

## SUMARIO

### EDITORIAL

- 489 **Tendencias de los índices de detección de nuevos casos de lepra a nivel global y en determinadas regiones y países.** S. NOTO, A. CLAPASSON, E. NUNZI.

### TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

- 499 **Hansen lepromatoso reaccional en un paciente pediátrico.** BEATRIZ DI MARTINO, MARÍA ELENA IBÁÑEZ, LIZ LEZCANO, MIRTHA RODRÍGUEZ MASI, OILDA KNOPFELMACHER, LOURDES BOLLA.
- 507 **¿Lepra o morfea?** GERZAÍN RODRÍGUEZ TORO, VIVIANA ARIAS PEDROZA, JAIME PÉREZ RIQUETT.
- 513 **Seguimiento durante 8-12 años de pacientes de lepra muy bacilíferos tratados con multiterapia OMS.** KOTHAPALLE VEDANTHA DESIKAN, PERI SUNDARESH, IPPILI TULASIDAS, PEMMARAJU VENKATA RANGANADHA RAO.
- 523 **Comparación de la técnica serológica ML Flow y frotis cutáneos para evaluar la carga bacteriana en pacientes nuevos diagnosticados de lepra.** SANDRA LYON, ANA CLAUDIA LYON, ROZANA CASTORINA DA SILVA, MARÍA APARECIDA DE FARIA GROSSI, SILVIA HELENA LYON, SAMIRA BÜHRER-SÉKULA, MANOEL O. C. ROCHA.

### NOTICIAS

- 535 **Fontilles en el XVII Congreso del CILAD.**
- 538 **Cursos especializados de Leprología: XLV Curso Internacional de Leprología, Edición Médicos y LI Curso Internacional de Leprología, Edición Paramédicos.**
- 540 **Reunión anual Cooperación ILEP.**
- 541 **Reunión del Consejo Editorial de *Leprosy Review*, con asistencia del Editor Asociado, *Fontilles revista de Leprología*.**
- 542 **Revisión de libros. *Hanseníase. Cap. 7. Lepra y embarazo*.**
- 549 **Simposio Internacional de Leprología. Centenario de la Asociación Fontilles. Valencia, 29 y 30 de enero de 2009.**

### NECROLÓGICA

- 555 René Vargas

### ACTUALIDAD DE LOS PROYECTOS DE COOPERACIÓN FONTILLES

- 557 **La Asociación Fontilles inicia su colaboración con Rwanda.**

### FORMACIÓN CONTINUADA

- 559 **Aspectos inmunológicos en la infección por *Mycobacterium leprae*.** JUAN J. CAMARENA MIÑANA, ROSA GONZÁLEZ PELLICER.

### 575 RESÚMENES SELECCIONADOS

- 593 **SUMARIO 2008**

Vol. XXVI Núm. 6 - 2008

revista de LEPROLOGÍA



Colaboran:





**ILEP**

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

234 Blythe Road  
London, W14 0HU, UK

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



Aide aux Lépreux 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 Belguim • Deutsche Lepra und Tuberkulosehilfe • Fondation Luxembourgeoise Raoul Follereau • Fontilles Lucha contra la Lepra • Le Secours aux Lépreux, 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, Gerzaín (Colombia)
Fuentes Morales, Lesny Ruth (Honduras)	Rojas-Espinosa, Óscar (México)
Hernández, José M. <sup>º</sup> (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.

### TENDENCIAS DE LOS ÍNDICES DE DETECCIÓN DE NUEVOS CASOS DE LEPROA A NIVEL GLOBAL Y EN DETERMINADAS REGIONES Y PAÍSES

Salvatore Noto\*, Andrea Clapasson\*  
Enrico Nunzi\*\*

Se revisa la detección de nuevos casos de lepra (NCD) a nivel mundial, en regiones seleccionadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como Sudeste Asiático, las Américas y África y algunos países seleccionados como India y Brasil. Se trata de una puesta al día de un trabajo similar publicado anteriormente en *Leprosy Review* (1).

La NCD de la lepra es el número de nuevos casos detectados y registrados para su tratamiento en ese año. Es el indicador que más se acerca a la verdadera incidencia de la enfermedad. Se publica en el *Boletín Epidemiológico Semanal* (WER) de la OMS. Recibe los datos de los Ministerios de Salud de los países más endémicos. El número de países que informan a la OMS varía de año en año lo que complica algunas comparaciones y disminuye la precisión del cálculo de los índices. Sin embargo, creemos que no se dispone de mejores datos a nivel mundial o regional.

La Figura 1 presenta la tendencia anual de la NCD de la lepra entre 1985 a 2007. Este indicador ha permanecido relativamente estable entre 1985 y 1997 con una variación entre 550,000 y 700,000 casos. Hubo dos máximos en 1998 y 2001; este último con 763,262 nuevos casos registrados. Desde el año 2001 hay una disminución constante en el número de casos hasta los 254,525 del 2007.

El análisis de los datos regionales para el mismo indicador se puede obtener de períodos de estudio más cortos como 1991 a 2007 y revela importantes diferencias. La lepra constituye todavía un importante problema de salud pública en tres regiones OMS, Sudeste Asiático, las Américas y África.

\* *Dermatologia Sociale*  
Az. Ospedaliera Universitaria S. Martino  
Largo Rosanna Benzi, n.10  
16132 Genoa  
Italy

\*\* *Dermatology Department of Health Sciences*  
University of Genoa  
Viale Benedetto XV, n. 7  
16132 Genoa  
Italy

La región Sudeste de Asia presenta el mayor número de nuevos casos detectados (Tabla 1); 67% del total de los casos a nivel global. La tendencia anual de esta región es similar (Figura 2) al global. Hubo dos máximos en India en 1998 y 2001; este último con 668,658 nuevos casos detectados. Desde entonces ha habido una disminución constante hasta los 171,552 nuevos casos detectados en el 2007.

La India informa del mayor número de casos detectados (Tabla 1); el 80% de los casos detectados en el Sudeste de Asia son de la India. La tendencia anual de la India es similar al del Sudeste de Asia (Figura 3). También, se aprecian dos máximos en la India en 1998 y 2001; este último con 617,993 nuevos casos y ya posteriormente una disminución constante hasta 137,685 nuevos casos registrados en el año 2007.

Entre las características de la lepra se incluyen la cronicidad, periodo largo de incubación, síntomas precoces confusos que dificultan el poder precisar el momento de inicio de la enfermedad. Cuando el paciente inicia su tratamiento contra la enfermedad ya lleva un tiempo diseminando bacilos al medio ambiente que podrán ser causa de nuevos casos, de manera que la importancia del impacto del tratamiento sobre la reducción del NCD es de esperar que sea lento. La disminución de los casos en la India es mucho más rápida de lo que sería de esperar y requiere un análisis más profundo.

El análisis de las tendencias anuales obtenidas en las Figuras 2.1, 2 y 1 evidencia que los datos de la India (Figura 2.1) determinan las tendencias anuales en el Sudeste de Asia (Figura 2) y globalmente (Figura 1). Las tendencias de esta enfermedad en otros países de la misma región OMS y en otras regiones son distintas.

En la región América se ha detectado un incremento de la NCD anual de la lepra desde 1991 a 2006 cuando se obtuvo el último máximo con 47,612 nuevos casos (Figura 3). En el año 2007 la NCD disminuyó hasta los 41,978 casos. En esta región el 93% de los casos son de Brasil (Figura 3.1).

En la región de África (Figura 4) las cifras anuales varían entre 40,000 y 55,000 nuevos casos entre 1991 y 2000 respectivamente. El último máximo se detectó en el año 2002 con 48,248 casos y partir de ese año se inicia un descenso hasta los 31,037 casos en el 2007.

Los indicadores epidemiológicos tienen sus pros y contras. La NCD es más útil que la prevalencia registrada para evaluar la tendencia de la lepra. Sin embargo, está muy influenciado por los planteamientos para el control de la enfermedad y por la intensidad y calidad de las actividades llevadas a cabo. De manera que para poder interpretar correctamente las gráficas presentadas aquí hay que obtener y analizar más información sobre todo referente a los principales cambios operativos y planteamientos que hayan tenido lugar durante el período de estudio en los países analizados.

**Tabla 1. Tendencias globales en la detección anual de nuevos casos de lepra, regiones seleccionadas por la OMS y niveles por países**

Estos datos sólo dan una estimación bruta de las tendencias globales en lepra.

Los países notificados a la OMS son diferentes de un año a otro.

Esto hace que las comparaciones sean imprecisas.

año	Global NCD	Sudeste					año
		Asiático NCD	India NCD	Américas NCD	Brasil NCD	África NCD	
1985	*550224	NA	477000	NA	19303	NA	1985
1986	*573790	NA	507000	NA	18497	NA	1986
1987	*595145	NA	419000	NA	19726	NA	1987
1988	*553597	NA	474000	NA	26615	NA	1988
1989	*550743	NA	466000	NA	27844	NA	1989
1990	*571792	NA	481000	NA	28765	NA	1990
***1991	*613016	***492292	***517000	**30532	**30874	41989	1991
1992	*667133	559765	547000	33699	33396	38024	1992
1993	*615830	495344	494000	38364	34251	39654	1993
1994	560646	456882	427000	36623	33190	47900	1994
1995	529376	428652	425571	36842	36263	46516	1995
1996	566567	457921	415302	43783	40505	46489	1996
1997	684961	565416	524411	**43159	**45125	56507	1997
1998	804357	689069	634901	47218	42444	51530	1998
1999	738112	621620	537956	45599	42389	55635	1999
2000	719219	606703	559938	44786	41305	54602	2000
2001	763262	668658	617993	**42830	44608**	39612	2001
2002	620638	520632	473658	39939	47506	48248	2002
2003	514718	405147	367143	52435	49206	47006	2003
2004	407791	298603	260063	52662	49384	46918	2004
2005	299036	201635	169709	41952	38410	45179	2005
2006	259017	174118	139252	47612	44436	34480	2006
<b>2007</b>	<b>254525</b>	<b>171552</b>	<b>137685</b>	<b>41978</b>	<b>39125</b>	<b>31037</b>	<b>2007</b>

\* Las series de datos globales de 1985-1993 se refieren sólo a 32 países seleccionados.

\*\* La información disponible muestra una imprecisión para las Américas y Brasil en los años 1991 y 1997.

Las cifras deberían ser más elevadas para las Américas.

\*\*\* La información disponible muestra una imprecisión para el Sudeste asiático e India en el año 1991.

Las cifras deberían ser mayores para el Sudeste asiático.

NA Datos no disponibles.

Fuentes:

Global datos 1985 - 1993 WER, n. 28, 14 July 2000

Global y Regional datos 1994 - 2000 WER, n. 1, 4 January 2002

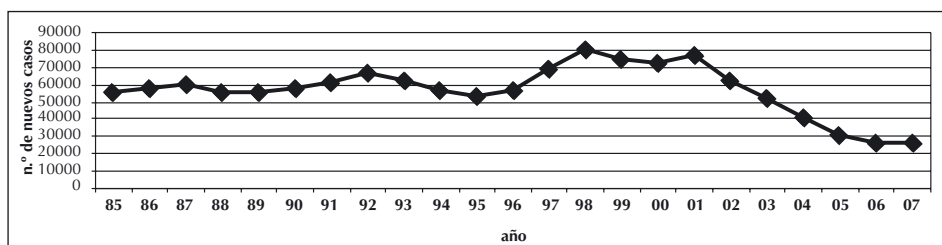
Global y Regional	datos 2001- 2006	WER, n. 25, 22 June 2007
Global y Regional	datos 2007	WER, n. 33, 15 August 2008
África	datos 1991	WER, n.21, 22 May 1992
África	datos 1992	WER, n.25, 18 June 1993
África	datos 1993	WER, n.25, 23 June 1995
África	datos 2006	WER, n. 33, 15 August 2008
Américas	datos 1991	WER, n.21, 22 May 1992
Américas	datos 1992	WER, n.25, 18 June 1993
Américas	datos 1993	WER, n.25, 23 June 1995
Brasil	datos 1985 - 2002	<a href="http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hansenise_2006.pdf">http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hansenise_2006.pdf</a> visited 08/12/2008
Brasil	datos 2003 - 2007	WER, n. 33, 15 August 2008
Sudeste Asiático	datos 1991	WER, n.21, 22 May 1992
Sudeste Asiático	datos 1992	WER, n.25, 18 June 1993
Sudeste Asiático	datos 1993	WER, n.25, 23 June 1995

**Fig. 1. Tendencias globales de detección de nuevos casos de lepra reportados por la OMS desde 1985 hasta 2007**

Estos datos sólo proporcionan indicaciones brutas de las tendencias globales en lepra.

Los países notificados a la OMS son diferentes de un año a otro.

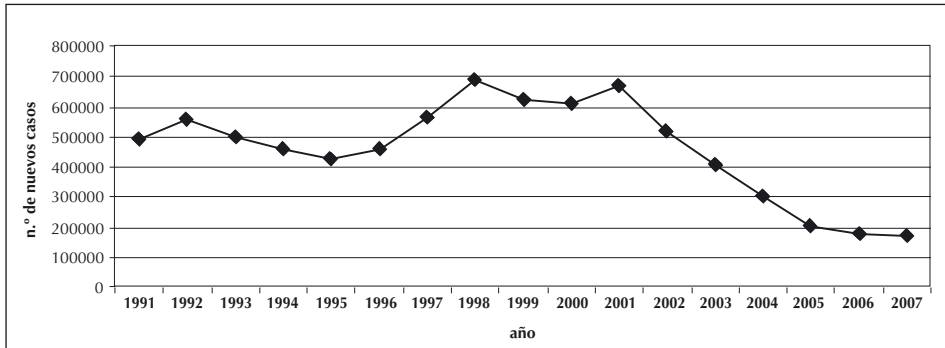
Los datos de las series de 1985-1993 se refieren solamente a 32 países seleccionados.



