en Febrero de 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21404592>>.

**Resumen:**

Los medicamentos tipo nueva quinolonas se utilizan para el tratamiento de la lepra de lesión única. Estos medicamentos también se administran para la tuberculosis multiresistente. La reciente emergencia de resistencia a los nuevos quinolonas del *M. lepra* y *M. tuberculosis* es objeto de revisión en este trabajo una vez elucidado el mecanismo de acción. Se intenta explicar los nuevos quinolonas, su modo de acción y los mecanismos de adquisición de resistencia por *M. leprae* y *M. tuberculosis*. También se introducirán los nuevos métodos de detección de dichas resistencias.

**Ramos JM, Reyes F, Lemma D, Belinchón I, Gomez JR.** Perfil de discapacidades de los pacientes de lepra diagnosticados en un centro de referencia rural en Etiopía durante 1999-2009. [*Disability profile in leprosy patients diagnoses in a rural reference*

*leprosy centre in Ethiopia during 1999-2009*. Trop Doct. [en línea]2011; 41(1): 51-3; [Citado en Enero 2011]. Disponible en Internet:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172905>>.

*Resumen:*

Evaluamos la epidemiología de los discapacitados en los casos de lepra tratados en un hospital rural durante un periodo de 10 años. Este es un estudio retrospectivo, mediante la obtención de informes de los registros de lepra y ficheros de tratamientos en un hospital rural privado. A través de un periodo de 10 años, 210 pacientes en lepra fueron registrados para el tratamiento. El 61.5% (128) presentan discapacidades (26% grado 1 y 35.6% grado 2): 13.5% infección ocular, 44.5% discapacidad en manos y pies, y 44.7% infección en los pies. Los pacientes con más de 19 años presentan unas discapacidades (66.7% versus 50.7%) (P=0.03), especialmente las discapacidades oculares (16.7% en > 20 años versus 60% en < 20 años) (P=0.03). El estudio detectó niveles elevados de discapacidades.

## Epidemiología y Prevención

**Gonçalves A, Mantellini GG, Padovani CR.** Control de la lepra: perspectivas & aspectos epidemiológicos y operativos. [*Leprosy control: perspectives & epidemiological and operational aspects*]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. [en línea] 2010; 52(6): 311-5. [Citado en Diciembre 2010]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21225214>>.

*Resumen:*

*Objetivos:* Como punto de partida, se revisan más de 200 trabajos técnicos y documentos publicados durante los últimos 10 años (1998-2008) por organizaciones brasileñas u otras internacionales. Posteriormente, se inició un estudio para investigar las posibilidades futuras al utilizar recursos e información obtenidos del análisis de todo este material.

*Diseño:* La metodología utilizada era de naturaleza cualitativa, basado en una revisión bibliográfica y técnicas de análisis. Esto último se empleó en formato documental, de acuerdo con las condiciones más apropiadas y pertinentes.

*Resultados:* Actualmente, se han obtenido importantes elementos epidemiológicos y operativos, así como nuevas perspectivas.

*Conclusiones:* Se afirma que el mantenimiento de la incidencia actual de la enfermedad constituye un desafío económico y sanitario que implica temas que van desde el modelo neoliberal de organización social global hasta acciones y decisiones específicas tomadas por los equipos sanitarios en el campo.

**Mendiratta V, Jain A, Chander R, Khan A, Barara M.** Estudio clínico-epidemiológico durante nueve años de lepra Histoide en la India. [*A nine-year clinico-epidemiological study of Histoid Hansen in India*]. J Infect Dev Ctries.[en línea] 2011; 5(2): 128-31.[Citado el 2 Marzo de 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21389593>>.

*Resumen:*

*Introducción:* La Lepra histoide es poco frecuente, pero es un tipo de lepra bien definido con características clínicas, histopatológicas y bacteriológicas propias. Su incidencia entre los pacientes de lepra es del 1-2%.

*Métodos:* Se efectuó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes identificados como lepra histoide en base a criterios clínico-histopatológicos de la clínica para Hansen desde 2000-2009.