Fuente: WER, n. 28, 14 July 2000 (datos 1985 - 1993)  
 WER, n. 1, 4 January 2002 (datos 1994 - 2000)  
 WER, n. 25, 22 June 2007 (datos 2001 - 2006)  
 WER, n. 33, 15 August 2008 (datos 2007)

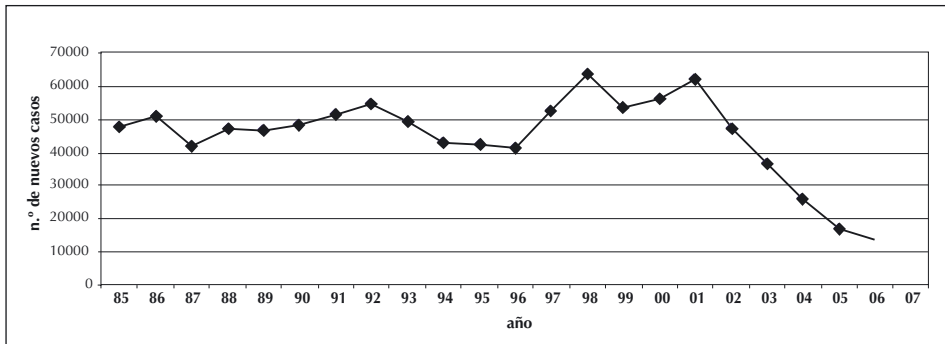


**Fig. 2. Sudeste Asiático. Detección anual de nuevos casos de lepra reportados por la OMS de 1991 a 2007**



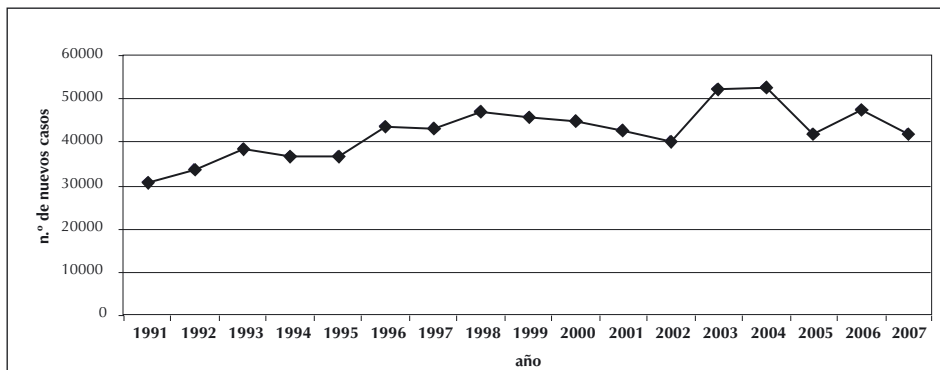
Fuente: WER, n.21, 22 May 1992 (datos 1991)  
 WER, n.25, 18 June 1993 (datos 1992)  
 WER, n.25, 23 June 1995 (datos 1993)  
 WER, n. 1, 4 January 2002 (datos 1994-2000)  
 WER, n.25, 22 June 2007 (datos 2001-2006)  
 WER, n. 33, 15 August 2008 (datos 2007)

**Fig. 2.1. India. Detección anual de nuevos casos de lepra reportados por la OMS de 1985 a 2007**



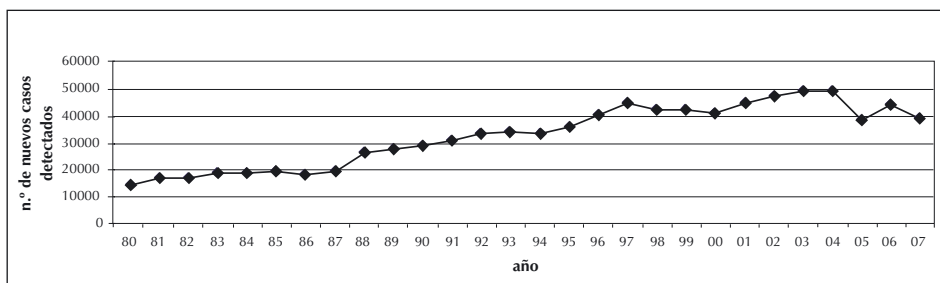
Fuente: WER, n. 24, 13 June 1997 (datos 1985-1996)  
 WER, n. 40, 2 October 1998 (datos 1997)  
 WER, n. 38, 24 September 1999 (datos 1998)  
 WER, n. 28, 14 July 2000 (datos 1999)  
 WER, n. 1, 4 January 2002 (datos 2000)  
 Scientific working group on leprosy, 2002, TDR/SWG/02 (datos 2001)  
 WER, n. 25, 22 June 2007 (datos 2002-2006)  
 WER, n. 33, 15 August 2008 (datos 2007)

**Fig. 3. Américas. Detección anual de nuevos casos de lepra reportados por la OMS de 1991 a 2007**



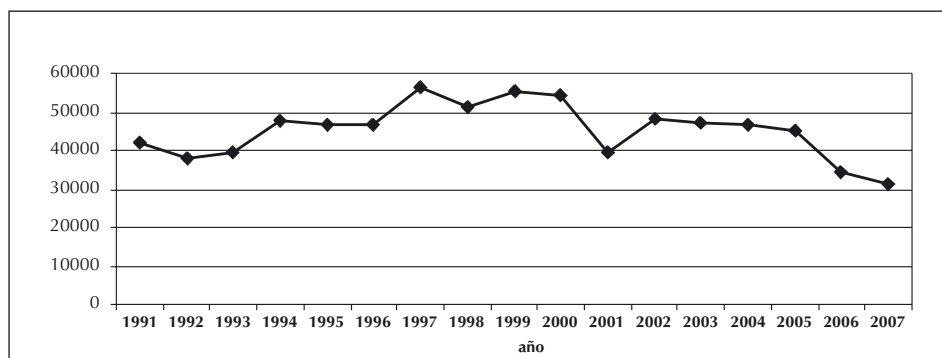
Fuente: WER, n.21, 22 May 1992 (datos 1991)  
 WER, n.25, 18 June 1993 (datos 1992)  
 WER, n.25, 23 June 1995 (datos 1993)  
 WER, n. 1, 4 January 2002 (datos 1994-2000)  
 WER, n. 33, 15 August 2008 (datos 2001 - 2007)

**Fig. 3.1. Brasil, tendencia en la detección anual de nuevos casos de lepra de 1980 - 2007**



Fuente: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hanseniase\\_2006.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hanseniase_2006.pdf) (datos 1980 - 2002)  
 visitado 08/12/2008  
 WER, n. 33, 15 August 2008 (datos 2003 - 2007)

**Fig. 4. África. Detección anual de nuevos casos de lepra reportados por la OMS de 1991 a 2007**



Fuente:

WER, n.21, 22 May 1992	(datos 1991)
WER, n.25, 18 June 1993	(datos 1992)
WER, n.25, 23 June 1995	(datos 1993)
WER, n. 1, 4 January 2002	(datos 1994-2000)
WER, n. 33, 15 August 2008	(datos 2001 - 2007)1

## REFERENCIAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Noto S, Nunzi E, Global and regional annual new case detection of leprosy reported by the World Health Organization. *Lepr Rev*, 2008; **79**: 1-5.
2. WER, n. 28, 14 July 2000, Global data 1985 - 1993.
3. WER, n. 1, 4 January 2002, Global and Regional data 1994 - 2000.
4. WER, n. 25, 22 June 2007, Global and Regional data 2001- 2006.
5. WER, n. 33, 15 August 2008, Global and Regional data 2007.
6. WER, n.21, 22 May 1992, África data 1991.
7. WER, n.25, 18 June 1993, África data 1992.
8. WER, n.25, 23 June 1995, África data 1993.
9. WER, n. 33, 15 August 2008 África data 2006.
10. WER, n.21, 22 May 1992, Américas data 1991.
11. WER, n.25, 18 June 1993, Américas data 1992.
12. WER, n.25, 23 June 1995, Américas data 1993.
13. [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hanseniasse\\_2006.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hanseniasse_2006.pdf). visited 08/12/2008, Brazil data 1985 - 2002.
14. WER, n. 33, 15 August 2008, Brazil data 2003 - 2007.
15. WER, n.21, 22 May 1992, South-East Asia data 1991.
16. WER, n.25, 18 June 1993, South-East Asia data 1992.
17. WER, n.25, 23 June 1995, South-East Asia data 1993.



### HANSEN LEPROMATOSO REACCIONAL EN UN PACIENTE PEDIATRICO

Beatriz Di Martino<sup>1</sup>, María Elena Ibañez<sup>2</sup>, Liz Lezcano<sup>3</sup>, Mirtha Rodríguez Masi<sup>4</sup>,  
Oilda Knopfelmacher<sup>5</sup>, Lourdes Bolla<sup>6</sup>

#### RESUMEN

La lepra entre los niños es más frecuente de lo que se 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 un niño de 13 años de edad con una forma multibacilar de lepra considerada poco frecuente en niños.

**Palabras clave:** Lepra, Enfermedad de Hansen, HL, Hansen infantil.

#### ABSTRACT

Childhood leprosy is very frequent specially in tropical and subtropical areas, like our country. The fact is that initial symptoms are underestimated in routine examination and the diagnosis can pass unnoticed. The pediatricians and dermatologists should consider this disease to make an early diagnosis and to give the specific treatment.

We present the case of a 13 year old child with multibacillar form of Hansen's disease, considered not usual in children.

**Key words:** Leprosy, Hansen's disease, LL, Childhood leprosy.

<sup>1</sup> *Dermatólogo*

<sup>2</sup> *Auxiliar de la Docencia*

<sup>3</sup> *Médico residente*

<sup>4</sup> *Profesor Asistente*

<sup>5</sup> *Profesor Adjunto y Jefe de Servicio*

<sup>6</sup> *Profesor Titular y Jefe de Cátedra*

*Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Asunción-Paraguay.*

*Dirección de contacto:* Dra. Beatriz María Di Martino Ortiz. Calle Paraguari 1033 casi Teniente Fariña. C.P.: 1325. Tel. y Fax: 595 21 446 991. beatrizdimartino@gmail.com. Asunción-Paraguay.

## 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% de todos los casos de lepra en la India son en niños por debajo de 15 años<sup>1</sup>. La forma Lepromatosa es poco frecuente antes de los 15 años y por lo mismo las manifestaciones propias de esta forma clínica son poco vistas en la infancia.

Esta enfermedad en su forma congénita no ha sido encontrada, siendo el contagio directo el mecanismo mas frecuente.

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>.

Durante mucho tiempo se sostuvo que el niño es muy propenso al contagio y que su organismo posee poca resistencia a la infección. Sin embargo experiencias realizadas demuestran la benignidad frecuente de la enfermedad en su modalidad infantil, tanto en su aspecto clínico como evolutivo. 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 sexo masculino, de 13 años de edad, escolar, procedente de área urbana.

### *Motivo de Consulta:*

- Sensación febril y adenomegalia inguinal bilateral de tres semanas de evolución.
- Posteriormente se agregan máculas eritematosas y placas en mejillas, lóbulos de ambas orejas, miembros superiores (MMSS) y miembros inferiores (MMII).
- El paciente consulta con facultativo en ambulatorio, lo interna y recibe antibioticoterapia (no sabe precisar) y prednisona cediendo parcialmente el cuadro.

Posteriormente el paciente es dado de alta y por persistencia de las lesiones en piel consulta a nuestro Servicio.

*Examen físico:*

- Múltiples placas eritematedematosas de centro claro, infiltradas, de 2 a 7 cm. de diámetros, bordes irregulares, límites netos, bien delimitadas, en cara (Fig. 1), lóbulos de orejas, MMSS (Fig. 2) y MMII.
- Engrosamiento de los nervios poplíteo y cubital bilateral. Sensibilidad térmica abolida en territorio del poplíteo y cubital bilateral. Adenomegalias inguinales bilateral.

*Histopatología:*

Epidermis con degeneración vacuolar de la capa basal con leve tendencia al despegamiento dermo-epidérmico. Infiltrado inflamatorio pandémico perianexial y perivascular de histiocitos espumosos (Fig. 5). Infiltrado inflamatorio agudo sobreimpuesto al crónico anteriormente descrito (Fig. 6). Ausencia de imágenes de vasculitis. Coloración de Ziehl Neelsen POSITIVA para BAAR (3+ bacilos fragmentados) (Fig. 7).

*Baciloscopia de lóbulos de oreja izquierda y derecha:* positiva (3+ bacilos fragmentados y granulados).

*Laboratorio:* GR: 3.5; GB: 5.5; HB: 10.8; VSG: 8. Resto de paámetros NORMALES.

***Diagnostico final: Eritema Nodoso reaccional (Reacción tipo II).***

*Tratamiento:* Según esquema de la OMS.

**PACIENTES MULTIBACILARES (MB)**

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/DIA DAPSONA 100 MG/DIA

Se agrega prednisona 35 mg/día y paracetamol 500 1 comp/8 hrs, con buena respuesta, con disminución gradual de la prednisona.

*Evolución:*

Al 8.º mes de tratamiento MB refiere presencia de nódulos eritematosos dolorosos generalizados estando en tratamiento con 15 mg/día de prednisona, por lo cual se le agrega TALIDOMIDA 100 mg/semana, con buena evolución.

Al 10.º mes de tratamiento MB presenta nuevo brote reaccional generalizado, por lo que se continua con la TALIDOMIDA y prednisona 20 mg/día. Se agregan hierro y ácido fólico según parámetros laboratoriales.

Al 11.º mes de tratamiento MB se retira la TALIDOMIDA y continúa con prednisona 20 mg/día con buena evolución, por lo que se va disminuyendo gradualmente la dosis del corticoide.

Al 12.º mes de tratamiento MB se encuentra sin lesiones en piel (Fig. 4), sin reacción y trae una baciloscopia negativa. Se suspende el tratamiento antibacteriano y antiinflamatorio.

## DISCUSIÓN

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% 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% de los casos.

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



## CONCLUSIÓN

Se presenta el caso por la baja prevalencia de Eritema Nodoso Leproso en niños, la aparatosidad de las lesiones y la escasa frecuencia de esta variante de Lepra en pacientes pediátricos, además del complicado manejo terapéutico.



**Figura 1. Clínica. Lesiones iniciales.** *Placas eritematedematosas de centro claro, infiltradas, bordes irregulares, límites netos, bien delimitadas, en cara. Infiltración de lóbulos de las orejas.*



**Figura 2. Clínica. Lesiones iniciales.** *Placas eritematedematosas infiltradas en miembros superiores.*

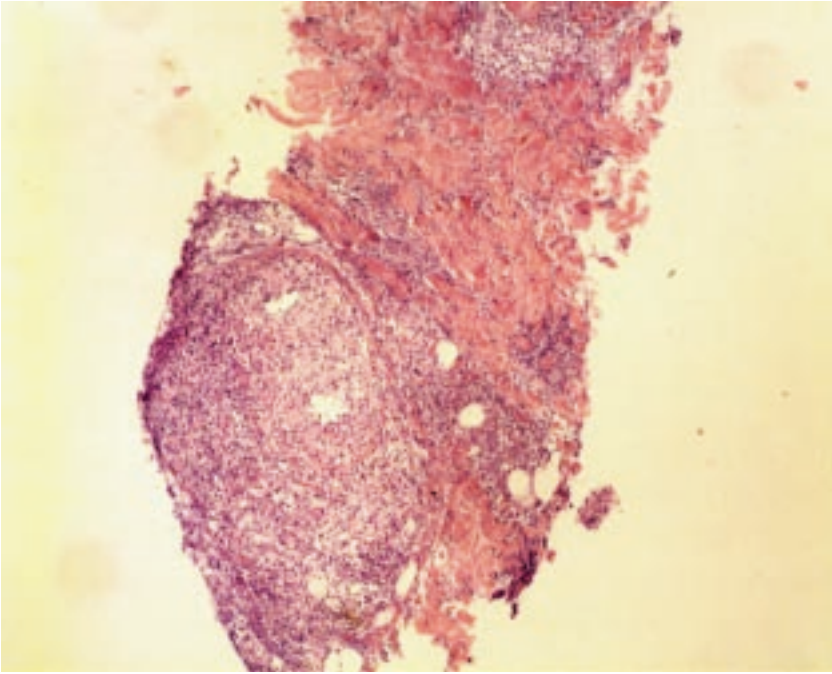


**Figura 3. Clínica. Evolución a los 3 meses.**

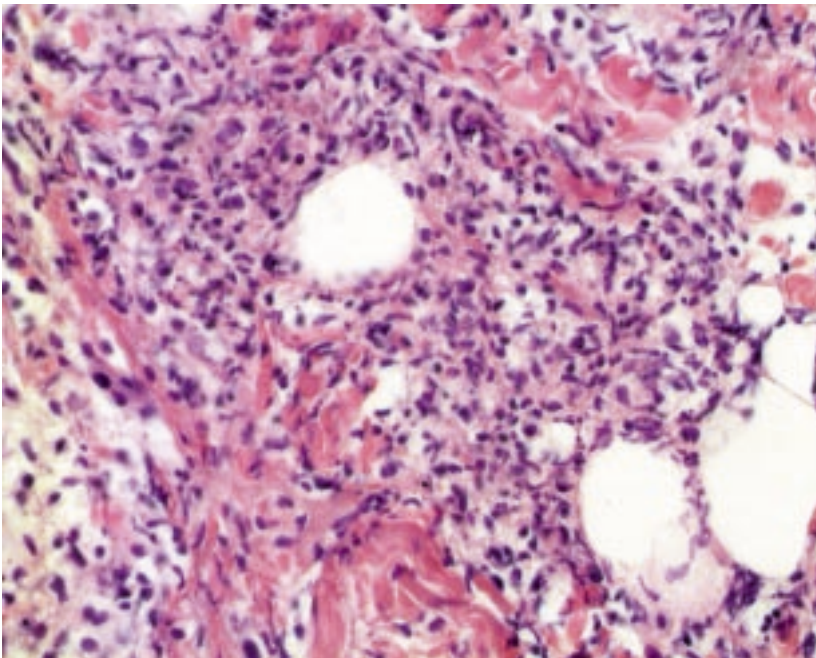
*Buena evolución de las lesiones en piel con disminución del eritema. Persistencia de leve edema e infiltración.*



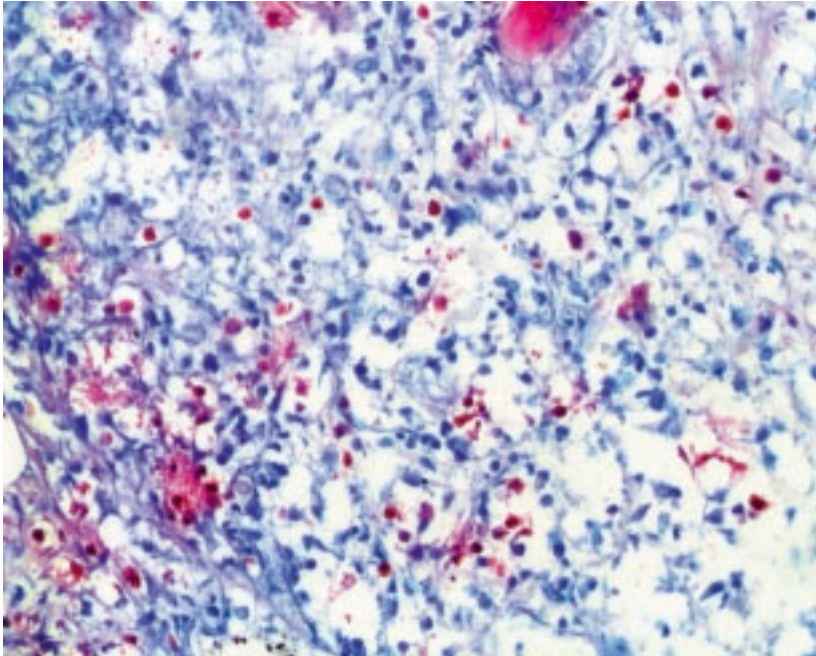
**Figura 4. Clínica. Evolución a los 12 meses. Paciente sin lesiones en piel.**



**Figura 5. Histopatología.** *Infiltrado inflamatorio pandérmico perianexial y perivascular de histiocitos espumosos (HE 4x).*



**Figura 6. Histopatología.** *Infiltrado inflamatorio agudo sobreimpuesto al crónico (HE 40x).*



**Figura 7. Histopatología.** BAAR 3+ (*bacilos fragmentados*) (ZN 40x).

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fakhouri R, Soto M, Manini M, Margarido L. Lepra nodular en la infancia y lepra tuberculoide. Un estudio comparativo morfológico, inmunopatológico y estudio cuantitativo de la reacción tisular. *Int. J. Lepr.* 2003; 71(3): 218-226.
2. Sehgal VN and Joginder. Leprosy in children: correlation of clinical, histopathological, bacteriological and immunological parameters. *Lepr Rev.* 1989; 60(3): 202-205.
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(3): 248-253.
4. Cabrera H, Gatti F. *Dermatología de Gatti-Cardama*. 12ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2003. p. 153-180.
5. Gómez JL. 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 en el Hospital Mennonita Km. 81. *Pediatría*, 2006; 33: formato electrónico.

## ¿LEPRA O MORFEA?

Gerzaín Rodríguez Toro,\* Viviana Arias Pedroza\*\* y Jaime Pérez Riquett\*\*\*

### RESUMEN

Estudiamos un niño de tres años de edad con una placa dorsal que había comenzado dos años antes como un nódulo discreto, que se interpretó como un tumor benigno. La lesión aumentó de tamaño en los últimos seis meses y se convirtió en una placa firme, infiltrada, dolorosa a la presión profunda. Se interpretó clínicamente como morfea. La biopsia de piel, de 10 x 4 x 3 mm, mostró esclerosis dérmica e inflamación linfocitocitaria importante sin granulomas, más notoria en el límite dermohipodérmico, con notorio infiltrado perineural, de difícil diferenciación con lepra indeterminada o dimorfa lepromatosa. Los cortes seriados, la correlación clínico patológica, la ausencia de daño neural notorio en los nervios situados en el centro de la inflamación, la negatividad del Ziehl-Neelsen y la esclerosis dérmica permitieron concluir que el niño tenía morfea. Esta entidad es un diagnóstico diferencial importante clínico de lepra tuberculoide e histológico, de lepra indeterminada. Una biopsia amplia (10 x 5 x 7 mm), con hipodermis, facilita establecer la diferencia por la presencia de esclerosis, propia de la morfea y no de la lepra, por la ausencia de daño intra y perineural en la morfea, en los filetes nerviosos situados dentro del proceso inflamatorio, daño que es muy notorio en la lepra.

**Palabras clave:** Lepra, lepra indeterminada, lepra tuberculoide, morfea, diagnóstico diferencial de la lepra

### CASO CLÍNICO

Niño de tres años de edad. Desde hace dos años comenzó a presentar una lesión eritematosa en la parte media e inferior de la espalda, que ha aumentado de tamaño en los últimos seis meses y actualmente es una placa firme, infiltrada, eritematosa, discretamente dolorosa a la palpación profunda (Figura 1). Inicialmente era una masa blanda con una periferia hipercrómica que se interpretó como un tumor benigno, por lo cual se practicaron ecografía de tejidos blandos

\* *Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Chía, Cundinamarca, Colombia.*

\*\* *Profesora de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia*

\*\*\* *Médico Patólogo, Patólogos Asociados del Magdalena, Santa Marta, Colombia.*

Correspondencia: Gerzaín Rodríguez: gerzain\_rodriguez@yahoo.com

de la región lumbar, radiografía y tomografía de la columna dorsolumbar, que fueron normales. El paciente se remitió a dermatología en donde se sospechó esclerodermia localizada o morfea. Se tomó una biopsia de la lesión de 10 x 4 x 3 mm. (Figura 1).

La biopsia muestra epidermis de grosor normal y dermis densa, con esclerosis media y profunda (Figuras 2-5). Los haces colágenos profundos son gruesos y están separados por linfocitos intersticiales dispersos. Llama la atención la presencia de importantes infiltrados dérmicos profundos, así como en el límite dermo-hipodérmico, donde forman una ancha banda que penetra a la escasa hipodermis presente, constituidos por linfocitos, histiocitos claros, vacuolados y pocos plasmocitos. Algunos conglomerados de linfocitos insinúan la formación de nódulos linfoides. No se ven eosinófilos y no hay granulomas. Los infiltrados inflamatorios rodean los vasos y algunos anexos sudoríparos, que muestran atrofia y están rodeados por poca grasa. También rodean algunos filetes nerviosos, que no presentan engrosamiento perineural y no están claramente penetrados por células inflamatorias, aunque estén en el centro de la inflamación (Figuras 2-5). La coloración de Ziehl-Neelsen (ZN) no demostró bacilos. Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de morfea.

## COMENTARIO

El dermatólogo inglés Erasmus Wilson introdujo el término de morfea en la literatura médica a mediados del siglo XIX, entidad que interpretó como una forma de lepra<sup>1</sup>. Es una forma de esclerodermia localizada que se puede extender al músculo y hueso subyacentes, rara en los niños preescolares como el caso demostrado. Se presenta con una o varias placas que son eritematosas, eritematohipocrómicas o hiperpigmentadas con un anillo periférico violáceo característico, que no estaba presente en nuestro paciente. También ocurre en formas lineares, en gotas, en golpe de sable y generalizadas<sup>1</sup>. No es un diagnóstico difícil para el dermatólogo, pero como puede producir cierto entumecimiento local, e inclusive hipoestesia e hipohidrosis, constituye un diagnóstico clínico diferencial de la lepra, tanto de la tuberculoide<sup>2</sup>, como de la indeterminada<sup>3</sup>. Esta posibilidad la menciona el clínico cuando la lesión es hipocrómica y deprimida, pero no se debe olvidar que la lepra indeterminada se caracteriza por una o menos de cinco máculas y que, por definición, no presenta placas<sup>23</sup>.

Una manera de aclarar el diagnóstico es con la prueba de la histamina, que es negativa o incompleta en la lepra<sup>2,3</sup>. La termografía muestra que la piel con morfea es medio grado más caliente que la piel vecina<sup>1</sup>. Otra ayuda para establecer el diagnóstico es la biopsia de piel, en la cual también el patólogo encuentra dificultad para diferenciarla de la lepra indeterminada<sup>3</sup>, por la presencia de inflamación perineural (Figuras 4-7), como ocurrió en el presente caso, en el que además el paciente provenía de una región en donde la lepra infantil es más frecuente en Colombia<sup>4</sup>.

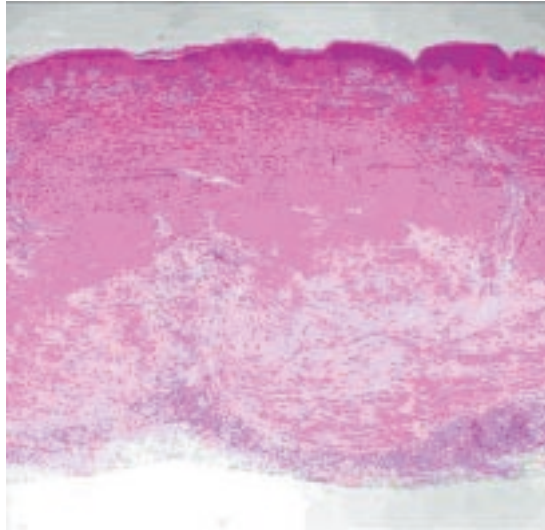
En las imágenes microscópicas demostradas se puede concluir que no hay signos de lepra y si de morfea porque:

1. Hay esclerosis notoria, que es propia de la morfea y no de la lepra.
2. Los infiltrados inflamatorios son notorios, excesivos para una lepra indeterminada y sin granulomas epitelioides para una lepra tuberculoide o dimorfa tuberculoide.
3. La presencia de histiocitos vacuolados también permitió sugerir la posibilidad de lepra dimorfa lepromatosa, que se descartó por la negatividad del ZN, por la abundancia de linfocitos y por la ausencia de granulomas.
4. El predominio de linfocitos en la inflamación, con tendencia focal a formar nódulos linfoides, así como la presencia de plasmocitos, apoyan el diagnóstico de morfea.
5. Los nervios, aún aquellos situados en el centro de la inflamación, están bien preservados, hallazgo que descarta que la lesión tenga origen leproso.
6. La coloración de ZN negativa no es concluyente en los casos de lepra indeterminada o del polo tuberculoide, en los cuales se espera que sea negativa. Estas formas de lepra pueden tener ocasionalmente bacilos intraneurales, hallazgo que tiene valor absoluto como diagnóstico de lepra.