*Resultados:* Entre el año 2000-2009, se diagnosticaron 962 pacientes de lepra en la clínica, y 11 casos (1.14%) se diagnosticaron como Lepra histoide. El paciente más joven tenía 14 años. Casi el 70% de los pacientes no había necesitado tratamiento y el resto recibió multiterapia MDT antes de la aparición de las lesiones histoides. Tres pacientes presentaron eritema nodoso leproso (ENL).

*Conclusión:* Aunque la India, ha alcanzado la meta de eliminación, todavía se detectan casos de Lepra histoide. Las reacciones son bastante usuales en esta forma de la enfermedad y puede ser una fase de transición hacia una lepra lepromatosa manifiesta. Se requiere una buena percepción y detección precoz para esta variante tan poco frecuente que puede constituir una amenaza para estabilizar la eliminación de la lepra.

**Mori S, Suzuki K, Barua S, Ishii N.** Situación de la lepra en el mundo en el año 2010. [*Present leprosy situation in the World in 2010*]. Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi.[en línea] 2011; 80(1):37-46. [Citado en Febrero de 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21404594>>.

*Resumen:*

La situación epidemiológica de la lepra es reportada por las administraciones sanitarias de cada país a la OMS. La información es analizada periódicamente por la OMS y expuesta en "El archivo epidemiológico semanal". En este número, se informa de los primeros datos del año 2010. En la mayoría de países endémicos, las actividades de control están integradas en el sistema público de salud. Sin embargo, la detección precoz y tratamiento con MDT sigue siendo la piedra angular de la lepra. Todavía queda mucho camino para reducir la carga física, mental y socioeconómica de la lepra.

**Moura Lanza F, Félix Lana FC.** Descentralización de las acciones de control de la lepra en la microrregión de Almenara, Estado de Minas Gerais. [*Decentralization of leprosy control actions in the micro-region of Almenara, State of Minas Gerais*].

*Resumen:*

Este trabajo analiza el proceso de descentralización de las acciones para el control de la lepra en centros de atención primaria en las ciudades de la microrregión de Almenara, en el Estado de Minas Gerais, Brasil. Esta investigación cualitativa, basada en el concepto de "Organización Tecnológica del Trabajo", se llevó a cabo en nueve municipios. Las entrevistas semi-estructuradas y la búsqueda de documentos, se utilizaron para la recolección de datos. Se analizaron 45 entrevistas con cuidadores y directivos sanitarios. La recolección de datos se lleva a cabo entre Noviembre 2007 y Febrero 2008. Se emplea para analizar los datos el sistema "Análisis del contenido" y los resultados indican que las ciudades presentan distintas áreas de descentralización, y el proceso se determina basándose en especificidades locales y el compromiso del cuidador sanitario. Varias ciudades mantuvieron un equipo de referencia para apoyar el tema de salud primaria.

La conclusión final es que el proceso de descentralización es una estrategia que resulta útil para enfrentar y controlar la lepra en la microrregión.

**Pandey A, Rathod H.** Integración de la lepra en el GHS de la India: seguimiento (2006-2007). [*Integration of leprosy into GHS in India: A Follow up study (2006-2007)*]. *Lepr Rev* (2010) 81, 306-317.

*Resumen:*

En la India, los servicios de lepra se integraron en el Servicio General de la Salud (GHS), de manera escalonada, en distintas provincias desde 2006 a 2007. Este estudio informa de los resultados obtenidos durante el seguimiento entre 2006-2007, para evaluar el nivel de integración, sobre indicadores predeterminados relacionados con: servicios de derivación, formación de funciones sanitarias, disponibilidad del diagnóstico, tratamiento, disposición de MDT y directrices en las instalaciones sanitarias, archivos e informes para personal de la GHS, control del extraje de MDT e implicación de sólo costes sanitarios en las distintas provincias indias. Se seleccionan 9 provincias, 18 distritos, 88 centros de Salud, y 108 subcentros mediante temas de muestreo al azar. También se evalúa la integración severa, reflejado en la formación y empleo del personal de los programas verticales en GHS. La información fue obtenida por los facultativos médicos, experimentado en la lepra con la ayuda de funciones estatales y registradas en distintos niveles para centro de salud o subcentros representantes.

El trabajo también se centró sobre la percepción del cliente hacia los servicios de MDT al entrevistar 149 casos en tratamiento/ solos (que completaría el tratamiento durante el último año) en la comunidad con ayuda de los colaboradores locales. Los resultados exponen grandes variaciones entre las provincias y entre los distintos parámetros.