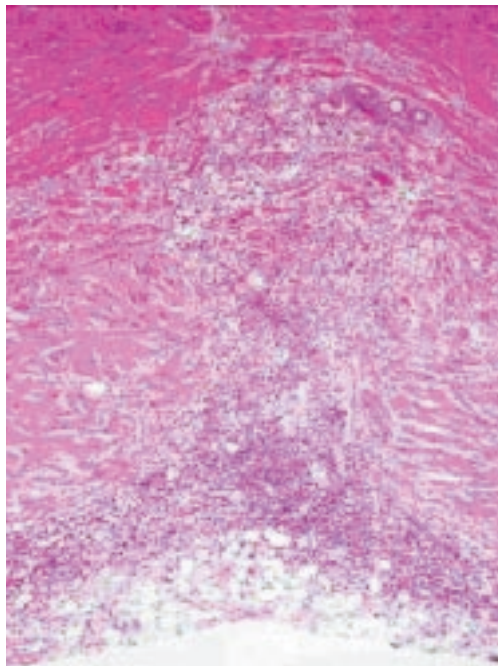
En conclusión, el niño de tres años de edad tenía una placa dorsal que se interpretó como tumor benigno o como morfea. La biopsia sugirió la posibilidad de lepra indeterminada o dimorfa lepromatosa por el compromiso inflamatorio perineural, pero la integridad de los nervios, que no están permeados por linfocitos, así como la esclerosis, indican que el paciente tiene morfea. Es necesario enfatizar que la biopsia debe ser profunda, con hipodermis, idealmente de 10 mm de longitud, 5 mm de anchura y 7 mm de profundidad<sup>3</sup>, lo cual nos permite estudiar los nervios del límite dermohipodérmico, los que revelan con más claridad las lesiones típicas de la lepra<sup>3</sup>. Es conveniente practicar cortes seriados para demostrar varios filetes nerviosos intactos dentro de la lesión, hecho que se puede apreciar mejor con la ayuda de la inmunohistoquímica para la proteína S-100<sup>3</sup>. La visualización de filetes nerviosos normales por fuera de la reacción inflamatoria puede ocurrir también en la lepra y por lo tanto no tiene valor diagnóstico diferencial. La morfea es un diagnóstico diferencial importante de la lepra, tanto clínico como histopatológico.



**Figura 1.**  
*Placa eritematosa infiltrada  
 de la espalda.  
 La flecha indica la cicatriz  
 dejada por la biopsia.*

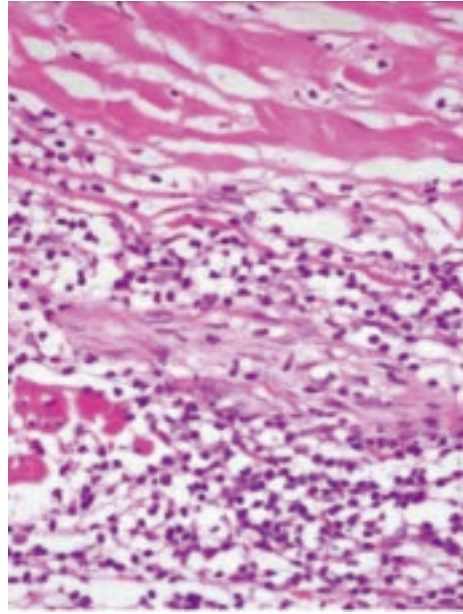
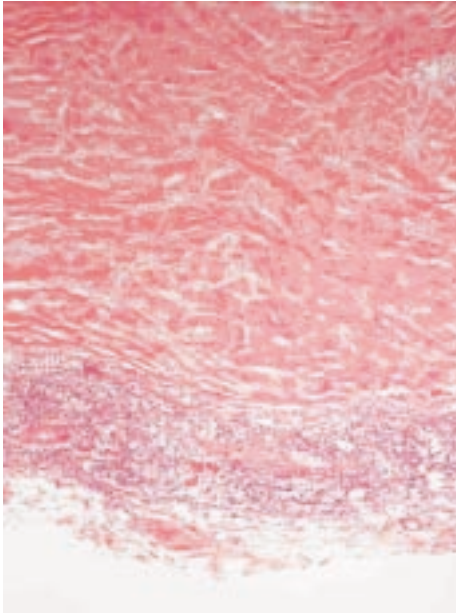


**Figura 2.** Imagen panorámica.  
*La epidermis es normal. La dermis presenta esclerosis y se aprecia una banda inflamatoria importante en el límite dermohipodérmico e infiltrado perianxial en la dermis media. HE, 2.5X.*

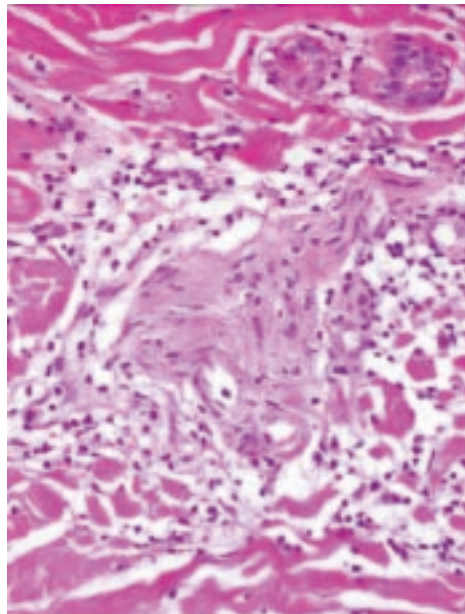


**Figura 3.** Mayor aumento de la lesión.  
*Se ve inflamación perianxial, atrofia sudorípara e inflamación dermohipodérmica. HE, 10X.*

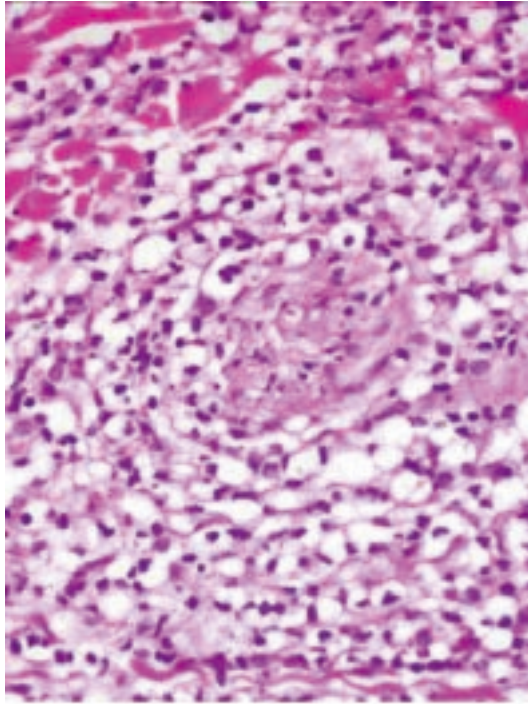




**Figuras 4 y 5.** Por debajo de la esclerosis dérmica y dentro del infiltrado inflamatorio del límite dermohipodérmico está incluido un filete nervioso que no muestra engrosamiento perineural rodeado por linfocitos que no penetran a su endonervio. Figura 4, HE 10X. Figura 5, HE 40X.



**Figura 6.** Filete nervioso normal situado en la dermis media, rodeada por linfocitos. HE 40X.



**Figura 7.** *Este filete nervioso, sin engrosamiento perineural, rodeado por linfocitos es de muy difícil diferenciación de lesión neural por lepra.*

*La mínima penetración de linfocitos al endonervio y el aspecto bien preservado de otros filetes nerviosos ayudan a descartar que se trate de lepra. HE 40X.*

## REFERENCIAS

1. Sampaio C, Visentin MT, Howell K, Woo P, Harper J. Morphea. In: Textbook of Pediatric Dermatology. Second edition. Edited by Harper J, Oranje A, Prose N. Malden, Mass. Blackwell Publishing, 2006; Chap 26.16, pp 2002-29.
2. Talhari S, Neves R, Oliveira ML, Coelho AR, Coelho AM, Oliveira G, Talhari A. Manifestações cutâneas e diagnóstico diferencial. En: Hanseníase. Cuarta edición. Sinesio Talhari, René Garrido Neves, Gerson Oliveira Penna y Maria Leide VBan-Del-Rey de Oliveira, editores. Manaus, Editorial Damásio Da Silva; 2006; Cap 2, pp 21-58.
3. Rodríguez G, Pinto R. La lepra. Imágenes y conceptos. Primera edición. Medellín. Editorial Universidad de Antioquia y Universidad de La Sabana. 2007.
4. Cortés SL, Rodríguez G. Leprosy in children: Association between clinical and pathological aspects. J Trop Ped. 2004; 50: 12-15.

# SEGUIMIENTO DURANTE 8-12 AÑOS DE PACIENTES DE LEPROSA MUY BACILÍFEROS TRATADOS CON MULTITERAPIA OMS

Kothapalle Vedantha Desikan\*, Peri Sundaresh\*\*, Ippili Tulasidas\*\*  
y Pemmaraju Venkata Ranganadha Rao\*\*

## RESUMEN

*Objetivos:* El seguimiento de pacientes de lepra muy bacilíferos durante un largo período después del alta de su tratamiento (RFT) y la detección de posibles recidivas.

*Resultados:* Se siguió a 600 pacientes con un índice bacteriológico de positividad 4+, 5+ o 6+ y que habían completado la multiterapia OMS y dados de alta. Se controló la regularidad de su tratamiento mediante visitas domiciliarias. Después de la RFT fueron revisados dos veces, una entre los 4-9 años y otra a los 7-12 años. Se examinaron 516 pacientes en la segunda revisión. Por criterios de la OMS, 5 pacientes habían recidivado, con un índice de recidivas del 0.103 por 100 personas/año. Esta baja recidiva podría atribuirse a la elevada adherencia al tratamiento.

*Conclusión:* Se puede conseguir mediante un MDT supervisado y buena adherencia al tratamiento un bajo índice de recidivas.

## SUMMARY

*Objective.* To follow up highly bacillated leprosy patients for a long period after release from treatment (RFT) and to look out for possibility of relapses.

*Results.* 660 patients with an initial bacterial positivity of 4 +, 5 + or 6 + who had undergone WHO multi-drug therapy and released from treatment, were followed up. The regularity of their treatment was kept high by close monitoring with home visits. They were reviewed twice, once 4 to 9 years after RFT and again 7 to 12 years after RFT. 516 patients were available in the second review. As per WHO definition, 5 patients were found to have relapsed, giving a relapse rate of 0.103 per 100 person years. This low relapse rate could be due to high regularity of treatment.

*Conclusion.* With well supervised MDT and high regularity of treatment and proper consumption of drugs, relapse rate is very low.

\* Gandhi Memorial Leprosy Foundation, Wardha 442 001, India

\*\* LEPRO-SOCIETY, Krishnapuri Colony, West Marredpally, Secunderabad 500 026, India.

Correspondencia a: Dr K. V. Desikan, Gandhi Memorial Leprosy Foundation, Wardha 442 001, India (Tel: + 91 7152 242627; Fax: +91 7152 232602; e-mail: gmlfwar\_wda@sancharnet.in)

**Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2008; 79(3): 303-310.**

## INTRODUCCIÓN

La multiterapia (MDT) con rifampicina, clofazimina y dapsona ha resultado muy efectiva para el tratamiento de la lepra. La pauta recomendada por la OMS es aceptada por todos y con muy buenos resultados, incluso después del tratamiento de duración corta ya determinada (FDT). Sin embargo, hay que seguir los casos tratados durante años para la detección de posibles recidivas. El primer informe sobre un estudio de estas características se publicó en 1995 por Jamet, Ji *et al.*<sup>1</sup> que controlaron a 35 pacientes muy bacilíferos. Detectaron un índice de recidivas del 2.9% después de dos años y medio y del 20% a los cinco años. Concluyeron que las recidivas eran detectables mediante un período largo de seguimiento. La OMS añade que “la mayoría de recidivas se presentan mucho tiempo después de haber administrado el tratamiento farmacológico”<sup>2</sup>. El objetivo de este estudio es seguir y evaluar a un grupo de pacientes muy bacilíferos que completaron su tratamiento (RFT), en un país distinto y con diferentes grupos raciales.

## POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MÉTODOS

Los individuos incluidos en el estudio procedían de dos unidades para el control de la lepra del estado de Orissa en India. Una unidad comprendía el distrito de Koraput y el otro el distrito de Bolangir. La mayoría de pacientes procedían de zonas rurales y fueron tratados mediante clínicas móviles. Las unidades de control llevaron a cabo una evaluación de asistencia a la clínica y adherencia al tratamiento mediante visitas domiciliarias. Todos los pacientes recibieron MDT. La pauta OMS anterior consistía en tratar a los pacientes durante un período mínimo de dos años o hasta su negativización bacteriológica, período todavía más largo<sup>3</sup>. Se cambió la pauta en 1993 a FDT de 2 años y en 1997 se acortó todavía más a 1 año<sup>4,5</sup>.

Se suministró a todos los pacientes las presentaciones estándar tipo blister en la clínica para un período de 4 semanas cada visita.

La regularidad de su asistencia a la clínica se evaluó mediante el Índice de Regularidad del Tratamiento (RTI) calculado mediante la siguiente fórmula:

$$RTI = \frac{N.^{\circ} \text{ de meses en tratamiento} - N.^{\circ} \text{ de blisters consumidos}}{N.^{\circ} \text{ de blisters consumidos}}$$

En el momento de ser registrados se llevó a cabo un frotis cutáneo, a intervalos anuales y en el momento de FRI. A la mayoría de pacientes se les examinó clínica y bacteriológicamente a intervalos anuales, después del RFI durante un período de seguimiento de hasta 5 años.

Para este estudio se seleccionaron los pacientes con un frotis inicial de 4+, 5+ o 6+ (se anotó el valor más elevado de los tres o más frotis y no el índice bacteriológico). Hubo dos revisiones, la primera en el 2002, 4 años o más después de RFT. La segunda durante 2006. Los pacientes fueron localizados en sus domicilios

y examinados por personal paramédico entrenado. Se obtuvieron frotis de un lóbulo y al menos dos puntos potencialmente sospechosos. Las muestras teñidas por el método Zielh-Neelsen fueron examinadas por técnicos experimentados.

Se registraron todos los detalles relevantes de los pacientes en los historiales de cada caso y de las revisiones en un pro forma. La información se registró en un Access Data Base y fueron analizados mediante el Epil Info Statistical Software de CDC.

## OBSERVACIONES Y RESULTADOS

### CASOS DISPONIBLES CON LARGOS PERÍODOS DE SEGUIMIENTO

Se registraron en las 2 unidades de control entre 1990 y 1996 un total de 28112 casos y 6897 casos MB; 710 casos presentaron una bacteriología inicial de 4+, 5+ o 6+. De ellos 660 pudieron ser revisados, divididos en 495 varones y 165 hembras.

En la tabla 1 se presenta la clasificación Ridley-Jopling de estos pacientes y sus hallazgos bacteriológicos.

**Tabla 1.** *Tipo de lepra y mayor positividad en 660 casos seleccionados.*

Tipo	Mayor positividad			Total
	4+	5+	6+	
BB	12	2	0	14
BL	177	41	11	229
LL	223	144	50	417
<b>TOTAL</b>	<b>412</b>	<b>187</b>	<b>61</b>	<b>660</b>

### PERÍODO DE TRATAMIENTO

La duración del tratamiento se presenta en la Tabla 2. El período de tratamiento fue variable debido a los cambios en la pauta farmacológica. La mayoría de estos pacientes fueron tratados entre 25-48 meses.

**Tabla 2.** *Duración del tratamiento (desde registro hasta fecha RFT).*

Período (meses)	Número	Porcentaje
≤18	40	6.1
19-24	113	17.1
25-36	322	48.8
37-48	159	24.0
49-60	23	3.5
61+	3	0.5
<b>TOTAL</b>	<b>660</b>	<b>100.0</b>

## ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

La asistencia de los pacientes a las clínicas fue muy elevada de acuerdo con la información obtenida durante las visitas domiciliarias por el personal paramédico. La Tabla 3 indica la adherencia al tratamiento.

**Tabla 3.** *Adherencia al tratamiento.*

Índice de regularidad	Número	%	Cum %
≤0.0000	390	59.0	59.0
0.0001 – 0.1	136	20.6	79.7
0.1001 – 0.2	79	12.0	91.7
0.2001 – 0.3	23	3.5	95.2
0.3001 – 0.4	16	2.4	97.6
0.4001 – 0.5	4	0.6	98.2
0.5001 – 0.6	3	0.5	98.6
0.6001 – 0.7	4	0.6	99.2
0.7001 – 0.8	4	0.6	99.8
0.8000+	1	0.2	100.0
Total	660	100	

Un RTI de 0 indica una asistencia del 100% conseguida por 390 pacientes. Se observó que el 91.7% de los pacientes presentaron un RTI menor de 0.2. Se acepta que si el paciente toma la medicación de 24 meses en 36 meses ha cumplido satisfactoriamente con el tratamiento, y que da un RTI de 0.5. Se observa que el 98.2 de los pacientes presentaron un RTI menor de 0.5

## BACTERIOLOGÍA EN EL MOMENTO DE INICIAR RFT

Los hallazgos bacteriológicos en el momento de RFT se describen en la Tabla 4.

**Tabla 4.** *Bacteriología al completar RFT.*

Bacteriología	Número	Grupo	
		Número	%
Negativo	299	299	45.3
1+	183		
2+	135	342	51.8
3+	24		
4+	15		
5+	3	19	2.9
6+	1		
Total	660	660	100

Había 299 pacientes negativos en el momento de RFT y los restantes presentaron distintos grados de positividad. El protocolo seguido en las unidades era que los pacientes que habían cumplido su tratamiento eran oficialmente designados como RFT, como exige el gobierno. Sin embargo, para los más bacilíferos se continuó con el tratamiento hasta que el IB fue de 3+ o menor; 342 pacientes presentaron positividad de 3+ o menor al finalizar el tratamiento.

## RESULTADOS DE LAS DOS REVISIONES

Del cohorte de 660 pacientes examinados en 2002, había 516 disponibles para el segundo examen en 2006. Ninguno de los pacientes examinados en la primera revisión reveló evidencia clínica de enfermedad activa. Sin embargo, en un paciente durante la segunda revisión se detectaron cambios de actividad. Bacteriológicamente, 27 pacientes presentaron positividad en la primera revisión y 12 en la segunda. La Tabla 5 presenta los detalles.

**Tabla 5.** Positividad bacteriológica en las revisiones clínicas.

Positividad	6+	5+	4+	3+	2+	1+	Positivos totales	Negativos	Total
I revisión	0	0	2	1	6	18	27	633	660
II revisión	1	0	2	3	4	2	12	504	516

25 de 660 pacientes en el primer examen clínico (3.8%) y 9 de 516 (1.7%) en el segundo presentaron una positividad de 3+ o menor.

## ESTATUS BACTERIOLÓGICO DE 516 CASOS EN LOS DOS EXÁMENES

La Tabla 6 presenta la bacteriología del cohorte de 516 casos examinados en 2006 comparados con los hallazgos del primer examen.

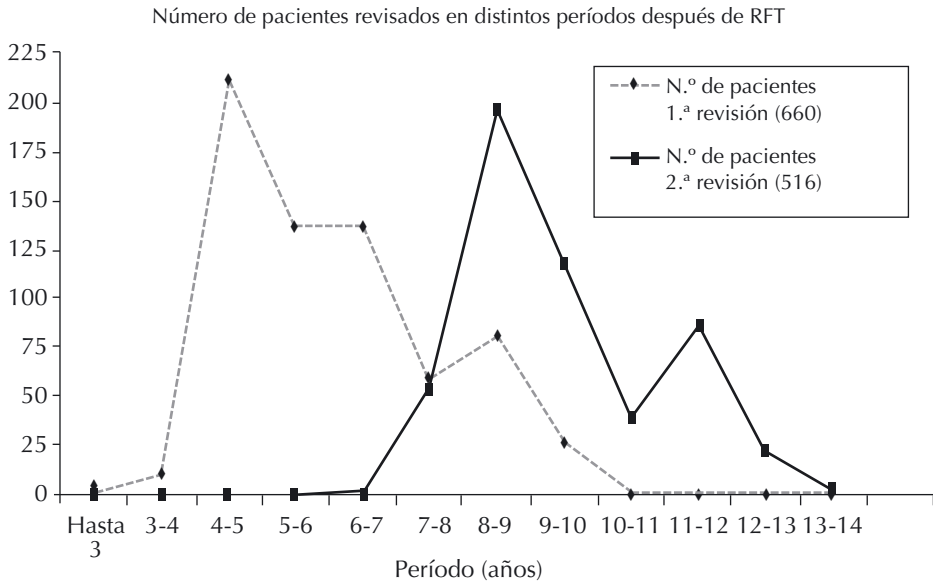
**Tabla 6.** Actividad bacteriológica de 516 casos en las dos revisiones clínicas.

Estado IB	2. <sup>a</sup> revisión		Total
	Negativo	Positivo	
1. <sup>a</sup> revisión	Negativo	481	492
	Positivo	23	24
	Total	504	516

De los 492 casos negativos en el primer examen, 11 (2.2%) eran positivos en el segundo. De los 24 casos positivos, 23 se negativizaron y uno seguía como positivo.

## PERÍODO DE SEGUIMIENTO PARA LOS EXAMINADOS

La Figura 1 ilustra el número de paciente revisados en distintos períodos después de RFT.



**Figura 1.** Número de pacientes revisados en distintos períodos después de RFT.

En el primer examen se examinaron un total de 483 pacientes (73%) entre 4-7 años y un total de 165 (23%) entre 7-10 años. En el segundo examen, el 95% de casos fueron examinados entre 7-10 años y 4.5% entre 12-13 años.

## ANÁLISIS DE CASOS POSITIVOS DURANTE EL SEGUNDO EXAMEN

En la Tabla 7 se describen los detalles de los 12 casos positivos detectados durante el último examen.

El tratamiento fue adecuado. Nueve de los pacientes habían tomado 22 o más de las dosis mensuales de la multiterapia. Dos tomaron 12 dosis y uno 16. La adherencia era elevada.

Al finalizar el período de tratamiento RFT, tres de los 12 pacientes eran bacteriológicamente negativos, 6 presentaban positividad de 1+, dos de 2+ y uno no estaba disponible. Al comparar estos resultados con los de 2006, unos casos disminuyeron un grado, 5 incrementaron un grado y 5 presentaron un incremento de 2 o más. Estos últimos 5 casos se podían considerar recidivas de acuerdo a la definición OMS<sup>2</sup>. Clínicamente, sólo un paciente presentó evidencia de actividad. Este paciente (DG589) era 4+ en el momento de su registro, y 1+ a RFT. Durante 3 años consecutivos después de RFT, fue negativo en el examen anual durante el control. También resultó negativo en el primer examen en 2002; 4 años después el resultado del frotis en 3 pacientes fue de: 5+, 5+ y 6+.



**Tabla 7.** Análisis de casos, positividad del frotis en el momento de la revisión.

N.º de casos	TR805	RP832	DG589	KR565	LP304	BM74	RP185	UD519	DP404	BP669	DP705	BP547
Tipo	BL	BL	LL	BL	LL	BL	LL	LL	LL	BL	BL	LL
Frotis al registro	5+	6+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	5+	4+	4+	4+
Frotis al RFT	1+	1+	1+	NA	Neg	2+	1+	Neg	2+	1+	Neg	1+
Frotis el 2002	Neg	Neg	Neg	3+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Frotis el 2006	3+	4+	6+	4+	1+	3+	2+	3+	1+	2+	2+	2+
Regularidad del tratamiento	21/24	22/22	32/34	12/16	36/36	25/34	34/36	24/24	24/25	16/16	12/12	26/26
Meses RFT hasta mitad 2006	103	102	123	108	135	142	144	103	120	102	103	111

## DISCUSIÓN

La pauta del tratamiento para la lepra mediante MDT ha sido modificada varias veces con reducción del tratamiento. Aunque la reducción del período del tratamiento es muy conveniente, uno tiene que ser cauto con las recidivas o enfermedad de tipo emergente. Se sabe que el *M. leprae* persiste en los casos tratados en pequeñas cantidades durante un largo período de tratamiento sin producir síntomas. Dichos persistentes fueron detectados anteriormente con la monoterapia con dapsona<sup>6,7</sup>. Incluso, con la multiterapia, el grupo de trabajo THELEP<sup>8</sup> en un estudio muy documentado detectó bacilos en el 7.3% de los casos tratados. Gupta *et al.*<sup>9</sup> ha detectado bacilos variables hasta 3 años después de MDT. Shetty *et al.*<sup>10</sup> han demostrado la presencia de bacilos viables en nervios de casos MB. Estos estudios indican que un seguimiento prolongado de los casos curados es necesario y con ese objetivo se inició este estudio.

Se seleccionaron 660 pacientes con una carga bacteriológica de 4+, 5+ o 6+ ya que los pacientes que iniciaron el tratamiento con una elevada carga bacteriológica son más propensos a presentar recidivas después de completar el tratamiento<sup>2</sup>. Presentaron un período de tratamiento variable entre 19 a 48 meses en la mayoría de los casos. Fueron examinados dos veces, una vez 4 a 9 años después de RFT y a los 7-13 años después de RFT. Se detectaron 27 casos bacteriológicamente positivos después del primer examen y 12 en el segundo. La presencia en pequeñas cantidades de bacilos no indica recidivas ya que pueden ser presentados y ser eliminados con el peso del tiempo.

La definición de recidiva de la OMS es que en un caso MB, la recidiva es reconocida por la "evidencia de que en un frotis cutáneo el incremento es de dos o más unidades"<sup>2</sup>. El incremento de la positividad debe tomarse sobre un hallazgo de frotis cutáneo en el momento de terminar el tratamiento cuando el paciente ha sido dado de alta. Se encontró un incremento similar en 5 casos en 4875 personas/año, lo que proporcionó un índice de recidivas de 0.103/100 personas/año.

Algunos autores han informado de recidivas con tratamiento MDT recomendado por la OMS. Giridhar *et al.*<sup>11</sup> han encontrado en 301 pacientes tratados con MDT hasta negatividad, había 12 recidivas en 1.085 personas/año o 1.1 por 100 personas/año. Por otro lado han encontrado que los pacientes en FDT revelaron un índice de recidivas de 2.04/100 personas/año. El Grupo de Estudio para la Quimioterapia Marchoux<sup>12</sup> evaluó 12 pautas con rifampicina incluyendo la OMS/MDT. Había 68 casos de recidivas (17.7%) durante un seguimiento de 5 años que significa un 3.4/100 personas/año.

Nuestro estudio es distinto de los anteriores ya que hemos seleccionado un gran número de pacientes muy bacilíferos mientras que los otros autores seleccionaron casos con diversos grados de positividad. Hemos hecho un seguimiento mucho más largo y el índice de recidivas de nuestros pacientes es muy bajo. Esto puede quizás atribuirse a que todos nuestros pacientes proceden de un año de control donde el tratamiento está controlado mediante visitas domiciliarias. Como revela el Índice de Regularidad, la adherencia a las clínicas fue muy elevada.

Se puede deducir de nuestro estudio que en una MDT supervisada con buena adherencia al tratamiento, las recidivas son menores.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. R. A. Bhuskade y al Sr. P. Sivaramakrishna la organización del primer examen clínico. También, agradecer la labor del personal paramédico que localizaron los casos tratados. También se agradece la labor de los técnicos de laboratorio Gomal Rao, Baba Zinde y Saroj Swain. El trabajo forma parte de las operaciones de campo de la Sociedad LEPRO, India.

## REFERENCIAS

1. Jamet P, Baohang JI, Marchoux Chemotherapy Study Group. Relapse after long term follow up of multi bacillary patients treated with WHO multi drug regimen. *Int J Lepr Other Mycobac Dis*, 1995; 63: 195.
2. WHO Global Strategy for further reducing leprosy burden and sustaining leprosy control activities. (2006–2007). Operational Guideline, WHO, 2006.
3. WHO Chemotherapy of Leprosy for Control Programmes, Technical Report Series 675, 1982, pp. 230.
4. DGHS, Govt. of India. NLEP Guidelines for MDT in endemic districts, 1993. Ministry of Health and Family Welfare, New Delhi. pp. 12.
5. DGHS, Govt. of India. Modified guidelines on MDT regimen to be followed under NLEP, 1997. Ministry of Health and Family Welfare, New Delhi. pp. 3.
6. Ramu G, Desikan KV. A study of scrotal biopsies in subsided cases of leprosy. *Lepr Ind*, 1979; 51: 341.
7. Desikan KV, Job CK. A Review of postmortem findings in 37 cases of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobac Dis*, 1967; 36: 32.
8. THELEP Scientific working group. Persiting *M. leprae* among THELEP trial patients in Bomako and Chingleput. *Lepr Rev*, 1987; 58: 325.
9. Gupta VD, Katoch K, Singh HB *et al.* Persiter studies in leprosy patients after MDT. *Int J Lepr Other Mycobac Dis*, 2005; 73: 100.
10. Shetty VP, Suchitra K, Uplekar MW *et al.* Higher incidence of viable *M. leprae* within the nerve as compared to skin among multibacillary leprosy patients released from multi drug therapy. *Lep Rev*, 1997; 68: 131.
11. Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A. Relapse in multi-bacillary leprosy patients – effect of length of therapy. *Lep Rev*, 2000; 71: 144.
12. Marchoux Chemotherapy Study Group. Relapse in MB leprosy patients after stopping treatment with Refampin containing combined regimens. *Int J Lepr Other Mycobac Dis*, 1992; 60: 525.