Los centros de distritos necesitaban más personal en 12 (66.7%) distritos y hospitales de distrito no trabajaban como tales centros de derivación. La formación de los médicos y personal comprometido en lepra era eficiente en Andhra Pradesh (6,9 y 22,4%), Madhya Pradesh (26,3 y 14,5%), Rajasthan (19,6 y 40,9%) y Kerala (25,5 y 65,7%). La disponibilidad de MDT era el adeudo según las directrices del Programa Nacional de Erradicación de la Lepra (NLEP).

La disponibilidad de aconsejar con las directrices en Kerala, Karnataka, Bengal Oeste, Orissa, Rajasthan y distrito a Andhra Pradesh. El 90% de los clientes en Kerala y el 38% en Andhra Pradesh y Madhya Pradesh no obtuvieron la MDT en sus centros más próximos.

**Stevellink SA, Van Brakel WH, Augustine V.** Estigma y participación social en el Sur de la India: Diferencias y semejanzas entre las personas afectadas por lepra y personas con HIV/AIDS. [*Stigma and social participation in Southern India: Differences and commonalities among persons affected by leprosy and persons living with HIV/AIDS*]. Psychol Health Med.[en línea]2011; 1-13. [Citado el 28 de Febrero de 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21391136>>.

#### Resumen:

El estigma es un fenómeno común a nivel mundial y las enfermedades infecciosas como el HIV/SIDA y lepra se asocian con niveles elevados de estigma. Se han llevado a cabo varios estudios referentes a los efectos del estigma y su influencia en la participación social, pero hay pocos estudios comparativos. El objetivo de este estudio es identificar diferencias y similitudes entre el estigma relacionado con lepra y HIV/SIDA. Entre Abril- Julio del 2009, se realizan 190 cuestionarios basados en entrevistas para evaluar los niveles del estigma internalizado (Escala Internalizada sobre Estigma de las Enfermedades Mentales), estigma percibido (Escala del estigma mediante Catálogo Explicativo del modelo de entrevista) y la participación social (Escala Participación) en una muestra conocida de personas afectadas de lepra (PL) y personas que viven con HIV/SIDA (PLHA). Participaron desde distintos hospitales, instituciones de caridad y visitas domiciliarias en el distrito Vellore, Tamil Nadu. Los resultados revelan que tanto los PLHA (n=95) y personas afectadas de lepra (PL) se enfrentaban a una carga significativa de estigma interno y externo, y los primeros representaban mayor carga de estigma. Como resultado, los PLHA se soportaban restricciones-sociales más frecuentemente que PL. La mayoría reporta sobre restricciones en áreas relacionadas con el trabajo. El trabajo revela que es posible desarrollar intervenciones conjuntas basadas en las semejanzas encontradas. Se requieren más estudios para definirlos con más exactitud y comprobar la efectividad de dichas intervenciones en la reducción del estigma y la mejoría de la participación social.

## General e Historia

**Cunha VD.** ¿Aislados “como nosotros” o aislados “entre nosotros”? la controversia de la Academia Nacional de la Medicina sobre el confinamiento obligatorio de los enfermos de lepra. [*Isolated “like us” or isolated “among us”? the controversy within the National Academy of Medicine over compulsory isolation of leprosy sufferers*]. Hist Cienc Saude Manguinhos. [en línea] 2010; 17(4): 939-954. [Citado en Diciembre 2010]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21461459>>.

### Resumen:

De acuerdo con la visión social de la lepra en los inicios del siglo XX en Brasil, el aislamiento se consideraba como el mejor sistema para proteger a la sociedad. Este planteamiento apoyado por el Departamento de Inspección de prevención de la lepra y enfermedades Venéreas, apoyo el concepto del aislamiento. Belisário Penna criticó la labor de los Inspectores, argumentando que la mejor manera de aislar a los pacientes sería creando municipalidades localizadas a buena distancia de los centros urbanos. En 1926, Penna expuso este tema a Eduardo Rabello, anterior jefe de de los Inspectores. Como parte integrante de un debate más amplio sobre el mejor planteamiento para controlar la lepra, la controversia ayudó a cambiar los planteamientos anteriores.