# COMPARACIÓN DE LA TÉCNICA SEROLÓGICA ML FLOW Y FROTIS CUTÁNEOS PARA EVALUAR LA CARGA BACTERIANA EN PACIENTES NUEVOS DIAGNOSTICADOS DE LEPROSIS

Sandra Lyon\*, \*\*, Ana Claudia Lyon\*, \*\*, Rozana Castorina da Silva\*, \*\*, Maria Aparecida de Faria Grossi\*\*, \*\*\*, Silvia Helena Lyon\*, Samira Bühner-Sékula\*\*\*\*, # y Manoel O. C. Rocha\*\*

## RESUMEN

*Introducción:* La técnica ML Flow es un ensayo inmunocromatográfico que detecta anticuerpos de tipo IgM glicolípido fenólico-I (PGL-1) *M. leprae* específico. Además de los frotis cutáneos teñidos mediante Ziehl-Neelsen puede ser útil en la clasificación de los pacientes de lepra para administrar el correspondiente tratamiento farmacológico.

*Objetivo:* Este estudio revisa la relación entre los niveles de anticuerpos detectables mediante la técnica serológica semi-cuantitativa ML Flow y la carga bacteriana cuantificada mediante frotis cutáneo.

*Pacientes y métodos:* Se obtuvieron frotis cutáneos de 135 pacientes nuevos diagnosticados de lepra en un servicio dermatológico de referencia en Brasil (registrados como índice bacteriológico – IB) y un resultado con el ML Flow (registrado cuantitativa y semi-cuantitativamente) en el momento de ser admitidos al estudio. Se calcularon la regresión logística y concordancia (índice kappa).

*Resultados:* Los frotis cutáneos resultaron positivos en el 35.9% de los pacientes y el 57% de los pacientes eran seropositivos para el PGL-1. De entre los seropositivos, el 41.6% presentaban 5 o menos de 5 lesiones y el 65.8% presen-

\* Sanitary Dermatology Service, Hospital Eduardo de Menezes, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Belo Horizonte, Brazil.

\*\* Graduate Programme in Health Sciences, Infectology and Tropical Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.

\*\*\* Technical Coordination in Leprosy of Minas Gerais Health State Ministry.

\*\*\*\* KIT (Royal Tropical Institute) Biomedical Research, Amsterdam, The Netherlands.

Correspondencia a: Sandra Lyon, Avenida do Contorno, 4852, Sala 601, Bairro Funcionários CEP 30110-100, Belo Horizonte, MG, Brazil (Tel/Fax: + 55 21 31 3227 0092; e-mail: sandralyon@ig.com.br)

# Dirección actual: Tropical Pathology and Public Health Institute, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

**Este trabajo es una reproducción de *Lepr Rev.* 2008; 79(2): 162-170.**

taba la implicación de más de un nervio periférico. Los frotis resultaron positivos en sólo tres casos seronegativos (5.6%) y negativos en el 41.9% de pacientes seropositivos. Los pacientes con un IB+4 presentaban un OR de 3.3 de ser seropositivos en comparación con los de IB más bajo.

*Conclusiones:* Hay una correlación entre el test serológico y los frotis cutáneos. Por tanto, un test ML Flow puede resultar útil para la clasificación clínica de la lepra, además de los frotis cutáneos que requieren una infraestructura de laboratorio y personal con experiencia.

## SUMMARY

*Introduction.* The ML Flow test is an immunochromatographic assay that detects IgM antibodies against *M. leprae*-specific anti-phenolic glycolipid I (PGL-I). In addition to slit skin smears stained by the Ziehl-Neelsen technique, it can be helpful in the operational classification of leprosy patients for treatment purposes.

*Objective.* This work studied the relationship between antibody levels as detected by semi-quantitative ML Flow serologic test and bacterial load as quantified by slit skin smear.

*Patients and methods.* 135 patients with newly detected leprosy at the reference service in Sanitary Dermatology in Brazil had slit skin smears (registered as bacillary index – BI) and an ML Flow test (registered qualitatively and semi-quantitatively) performed at admission. A logistic regression and agreement measures (kappa index) were calculated.

*Results.* Slit skin smears were positive in 35.9% of patients and 57% of patients were seropositive for PGL-1 antibodies. Among the seropositive patients, 41.6% had five or fewer skin lesions, and 65.8% had more than one peripheral nerve involved. Slit skin smears were positive in only three seronegative patients (5.6%), and negative in 41.9% of seropositive patients. Patients with a BI of 4 $\beta$  had an OR of 3.3 for being seropositive in comparison to those with a low BI.

*Conclusions.* There is a correlation between serologic test and slit skin smear results. Therefore, an ML Flow test may become a useful tool in the clinical classification of leprosy, besides slit skin smears, which require a proper laboratory infrastructure and experienced personnel.

## INTRODUCCIÓN

La clasificación de los pacientes de lepra es importante para administrar el tratamiento farmacológico apropiado. La clasificación operativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) está basada en el número de lesiones cutáneas:<sup>1</sup> los pacientes paucibacilares (PB) presentan como máximo cinco lesiones y los multibacilares más de cinco lesiones. Cualquier caso con bacilos detectables, se considera multibacilar.

El frotis cutáneo es actualmente el examen complementario más importante para la lepra, porque la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes puede con-

firmar el diagnóstico de lepra y la clasificación MB. Sin embargo, exige un laboratorio con la infraestructura adecuada y personal experimentado que no siempre está disponible en un centro de salud primaria y además es un procedimiento que requiere experiencia.

El test ML Flow es un ensayo inmunocromatográfico que detecta anticuerpos IgM *M. leprae*-glicolípido fenólicos I (PGL-I) específicos. Es una técnica sencilla y puede utilizarse en centros de salud primaria ya que no requiere ningún equipamiento específico.<sup>2</sup>

Para una clasificación operativa de la lepra, la combinación de criterios clínicos y de laboratorio puede resultar muy útil. En este contexto, la técnica ML Flow podría ayudar, ya que es una alternativa al frotis cutáneo y un procedimiento más sencillo.<sup>2</sup>

Este trabajo revela la relación entre niveles de anticuerpos detectados por serología ML Flow y carga bacteriana cuantificada para determinar el índice bacteriológico (IB) de los frotis cutáneos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Este trabajo forma parte del estudio realizado para evaluar la utilidad del ML Flow como técnica serológica adicional para clasificar nuevos pacientes de lepra para prescribir el tratamiento farmacológico adecuado.<sup>2</sup> El Servicio Sanitario Dermatológico del Hospital Eduardo de Menezes, Minas Gerais, Brasil fue el único centro que analizó las muestras ML Flow de forma semi-cuantitativa.

### **PACIENTES**

El grupo de estudio estaba compuesto por 135 pacientes nuevos de lepra que acudieron al servicio de referencia de Dermatología Sanitaria en la ciudad de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil desde noviembre de 2002 a marzo de 2004. Fueron admitidos todos los pacientes nuevos que accedieron a participar y firmar los impresos de consentimiento.

### **CLASIFICACIÓN**

La clasificación en el campo se basa en el número de lesiones cutáneas del paciente (pacientes con 6 o más lesiones son MB) y el número de nervios implicados (los pacientes con dos o más nervios afectados mediante la palpación neural son MB, sin tener en cuenta su número de lesiones) en combinación con el índice bacteriológico. Todos los pacientes con frotis cutáneos positivos se clasifican como MB, sin tener en cuenta su número de lesiones cutáneas o nervios afectados. El grado de discapacidad se determinó de acuerdo a la evaluación neurológica de los ojos, manos y pies: grado 0 significa ninguna discapacidad, grado 1 significa sensibilidad disminuida en una o más zonas corporales examinadas y nivel 2 significa deformidad en una o más de las zonas corporales.

## EXAMEN DE LABORATORIO

### *Frotis cutáneo*

Se examinaron frotis cutáneos tomados en cuatro puntos: dos de los lóbulos de las orejas, uno de un codo y otro de una lesión cutánea. Cuando tomar un frotis cutáneo de una lesión era inviable se procedía a tomar muestras del otro codo. Se tiñeron las muestras mediante la técnica de Zielh-Neelsen (ZN) para la detección de BAAR. En cada muestra se examinaron 100 campos mediante la técnica de inmersión en aceite y se calculó la carga bacteriana mediante el IB conforme a la escala logarítmica de Ridley-Jopling (de 0 a 6).<sup>3</sup>

### *Serología*

La técnica ML Flow se evaluó como se describió en anteriores trabajos<sup>2</sup> y se registraron los resultados tanto cuantitativamente (positivo o negativo) y semi-cuantitativo como 0 (seronegativo), 1+, 2+, 3+ o 4+ de acuerdo con la intensidad de color de la banda con antígeno.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Este estudio es descriptivo y de tipo exploratorio y asocia seis variables (sexo, edad, número de lesiones, número de nervios periféricos comprometidos, grado de discapacidad en el momento del diagnóstico y clasificación en el campo) con los frotis cutáneos y los test ML Flow. Para investigar la asociación entre estas variables mediante la regresión logística (univariable, multivariable y ordinal): se emplean como cortes de significación estadística los niveles 0.1 y 0.05, respectivamente para el análisis univariable y multivariable. El análisis para la concordancia se lleva a cabo con el valor kappa entre los resultados de los tests serológicos y frotis cutáneos, y entre tests serológicos y clasificación OMS de los pacientes de lepra e interpretado de acuerdo a los criterios de Landis y Koch. Los valores  $P < 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

La edad de los pacientes del estudio variaba entre 5 a 78 años (edad media 44 años) y la mayoría de pacientes eran varones (60.7%). Los frotis cutáneos fueron positivos en el 35.9% de los pacientes y el 57% de pacientes resultaron seropositivos para los anticuerpos PGL-1. Mientras que el 43.7% presentaban 6 o más lesiones (clasificación OMS), la clasificación de campo incluía un 85.2% del grupo MB; el 49.6% de los pacientes no presentaban discapacidad, el 27.5% de grado 1 y el 22.9% de grado 2 (Tabla 1).



**Tabla 1.** Estadística descriptiva de la población de estudio

Variable	N	%
Sexo		
Hembra	53	39
Varón	82	61
Nivel de discapacidad		
Nivel 0	65	50
Nivel 1	36	27
Nivel 2	30	23
Frotis cutáneo		
Negativo	82	64
Positivo	46	36
Resultados test ML Flow (cualitativo)		
Negativo	58	43
Positivo	77	57
Resultados test ML Flow (semi-cuantitativo)		
Negativo	58	43
Positivo 1+	17	13
Positivo 2+	14	10
Positivo 3+	9	7
Positivo 4+	27	27
Número de lesiones cutáneas (clasificación OMS)		
≤ 5 lesiones (PB)	76	56
≥ 6 lesiones (MB)	59	44
Número de nervios periféricos implicados		
≤ 1 nervio	52	39
≥ 1 nervio	81	61
Clasificación de campo		
Paucibacilar	20	15
Multibacilar	115	85

Se detectaron discapacidades en el 36.7% de los pacientes seronegativos y el 60.5% de seropositivos. Entre los seropositivos, el 41.6% presentaron 5 o menos lesiones y el 65.8% presentó más de un nervio periférico afectado, mientras que entre los seronegativos, el 42.1% presentó 6 o más lesiones y un 45.6% no presentaba afectación neural. Los frotis cutáneos resultaron positivos en sólo 3 pacientes seronegativos (5.6%) y negativos en el 41.9% de pacientes seropositivos (Tabla 2).

La concordancia entre la serología y los resultados de los frotis cutáneos era del 73.4% con un valor kappa de 0.49. De entre los casos con frotis cutáneos negativos, 37.8% (24.2% de todos los pacientes) resultaron seropositivos. Tres pacientes (6.5% de casos con frotis cutáneos positivos y 2.3% del total) eran seronegativos (Tabla 3); todos ellos presentaban  $IB < 2$ .

**Tabla 2.** Distribución de las variables estudiadas de acuerdo al resultado del test ML Flow.

Variable	ML Flow negativo		ML Flow positivo	
	N	%	N	%
Sexo				
Hembra	25	43	28	36
Varón	33	57	49	64
Nivel de discapacidad				
Nivel 0	35	64	30	39
Nivel 1	8	14	28	37
Nivel 2	12	22	18	24
Número de lesiones cutáneas				
≤ 5 lesiones (PB)	44	76	32	42
≥ 6 lesiones (MB)	14	24	45	58
Número de nervios periféricos comprometidos				
≤ 1 nervio	26	46	26	34
> 1 nervio	31	54	50	66
Frotis cutáneo				
Negativo	51	94	31	42
Positivo	3	6	43	58
Clasificación de campo				
Paucibacilar	20	35	0	0
Multibacilar	38	65	77	100

**Tabla 3.** Concordancia entre resultados ML Flow y resultados de frotis cutáneos

	Índice Bacteriológico (IB)							Total	
	0	0.1-1.0	1.1-2.0	2.1-3.0	3.1-4.0	4.1-5.0	5.1-6.0	N	%
ML Flow									
Negativo	52	3	–	–	–	–	–	55	43
POS 1+	15	–	1	–	–	–	–	16	12
POS 2+	8	–	1	–	1	–	–	10	8
POS 3+	4	–	2	–	2	1	1	10	8
POS 4+	4	1	3	5	16	6	2	37	29
Total	83	4	7	5	19	7	3	128	100

Concordancia = 73.4%; valor kappa = 0.49 (concordancia moderada).

La concordancia entre la serología y la clasificación OMS fue del 65.9% con un valor kappa de 0.33. De acuerdo con la clasificación OMS, 77 pacientes (57%) eran casos MB y el 4.6% de ellos fueron seronegativos. Entre los casos PB, el 24.1% fue seropositivo (Tabla 4).

**Tabla 4.** Concordancia entre el test ML Flow y la clasificación OMS

	Clasificación OMS					
	Paucibacilar		Multibacilar		Total	
	N	%	N	%	N	%
ML Flow						
Negativo	23	59	35	36	58	43
POS 1+	10	25	7	7	17	13
POS 2+	1	3	13	14	14	10
POS 3+	4	10	5	5	9	7
POS 4+	1	3	36	38	37	27
Total	39	100	96	100	135	100

Concordancia = 65.9%; valor kappa = 0.33 (ligera concordancia).

Los pacientes con seis o más lesiones cutáneas (MB) tenían 5 veces más probabilidades de ser seropositivos (OR: 5.0) al compararlos con pacientes con cinco o menos lesiones (PB). Los pacientes con grado 1 de discapacidad presentaron aproximadamente cuatro veces (OR: 3.8) más probabilidad de ser seropositivos en comparación con los casos de nivel 0 de discapacidad. Los pacientes con frotis cutáneos positivos presentaban casi 24 veces (OR: 23.6) mayor probabilidad de ser seropositivos al compararse con los pacientes con frotis cutáneo negativo (Tabla 5).