**Opromolla PA, Laurenti R.** Control de la enfermedad de Hansen en el Estado de San Paulo: análisis histórico. [*Hansen’s disease control in the State of São Paulo: a historical analysis*]. Rev Saude Pública. [en línea] 2011; 45(1):195-203. [Citado en Febrero 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21181057>>.

### Resumen:

La lepra es una enfermedad infecciosa y contagiosa conocida desde tiempos bíblicos. Los esfuerzos globales para controlar la enfermedad revelaron una convergencia entre la historia nacional y los planteamientos médicos, gubernamentales e internacionales. El estudio describe la historia de la enfermedad de Hansen y métodos que se llevaron a cabo en San Paulo para ser contados en el siglo XIX y su conexión en el desarrollo de la salud pública en ese estudio por medio de un análisis bibliográfico y documental.

**Sinha AK, Banerjee BG, Singh S.** La lepra y su percepción socio-cultural en las religiones de la India y textos antiguos. [*Leprosy and its socio-cultural perception in Indian religions and ancient texts*]. Indian J Lepr. [en línea]2010; 82(1):1-21.[Citado en Enero-Marzo 2010]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21229843>>.

### Resumen:

La lepra es una de las infecciones más antiguas que afecta a la humanidad. Muchos textos y escrituras antiguas revelan que la lepra no estaba categorizada como una enfermedad específica sino que se la relacionaba con otras enfermedades cutáneas. Sin embargo, en algunos textos queda definida como enfermedad específica. Este trabajo pretende definir la percepción antigua relacionada con esta enfermedad. Se lleva a cabo una revisión bibliográfica para actualizar la percepción socio-cultural de la lepra en la religión de la India y textos antiguos. Se obtuvieron referencias a través de la revisión bibliográfica junto a los puntos de vista de los más eminentes especialistas de dicho ensayo. El análisis de las fuentes de los datos, particularmente los textos antiguos revela que antiguamente la lepra era considerada un castigo para pecados y mala conducta. Se ha rectificado de manera significativa este punto de vista en estos textos.

## Inmunopatología

**Pinheiro RO, de Souza Salles J, Sarno EN, Sampaio EP.** Interacciones Mycobacteria lepra-huésped y determinantes genéticos en la lepra: una revisión. [*Mycobacterium leprae-host-cell interactions and genetic determinants in leprosy: an overview*]. Future Microbiol.[en línea]2011; 6:217-30.[Citado en Febrero 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21366421>>.

### Resumen:

La lepra, conocida también como enfermedad de Hansen, es una enfermedad infecciosa crónica causada por el *Mycobacterium leprae* en que la susceptibilidad a la bacteria y sus manifestaciones clínicas se atribuyen a la respuesta inmune del huésped. Aunque la prevalencia de la enfermedad ha disminuido dramáticamente, el todavía elevado número de nuevos casos revela la existencia de transmisión activa. Por sus características singulares, la infección por *M. leprae* es un modelo interesante para investigar la regulación de la respuesta inmune humana frente a enfermedades inducidas por bacterias. La lepra constituye una de las causas comunes de neuropatía periférica no traumática en el mundo. La proporción de casos con discapacidades, está influenciado por el tipo de lepra y el retraso en el diagnóstico. Este trabajo revisa las manifestaciones clínicas así como las características inmunopatológicas, relacionadas con el establecimiento de las distintas formas polares de la enfermedad, los mecanismos relacionados con las infecciones *M.leprae* –célula huésped y laprofilaxis y diagnóstico de esta enfermedad compleja. Se revisan los factores genéticos del huésped y el impacto del desarrollo de la intervención que previene o limita los deterioros neurales relacionados con la lepra.

## Molecular y Genética

**Matsuoka M, Suzuki Y, García IE, Fafutis-Morris M, Vargas-González A, Carreño-Martínez C, Fukushima Y, Nakajima C.** Posible modo de emergencia de lepra resistente evidenciado por el análisis de muestras de México. [*Possible mode of emergence for drug-resistant leprosy is revealed by an analysis of samples from Mexico*]. Jpn J Infect Dis [en línea] 2010; 63(6): 412-6. [Citado en Noviembre 2010]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21099091>>.

### Resumen:

México es un país endémico para la lepra y la emergencia de la resistencia a la medicación constituye una preocupación. Por tanto, si analizamos por secuenciación directa del amplificado PCR, las regiones detectadas de la resistencia en los genes folP1, rpoB y genes gyrA. No se detectaron mutaciones en el gen folP1 en 72 muestras cutáneas obtenidas en 38 pacientes, aunque si que identificaron una mutación en el codón 425 del gen rpoB, que confiere resistencia a la rifampicina, componente clave de la multiterapia. También, en otra muestra se detectó una mutación en el codón 91 del gen gyrA, que contiene resistencia a la ofloxacina. En una misma muestra se detectaron bacilos mutantes resistentes y no resistentes al gen gyrA. Además que resistan a los tratamientos mediante se detectan en solo uno de los dos lóbulos de un paciente, indicando una posible vía para la diseminación de *M. leprae* resistente.

## Tratamientos

**Diniz LM, Catabriga MD, de Souza Filho JB.** Evaluación entre los siete y nueve años después del seguimiento de los pacientes de lepra tratados con una dosis única de ROM (rifampicina, ofloxacina, minociclina). [*Evaluation years in leprosy patients treated with single dose alternative scheme ROM (rifampin, ofloxacin, minocycline), after seven to nine*]. Rev Soc Bras Med Trop. [en línea]2010; 43(6):695-9. [Citado en Diciembre 2010]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21181026>>.

### Resumen:

*Introducción:* En 1997, después de obtener la información de un ensayo clínico, tipo multi-estatal, aleatoriamente a doble ciego en nueve centros de la India, sobre el tratamiento de la enfermedad de Hansen, el Ministerio de Salud adoptó la dosis única de ROM. Los criterios adoptados en los Centros de referencia de Brasil para



este tratamiento fueron casos de lesión única, lepra paucibacilar sin evidencia de compromiso tronco neural periférica y baciloscopia negativa. El objetivo es evaluar la eficacia de este tratamiento de dosis única ROM, admitido entre 1997 a 1999 en la Unidad Dermatológica Ambulatoria del Hospital de Vitoria, ES.

*Métodos:* Se seleccionaron 54 pacientes en lepra tuberculoide e indeterminada, y tratados con una dosis única de ROM. Se entrevistaron a estos pacientes entre Marzo 2006 y Octubre 2006 para obtener una reevaluación.

*Resultados:* Se obtuvieron los siguientes resultados de los estudios evaluados: 29 pacientes (85.2%; 95% CI: 70-100,4) se curaron, 5 pacientes (14.7%; 95% CI: 7,4-22,0) precedieron y 20 pacientes no regresaron; sin embargo no existía información adicional de control administrando otro tratamiento en los archivos del Departamento de Estado.

*Conclusiones:* El estudio reveló un índice de curación del 90.6% y una recaída del 9.2% después de un periodo de 7 a 9 años del seguimiento con tratamiento dosis única ROM. Además, el tratamiento resultó ser más efectivo en los casos de lesión única de menos de 4 centímetros y más de 5 años de evolución.

**Kobe Y, Setoguchi D, Kitamura N.** Agranulocitosis inducido por Dapsona en función de un absceso perianal y fallecimiento: informe de un caso. [*Dapsone-induced agranulocytosis leading to perianal abscess and death: a case report*]. J Med Case Reports [en línea] 2011; 5(1):107. [Citado el 16 de Marzo de 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21410951>>.

#### *Resumen:*

*Introducción:* La Dapsona (diaminodifenilsulfona) se emplea para el tratamiento de enfermedades cutáneas como pénfigo y lepra. Los efectos secundarios de la dapsona son la anemia, leucopenia y problemas hepáticos. Se presenta un caso de agranulocitosis inducido por shock séptico como efecto secundario de la dapsona.

*Presentación:* A nuestro hospital ingresó una mujer japonesa de 82 años con fiebre, leucopenia y problemas respiratorios. Anteriormente se le había administrado dapsona para dermatosis bullosa lineal IgA. En el momento del ingreso presentaba metahemoglobina y shock séptico por inmunosupresión causado por una dosis normal de dapsona. Aunque hubo una mejoría inicial, su salud se deterioró por un choque séptico por fístula anal, falleciendo de sepsis a los 80 días de su ingreso.