**Tabla 5.** Análisis multivariable entre resultados ML Flow cualitativos y las variables estudiadas

Variables	N (%)	(+ ) ML Flow		
		OR	95% CI	Valor P
Número de lesiones cutáneas				
≤ 5 lesiones	32 (42)	1.0	–	<0.001
> 5 lesiones	45 (58)	4.95	2.1 – 11.4	
Nivel de discapacidad				
Nivel 0	30 (40)	1.0	–	0.011
Nivel 1	28 (37)	3.82	1.4 – 10.1	0.007
Nivel 2	18 (23)	1.04		0.936
Frotis cutáneo				
Negativo	31 (42)	1.0	–	<0.001
Positivo	43 (58)	23.6	6.7 – 82.5	

OR, odds ratio; CI, intervalo de confianza.

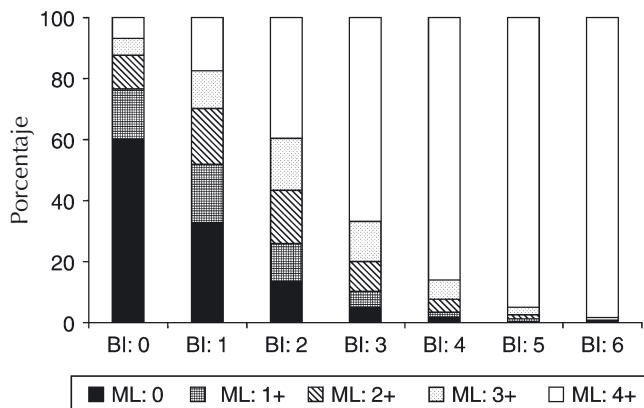
Los pacientes con seis o más lesiones cutáneas (MB) presentaron 5.6 veces mayor probabilidad de ser seropositivos categoría 4+ (presentación más alta) al compararlos con los de cinco o menos lesiones (PB). Los pacientes con el nivel 1 de discapacidad presentaron 3.6 veces la probabilidad de ser seropositivos categoría 4+ cuando se compararon con los casos de nivel 0 de discapacidad (Tabla 6).

**Tabla 6.** Análisis multivariable entre resultados ML Flow semi-cuantitativos y las variables estudiadas

Variables	OR	95% CI	Valor P
<b>Número de lesiones cutáneas</b>			
≤ 5 lesiones	1.0	–	<0.001
> 5 lesiones	0.18	0.09 – 0.38	
<b>Nivel de discapacidad</b>			
Nivel 0	1.0	–	
Nivel 1	0.27	0.12 – 0.63	0.002
Nivel 2	0.81	0.34 – 1.94	0.638
<b>Clasificación en el campo</b>			
Paucibacilar	1.0	–	0.013
Multibacilar	0.08	0.01 – 0.58	

OR, odd ratio; CI, intervalo de confianza.

El IB tendía a ser mayor en pacientes con un resultado ML Flow mayor como se observa en la Figura 1.



**Figura 1.** Porcentaje de positividad de cada resultado ML Flow semi-cuantitativo para cada valor IB. IB: índice bacteriológico de acuerdo a escala logarítmica de Ridley (0 a 6). ML: resultados ML Flow semi-cuantitativos, desde 0 (seronegativo) hasta 1+, 2+, 3+, 4+ en concordancia con la intensidad de color de la banda antigénica.

Al ajustar mediante el modelo de regresión logística ordinal para analizar los resultados ML Flow cuantitativamente, se observó que los pacientes con un IB mayor presentaban tres veces más probabilidad (OR: 3.3) de ser seropositivos 4+ en comparación a los de IB menor.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como los pacientes PB y MB presentan distinto riesgo de reacción, deterioro de la función neural, recidiva y discapacidad, el poder distinguir entre pacientes con menor o mayor carga bacteriana es muy importante para su control clínico.<sup>2</sup>

Por tanto, aunque la multiterapia unificada resulta ser adecuada para todos los enfermos de lepra, el personal sanitario todavía se preguntará si es un caso PB o MB. Algunos estudios detectan que la clasificación OMS, basada sólo en el número de lesiones, puede conllevar una mala clasificación y por tanto, unos protocolos técnicos tan rígidos harían que el personal sanitario a nivel primario no se sintiera capaz de clasificar correctamente a los pacientes.<sup>2,4</sup>

Empleando la técnica del frotis cutáneo como estándar de oro, la clasificación OMS de cinco o menos lesiones presenta una sensibilidad de 89.6% y especificidad del 83.8%, respectivamente.<sup>5</sup> Norman *et al.* cuando estudió 5439 nuevos casos de lepra detectó niveles similares: el criterio en el campo fue de una sensibilidad del 88.6% y 86.7% de especificidad.<sup>4</sup> La clasificación OMS es un instrumento operativo adecuado, aunque no bien empleado en la práctica como se puede detectar en nuestra "clasificación de campo", donde el personal sanitario tiende a sobre-clasificar pacientes como MB y resulta difícil de implementar correctamente.<sup>2</sup> El personal sanitario tiende a sobre clasificar a los pacientes como MB para prevenir futuros problemas como reacciones y recidivas. Bühner *et al.* observaron que, a pesar del hecho de que una de las recomendaciones operativas del Brasil se basa sólo en el número de lesiones cutáneas (y resultado IB cuando está disponible), los nervios engrosados también son tenidos en cuenta en Minas Gerais para clasificar a los pacientes para el tratamiento.<sup>2</sup> De la misma manera, en nuestro hospital, mientras que el 53.6% de los pacientes tenía cinco o menos lesiones cutáneas y serían clasificados como PB, una proporción mucho mayor (85.2%) fue tratado como MB.

Otros estudios llevados a cabo en Minas Gerais también detectan proporciones elevadas de casos MB. Un estudio de 2003 en el mismo hospital informó de una proporción MB del 99.3%.<sup>6</sup>

El porcentaje de seropositividad hallado en nuestro estudio (57%) es mayor que el detectado por Bühner-Sékula *et al.*<sup>2</sup> Como es de esperar de un centro de referencia, un mayor número de pacientes de lepra con complicaciones, la mayoría de ellos MB, comparados con los centros primarios de salud.

Muchos trabajos han revelado que los niveles de anticuerpos PGL-1 se correlacionan con la carga bacteriana en los pacientes de lepra (revisión 7). La mayoría de casos MB de nuestro estudio presentan niveles elevados de IgM anti-PGL-1, en contraste a los PB, que normalmente son seronegativos; la con-

centración de la inmunoglobulina disminuye en la mayoría de casos con un tratamiento adecuado.<sup>5</sup>

En este trabajo, frotis cutáneos negativos se detectaron en un 64.1% de los pacientes. El 57% de todos los pacientes con frotis cutáneo positivo presentaban IB desde 3.0 a 4.9. Al comparar los frotis cutáneos con los resultados del test ML Flow se observó una moderada coincidencia (índice kappa = 0.49) (Tabla 3). De entre los casos con frotis cutáneos (IB=0), 37.8% era seropositivo. Estos seropositivos serían tratados como pacientes PB si el frotis cutáneo y el recuento de lesiones fueran los criterios utilizados para la clasificación. En contraste, la serología resultó positiva en un 93.5% de todos los pacientes con frotis positivos (Tabla 4). Del mismo modo, Bühner-Sékula *et al.*<sup>2</sup> informaron sobre resultados ML Flow positivos en un 97.4% de pacientes MB y 97.8% de casos con IB  $\geq$  2. Es sabido que los frotis cutáneos no son muy sensibles para IB bajos (IB 1+). El resultado del frotis se relaciona con la capacitación y experiencia del técnico y microscopista o al hecho de presentar más bacilos, es decir, mayor sensibilidad en las biopsias tipo punch que los frotis. Nuestros resultados indican que el ML Flow quizás pueda relacionar estas variables.

El IB, tendía a ser mayor en pacientes con una mayor seropositividad en el ML Flow. Los pacientes con IB mayor de 2+ presentaron 3.3 veces mayor probabilidad de tener un test serológico 4+ que los de IB menor. Además, el análisis de regresión logística multivariable reveló una asociación entre la seropositividad del ML Flow y el número de lesiones cutáneas mayor de cinco, grado de discapacidad 1 y frotis cutáneo positivo.

Existe una correlación entre los tests serológicos y los frotis cutáneos y el ML Flow quizás puede ser una técnica útil en la clasificación clínica de la lepra, particularmente en los centros de salud primaria, en donde no se dispone de una infraestructura de laboratorio ni personal con experiencia en la técnica. En la práctica diaria, el ML Flow será igual de fiable que el recuento de lesiones, ya que es una medida más objetiva y le proporcionaría al personal sanitario una mayor confianza en la clasificación, sobre todo de la lepra PB.<sup>2</sup>

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Secretario para la Salud del Estado de Minas Gerais (Belo Horizonte, Brasil) y al Departamento de Investigación Biomédica de KIT (Ámsterdam, Holanda) por su apoyo técnico y a la Asociación Netherlands Leprosy Relief (Ámsterdam, Holanda) por su apoyo económico. El NT-P-BSA empleado para la producción del ML Flow fue facilitado por el Dr. Fujiwara, del Instituto de Ciencias Naturales, Universidad de Nara, Nara, Japón. Agradecemos a Linda Oskam su revisión crítica del artículo y a todos los participantes del estudio.

## CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Sandra Lyon redactó el texto. Rozana Castorina da Sila y Silvia Helena Lyon supervisaron los datos e informaciones obtenidas. Ana Claudia Lyon ana-

lizó los datos y ayudó a preparar el texto. Maria Aparecida de Faria Grossi y Manoel O. C. Rocha participaron en su diseño y supervisaron el estudio. Samira Bühner-Sékula participó en el diseño del estudio, formó a los participantes, supervisó el análisis de los datos y comprobó el manuscrito. Todos los autores participaron en la interpretación de los datos, lectura y aprobación del manuscrito final.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. A guide to eliminating leprosy as a public health problem. WHO/LEP/97.7. 2. ed. Geneva, 1997.
2. Bühner-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC *et al.* Simple and fast lateral Flow Test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *J Clin Microbiol*, 2003; 41: 1991-1995.
3. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: five group system. *Int J Lepr*, 1966; 34: 255-273.
4. Norman G, Joseph G, Richard J. Validity of the WHO operational classification and value of other clinical signs in the classification of leprosy. *Int J Lepr*, 2004; 72: 278-283.
5. Gallo MEN, Ramos LAN, Jr, Albuquerque ECA *et al.* Alocação do paciente hanseniano na poliquimioterapia: correlação da classificação baseada no número de lesões cutâneas com os exames baciloscópicos. *An Bras Dermatol*, 2003; 78: 415-424 ([http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0365-05962003000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0365-05962003000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=en)).
6. Castorina-Silva R. Efeitos adversos mais freqüentes das drogas em uso para o tratamento da hanseníase e suas implicações no controle da endemia. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina, UFMG, 2003.
7. Oskam L, Slim E, Bühner-Sékula S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. *Lepr Rev*, 2003; 74: 196-205.





### FONTILLES EN EL XVII CONGRESO DEL CILAD

Ecuador es un país multiétnico con una gran riqueza cultural, natural y arqueológica. Situada en plena línea ecuatorial latitud cero, tiene 256.370 kilómetros cuadrados. Su capital es Quito. Se divide en 24 provincias, distribuidas en cuatro regiones naturales: Amazonía, Sierra, Costa y Región Insular. El volcán más alto es el Chimborazo, con 6.310 metros de altura.

Ecuador es uno de los países de la región con mayores desigualdades en materia de salud y con menor impacto de los recursos invertidos en este rubro, solamente superado por Nicaragua, Honduras, Bolivia y Haití.

La cultura convencional está claramente definida por el mestizaje; producto de una mezcla de europeo e influencias de amerindio con ciertos elementos de origen africano, heredados de los antepasados esclavos de los afro-ecuatorianos actuales.

Las comunidades indígenas de Ecuador están integradas a la cultura convencional, pero también es necesario recalcar que los aborígenes de los sectores más remotos de la cuenca del Amazonas todavía viven bastante marginados del resto de la sociedad ecuatoriana y, en gran medida, practican también sus propias tradiciones. Los afro-ecuatorianos están menos integrados en la mayoría convencional y se ven especialmente afectados por el desempleo, la falta de oportunidades reales, poco acceso a la educación superior y la pobreza, además de que sufren una crónica falta de servicios públicos en sus respectivos sectores.

El sistema de salud del Ecuador se caracteriza por su segmentación. Como en otros países andinos de la zona, un precario sistema de seguridad social financiado por cotizaciones de los trabajadores del sector formal coexiste con sistemas privados para la población de mayor poder adquisitivo y con intervenciones de salud pública y redes asistenciales para los más pobres.

El proceso de atención de la salud en Ecuador se encuentra desde hace algunos años (2005) en pleno proceso de reforma y transformación.

El CILAD es el Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología. Sus congresos se celebran cada dos años. Esta vez correspondió a la bella ciudad de Quito (Ecuador) ser sede del congreso, que fue presidido por el Dr. Patricio Freire.

Ecuador además de ser el centro geográfico, ha sido un gran anfitrión pues la calidez y sencillez de su población ha hecho de nuestra estancia un recuerdo imborrable.

Son ya XVI los encuentros realizados hasta el momento y cada vez es más numerosa la asistencia de los dermatólogos de países de Latinoamérica así como de España y Portugal, además de profesores del resto del mundo interesados en los temas tratados durante la celebración del mismo.

Su última edición, celebrada del 8 al 11 de octubre pasado, ha marcado un hito en la dermatología Ibero-Latinoamericana, pues ha contado con más de 3.700 participantes y 13 salas simultáneas de conferencias. Uno de los simposios más relevantes fue el destinado a actualización sobre leprología y nuevos conocimientos sobre el *M. Leprae*. Los profesores ponentes del mismo expusieron principalmente las diferentes casuísticas de enfermos en los distintos países y la incorrecta correlación entre los números oficiales recogidos en las estadísticas y en los censos oficiales y los reales, así como la problemática para obtener medicación para enfermos todavía no controlados.

También la lepra ocupó una ponencia dentro del repaso que se hizo en otro simposio sobre micobacterias en general y en otra sobre enfermedades olvidadas y enfermedades emergentes.

Gracias al Dr. Hugo Romero, dermatólogo en Guayaquil, Fontilles contó con un stand durante todos los días que se prolongó el congreso, siendo atendido por mi misma y por compañeros latinoamericanos que han participado en las diferentes ediciones de los cursos de leprología para personal médico que se celebran desde hace muchos años en el sanatorio y con los que nos sigue uniendo una gran amistad. En él, se repartieron folletos explicativos de los proyectos de cooperación, la revista de "Fontilles", dípticos de próximos cursos, etc. Se expusieron varios posters ilustrando la variada actividad de Fontilles en la actualidad.