*Conclusión:* Uno de los efectos secundarios es agranulocitosis. Los pacientes con agranulocitosis pueden estar en peligro de desarrollar una fístula anal. Por tanto, hay que tener mucho cuidado si un paciente con agranulocitosis desarrolla una úlcera de decúbito en la región sacra ya que podría terminar en fístula anal.

**Prasad PV, Kaviarasan PK.** Tratamiento farmacológico para la lepra, pasado y presente: ¿la podemos eliminar? [*Leprosy therapy, past and present: can we hope to eliminate it?*]. Indian J Dermatol. [en línea] 2010; 55(4):316-24. [Citado en Octubre 2010]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21430881>>.

### Resumen:

La lepra constituye un problema a nivel mundial. La más importante intervención sigue siendo la detección precoz y la instauración inmediata del tratamiento.

Se revisan los temas relacionados con los afectados, tratamiento, resistencia y posibles pasos necesarios para su eliminación en un futuro próximo. Se necesitan nuevos principios activos y se ensayan combinaciones con fluroquinolones, macrólidos y minociclina. Una MDT uniforme para todos los pacientes de lepra sería muy valiosa. Se pueden identificar las posibles resistencias para análisis de la secuencia ADN por PCR. Nuevos principios activos como la pentoxifilina, e inhibidores de citocinas han demostrado ser efectivo en el control de reacciones tipo 2. Todavía hacen falta nuevos medicamentos para controlar las leprorreacciones. Lejos de ser eliminado como problema de salud pública, la lepra todavía causa gran morbilidad tanto en el mundo desarrollado como en países en vías de desarrollo. Los nuevos tratamientos y su óptima administración requieren más investigación. La tecnología basada en secuencia genómica será necesaria para resolver temas y lagunas presentes sobre la transmisión del *M. leprae*.

**Vara N, Agrawal M, Marfatia Y.** La lepra después de la MDT: revisión del seguimiento de 100 casos dados de alta después de completar el tratamiento. [*Leprosy beyond MDT: study of follow-up of 100 released from treatment cases*]. Indian J Lepr. [en línea] 2010; 82(4):189-94. [Citado en Octubre-Diciembre 2010]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21434595>>.

### Resumen:

La aparición de nuevas lesiones cutánea/ neural durante y después de haber completado la multiterapia (MDT), en la lepra no es algo infrecuente. Podría ser una lesión por recidiva o recaída. Su diagnóstico diferencial es relativamente fácil en las reacciones tanto clínica como histopatológicamente. Pero a veces resulta más difícil sobre todo si los casos se presentan en su inicio con características clínicas de las leprorreacciones. Se lleva a cabo un estudio para determinar si pacientes que habían completado el tratamiento (RFT) presentaban actividad neurológica, leprorreacciones o discapacidades activas. De ellos, 14 casos fueron paucibacilares (PB) y 86 multibacilares (MB). Se detectaron lesiones cutáneas anteriores o nuevas en el 74% de los casos, activa por recidiva o recaída. Se detectaron recidivas en 26 casos y de entre ellos 10 y 16 casos estaban diagnosticados de PB y MB respectivamente. Los PB recidivan en MB, y los MB recidiva en el mismo tipo. 46 casos presentaron recaídas tipo 1 o 2. Después de haber completado el tratamiento, 34 casos presentan parestesia, hay debilidad en 18 casos y deformidad en 6 casos. La conclusión es que todos los casos requieren seguimiento después de completar la multiterapia con IEC y fisioterapia para prevenir las deformidades y diagnosticar las recidivas y las reacciones lo más precozmente posible.



**Deseamos y agradecemos el envío regular de Revistas dedicadas a Medicina**  
**Con gusto aceptamos el canje con las que lo deseen. Los envíos han de dirigirse a:**  
**revista de LEPROLOGÍA. – Biblioteca Médica. Sanatorio San Francisco de Borja.**  
**03791, Fontilles (Alicante) España**

**Recibimos ya las siguientes publicaciones que recomendamos a nuestros lectores**

### **ESPAÑA**

- 1.—Actualidad dermatológica ..... — Barcelona
- 2.—Anales de la Real Academia Nacional de Medicina ..... — Madrid
- 3.—Anales del Instituto Barraquer ..... — Barcelona
- 4.—Anàlisi Epidemiològica Setmanal ..... — Valencia
- 5.—Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza ..... — Zaragoza
- 6.—Atención Farmacéutica. *Revista Europea de Farmacia Clínica*..... — Barcelona
- 7.—Boletín Epidemiológico Semanal..... — Madrid
- 8.—Boletín Informativo de la Fundación “Juan March” ..... — Madrid
- 9.—Ciencia Forense ..... — Zaragoza
- 10.—Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica ..... — Barcelona
- 11.—Farmacéutico, El ..... — Barcelona
- 12.—Gaceta Médica de Bilbao ..... — Bilbao
- 13.—Inmunología..... — Barcelona
- 14.—Investigación Clínica..... — Granada
- 15.—Labor Hospitalaria..... — Barcelona
- 16.—Medicina Clínica..... — Barcelona
- 17.—Microbiología Clínica ..... — Madrid
- 18.—Noticias Médicas ..... — Madrid
- 19.—Obstetricia Ginecológica ..... — Barcelona
- 20.—Panorama Actual del Medicamento ..... — Madrid
- 21.—Revista de la Universidad de Navarra..... — Pamplona
- 22.—Revista Española de Medicina, Educación Física y Deporte..... — Madrid
- 23.—Revista Española de Neurología ..... — Madrid
- 24.—Revista Española de Salud Pública ..... — Madrid
- 25.—Siete Días Médicos..... — Madrid
- 26.—Tiempos Médicos..... — Madrid

## EXTRANJERO

1.—American Leprosy Missions.....	— New York (USA)
2.—Amici dei Lebbrosi.....	— Bologna (Italia)
3.—Archivos Argentinos de Dermatología.....	— Buenos Aires (Argentina)
4.—Biomédica.....	— Bogotá (Colombia)
5.—Bulletin de l'Academie Nationale de Médecine.....	— París (Francia)
6.—Bulletin de l'ALLF.....	— Bordeaux (Francia)
7.—Bulletin of the World Health Organization.....	— Geneve (Suiza)
8.—Chinese Journal of Dermatology.....	— Nanking, Jiangsu (China)
9.—Dermatología e Venereología.....	— Torino (Italia)
10.—Indian Journal of Leprosy.....	— New Delhi (India)
11.—Lepra Mecmuasi.....	— Cebici-Ankara (Turquía)
12.—Leprosy Review.....	— London (UK)
13.—Medecine Tropicale.....	— Marseille (Francia)
14.—Miteinander.....	— Würzburg (Alemania)
15.—Revista Argentina de Dermatología.....	— Buenos Aires (Argentina)
16.—Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.....	— Sao Paulo (Brasil)
17.—Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo.....	— Sao Paulo (Brasil)
18.—The Star.....	— Carville (USA)
19.—Tuberculosis.....	— Amsterdam (Holanda)

## A LOS SEÑORES EDITORES

*Se publicará en esta revista médica una nota bibliográfica de todas las obras que se nos remitan ejemplares*

Respuesta comercial  
Autorización núm. 13654  
B.O. de correos  
(fecha: 04-11-94)

No  
necesita  
sello



Apartado 112 FD- 46080 Valencia



**Biblioteca Médica del Sanatorio San Fco. de Borja  
03791 Fontilles (Alicante)  
España**

**Tel. 965 58 33 50  
Fax. 965 58 33 76  
biblioteca@fontilles.org**

Nombre/ Name .....

Apellidos/ Surname .....

Dirección/ Address .....

Población/ City ..... C.P/ P.O.Box .....

País/ Country .....

e.mail: ..... Teléfono/ Phone .....

N.I.F/ Passport number .....

- Suscripción anual a la Revista Leprología**
- España 30 €/año       Extranjero       vía ordinaria 42 €/año  
 vía aérea 60 €/año
- Solicitud del n.º atrasado .....**
- España 8 €     Extranjero 16 €

**Forma de Pago**

- Contrareembolso  
 Cheque bancario a nombre de Fontilles  
 Transferencia bancaria

2090 0051 31 0040002687  
**Caja de Ahorros del Mediterráneo**

fecha y firma