Además se entregó el penúltimo número de la "revista de LEPROLOGÍA" a 500 congresistas interesados en el temario con la ayuda del stand más importante del evento, el stand del CILAD atendido por el propio presidente del colegio.

Una vez clausurado el congreso, tuvimos la oportunidad de trasladarnos a Guayaquil para establecer contactos con la Universidad muy interesada en los programas de formación y después de entrevistarnos con el director provincial de Salud, visitar y revisar los proyectos que la asociación Utopía está desarrollando en la región de Nanegalito conjuntamente con Fontilles: programa de control y profilaxis de la malaria en diversas comunidades y educación a familias y grupos comunitarios sobre la importancia de la construcción de localidades saludables que garanticen condiciones de vida dignas para su población en un marco de promoción de la salud y participación ciudadana, aprendizaje sobre su biodiversidad, compromiso de su cuidado, en construcción y fortalecimiento de su identidad.



*La Dra. Montserrat Pérez en el stand habilitado para Fontilles.*



*La Dra. Montserrat Pérez en la oficina de Utopía,  
con algunos trabajadores de la asociación.*

## **XLV CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA, EDICIÓN MÉDICOS**

Del 24 al 28 de noviembre se ha desarrollado en el Sanatorio de Fontilles el XLV Curso Internacional de Leprología para Médicos en el que han participado 39 médicos.

El curso va orientado al personal que trabaja o trabajará sobre el terreno, en países en que la lepra y la patología dermatológica tropical sigue siendo un problema importante de salud pública. El objetivo es que los participantes adquieran conocimientos prácticos sobre el control de estas enfermedades dermatológicas que constituyen aproximadamente el 20% de las consultas médicas que se realizan en estos países.

Dentro del profesorado debemos destacar la presencia, como en los últimos años, de dermatólogos del Hospital Alfredo da Matta, en este caso nos acompañó la Dra. Carla Ribas, el Dr. Mariano Pérez Arroyo (Profesor Titular de la Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Elche. Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica. Clínica Vistahermosa. Instituto de Neurociencias), la Dra. Montserrat Pérez López (Responsable Programa de Lepra en Cataluña. Adjunta del Servicio de Dermatología del Hospital de San Pablo, Barcelona. Asesora Científica Fontilles), el Dr. José Luis Rodríguez Peralto (Profesor titular histopatología Universidad Autónoma de Madrid), el Dr. Juan José Camarena (Profesor Titular Facultad de Valencia. Servicio de Microbiología) y el Dr. Francisco Lorente y el Dr. Rafael Vilar (Médicos especialistas en Traumatología y Cirugía Ortopédica en el Hospital La Fe de Valencia). El resto del profesorado lo completa personal sanitario del Sanatorio y los colaboradores externos como el oftalmólogo Dr. Vicente Buigues, la psiquiatra Beatrice Ratto y el odontólogo Juan Manuel Núñez .

Entre los cursillistas destacamos la presencia de personal sanitario que trabaja en los Programas de Lepra de diferentes países (México, Guinea Ecuatorial, Perú, Portugal, Mozambique, Argentina, Chile, Brasil y Bolivia), junto a una elevada participación de médicos españoles (dermatólogos, internistas, microbiólogos...) que guardan relación con el mundo de la cooperación.

Agradecemos a las diferentes instituciones que respaldan el desarrollo de este Curso, Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana y Caja de Ahorros del Mediterráneo. También agradecemos a todo el personal del Sanatorio que en las diferentes facetas ha colaborado en el buen desarrollo del mismo, al igual que el interés que todos los participantes mostraron.

## LI CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA EDICIÓN PARAMÉDICOS

Durante los días del 29 de septiembre al 3 de octubre de 2008 se ha celebrado en el Sanatorio San Francisco de Borja, Fontilles, el LI Curso Internacional de Leprología para Personal Paramédico, dirigido por el Dr. J. R. Gómez Echevarría. Han participado en él 28 cursillistas. La mayor parte de los participantes desarrollan su trabajo sanitario como enfermeros, técnicos de laboratorio, farmacéuticos, biólogos... y pertenecen a ONG's, organizaciones de voluntariado que trabajan en países en vías de desarrollo.

De los cursillistas 8 proceden del extranjero, 2 de Portugal cuya ONG APARF, con amplia experiencia de trabajo en lepra, mantiene una muy fluida relación con nuestro Sanatorio. Dos proceden de Francia, Italia, México, Camerún y Brasil. Los 20 restantes proceden de diferentes lugares del estado español.

Han participado como profesores personal sanitario del Centro junto a colaboradores externos como el Dr. Buigues (oftalmólogo) y la Dra. B. Ratto (Psiquiatra).

Durante el Curso se trataron temas relacionados con la Lepra y con la Dermatología Tropical, intentando el profesorado dar conceptos básicos prácticos para el trabajo sobre el terreno en estas enfermedades. Fue distribuida amplia bibliografía.

Agradecemos a las diferentes instituciones: Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana, Asamblea Española de la Soberana Orden de Malta, Caja de Ahorros del Mediterráneo (Obra Social) y a la Asociación Fontilles el respaldo para que el LI Curso pudiera llevarse a cabo.

Asimismo también agradecemos a todos los cursillistas su receptividad e interés de iniciar y mejorar sus conocimientos sobre esta enfermedad, al profesorado su dedicación y también nuestro agradecimiento al resto del personal del Sanatorio que ha colaborado en este Curso.

## REUNIÓN ANUAL COOPERACIÓN ILEP

Entre el 30 de septiembre y el 3 de octubre de 2008 tuvo lugar en Londres la Reunión Anual de Cooperación de ILEP, con la participación de los distintos miembros integrantes de la Federación. De entre las sesiones dedicadas a los temas más actuales en el mundo de la lepra, destaca la exposición por el Dr. Etienne Declercq, Damián Foundation de Bélgica, de los datos sobre los nuevos casos de lepra detectados en el año 2007, aportados por la Organización Mundial de la Salud y el análisis de los mismos. Desde el año 2001, con 763.262 nuevos casos registrados, ha habido una disminución constante y significativa hasta alcanzar los 245.525 casos del 2005. Si se analizan estos datos por zonas geográficas se observa que la lepra sigue siendo un problema de salud pública en el sur-este de Asia, las Américas y África y que es en el sureste de Asia donde se detecta el mayor número de casos en el mundo (137.685). Durante el período 2001-2007, el descenso tan marcado de casos se corresponde casi en su totalidad con las cifras aportadas por la India, manteniéndose los casos detectados prácticamente estables en el resto de países. Por tanto, lo que ocurre en la India es distinto al resto del mundo. Este descenso es mucho mayor y más rápido del que sería de esperar en una enfermedad infecciosa y con un período de incubación tan largo como la lepra. Así pues, estos datos requieren un análisis y estudio más exhaustivo que no siempre resulta fácil en un país tan extenso y poblado como la India. Aunque la disminución de las cifras pueden inducir al optimismo, no hay que olvidar que todavía hay 17 países con mas de 1.000 casos nuevos anuales, muchos de ellos niños menores de 14 años, y que en algunos de estos países la proporción de pacientes que presentan discapacidades importantes antes de ser diagnosticados está en aumento.

En Brasil hay que destacar que el nuevo coordinador de ILEP para el país será la organización holandesa Netherlands Leprosy Relief (NLR) que reemplaza a La Asociación Alemana de ayuda a Pacientes de Hansen y Tuberculosis (DAHW). El asesor técnico para NLR que coordinará las actividades de los demás miembros de la Federación en el país será el Dr. Jose Eduardo de Pinho Andrade.

En cuanto a la investigación destaca la continuidad de IDEAL (Initiative for Diagnostic and Epidemiological Assays for Leprosy) Consortium, del que Fontilles ha pasado a ser miembro activo. Sus objetivos incluyen mejorar el diagnóstico precoz de la enfermedad, mejorar la comprensión de su epidemiología y transmisión que conllevarán intervenciones más racionales y prácticas para la prevención de la lepra.

Actualmente está constituido por más de 30 instituciones de países endémicos y no endémicos.

El Sr. Rene Stäheli de la organización suiza ALES fue elegido nuevo presidente de ILEP para los próximos 3 años.

**REUNIÓN DEL CONSEJO EDITORIAL DE *LEPROSY REVIEW*,  
CON ASISTENCIA DEL EDITOR ASOCIADO  
*FONTILLES REVISTA DE LEPROLOGÍA***

El mes de noviembre tuvo lugar en Londres, en las dependencias del London School of Hygiene and Tropical Medicine, la reunión anual del Consejo Editorial de la revista *Leprosy Review* y con la presencia del Editor Asociado de *Fontilles revista de Leprología*, Pedro Torres. Ambas publicaciones mantienen una estrecha colaboración y aunque editadas en distintos idiomas, comparten los mismos objetivos. Estos son sobre todo la calidad y cantidad de los trabajos recibidos para su publicación, divulgación de toda la nueva información tanto social como científica, como labor de formación continuada para el personal sanitario implicado en una enfermedad que ya está integrada en los programas de salud pública y que puede no ser muy conocida en países poco endémicos, sin olvidar los temas de financiación fundamentales para el sostenimiento de estas publicaciones, ya que ambas distribuyen la mayor parte de su producción de forma gratuita para el personal y las instituciones de países en vías de desarrollo.

## REVISIÓN DE LIBROS

\*\* *Hanseníase*. Sinesio Talhari, René Garrido Neves, Gerson Oliveira Penna, Maria Leide W. de Oliveira. 4.<sup>a</sup> ed. Manaus. Editye Damasio da Silva, 2006. 215 páginas, 15 capítulos, 187 figuras, 475 referencias.

La primera edición de esta obra apareció en 1986. El doctor Talhari, reconocido dermatólogo de la Universidad del Amazonas, lidera en esta cuarta edición a un grupo de dermatólogos, epidemiólogos, oftalmólogos, un patólogo y varios expertos más, para completar 27 autores y coautores de este libro. La obra está organizada en 15 capítulos que cubren todos los aspectos de la lepra, como su etiología, diagnóstico clínico y de laboratorio, diagnósticos diferenciales, epidemiología, hanseniasis y embarazo, hanseniasis y sida, tratamientos y aspectos psíquicos y socioculturales de la enfermedad. Cada tema es tratado con suficiencia, claridad y precisión, que refleja la experticia de los autores. En los capítulos 2 y 3 es magistral el manejo de los diagnósticos diferenciales de las lesiones cutáneas y neurales. En el capítulo 5, sobre las manifestaciones oftalmológicas, hay buenas recomendaciones sobre la prevención y el trabajo de campo en este aspecto de la lepra. No se enfatiza mucho la ceguera que es capaz de producir y el problema que esta posibilidad representa. El capítulo sobre la lepra y la gestación es de los mejores, en tanto que uno esperaba más datos y discusión sobre sida y lepra, una asociación frecuente en Brasil. En la inmunología el tema se cubre con calidad, con una buena información sobre las posibilidades de las vacunas. El capítulo sobre el tratamiento enfatiza muy bien las reacciones secundarias de los medicamentos, con observaciones muy útiles que incluyen las alternativas terapéuticas.

Varios capítulos están ampliamente ilustrados con fotografías a color sobre la enfermedad, que en general son de buena calidad.

Hay algunos aspectos para mejorar o corregir en la próxima edición:

1. No hay un índice general del texto.
2. Las referencias no se citan dentro del texto ni al final de cada capítulo sino alfabéticamente al final del libro. Si se quieren buscar, por ejemplo, las referencias sobre lepra y sida, pues se leen las 475, y por supuesto que uno encuentra otras que le interesan.
3. Se menciona que la pared celular del bacilo tiene 20 micras de espesor (!), se incluyen las dermatofitosis entre las entidades que dan granulomas que se prestan al diagnóstico diferencial con lepra y se trata el fenómeno de Lucio y la lepra de Lucio como si fueran la misma entidad (capítulo 10).
4. Las imágenes microscópicas son de calidad muy inferior a las clínicas. Deben superarlas o al menos igualarlas.
5. No hay un capítulo de historia. Es posible que la historia de la lepra en el Brasil no amerite un capítulo sino un libro.



En Brasil se detectan anualmente cerca de 50.000 casos nuevos de lepra. Por eso cuenta con muchos expertos en el tema que nos entregan esta obra excelente, que debe figurar en las bibliotecas de todos los dermatólogos y en las de todas las instituciones y personas encargadas de los Programas de Lepra. No ha tenido difusión en nuestro país. No se conoce en Centros Dermatológicos ni la hemos visto en bibliotecas médicas importantes nacionales. Este hecho merece discutirse por los autores, por los editores y por nuestras sociedades de leprología y dermatología.

¿Cómo es posible que no conozcamos un libro tan completo y didáctico, mientras que otros, en inglés, tienen amplia difusión entre nosotros?

Gerzaín Rodríguez, MD.

*Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana,  
Chía, Cundinamarca, Colombia.*

gerzain\_rodriguez@yahoo.com

## **CAPÍTULO 7\*\***

### **LEPRA Y EMBARAZO**

Tânia Ferreira Cestari

Las profundas alteraciones orgánicas que ocurren en el embarazo influyen no sólo en la aparición de las enfermedades infecciosas, sino en su evolución. En lepra, los signos clínicos de la enfermedad son fundamentalmente debidos al estado inmunológico del paciente más que al estado evolutivo de la enfermedad. Así, circunstancias que provocan alteraciones en el equilibrio entre el *M. leprae* y huésped son las de mayor riesgo. Entre estas situaciones destacan las alteraciones hormonales que se producen en la pubertad y el embarazo que provocan grandes variaciones en la respuesta inmunitaria, lo cual se refleja en la evolución de la enfermedad.

Los niveles elevados de esteroides, hormonas tiroideas y estrógenos que ocurren en el embarazo, provocan una disminución en la inmunidad celular, fundamental en la defensa contra el *M. leprae*. Esta inmunosupresión retorna alrededor de la sexta semana post-parto, alterando nuevamente todo el equilibrio orgánico y pudiendo llevar a alteraciones importantes en los enfermos. Cuando coexisten dos factores como la pubertad y la gestación precoz, estos efectos son aditivos.

#### **INFLUENCIA DEL EMBARAZO EN LA LEPRA**

Es por todos conocidos que los primeros síntomas de la lepra aparecen frecuentemente durante el embarazo. Este estado también induce recidivas, exa-

cerba lesiones pre-existentes y aumenta la tendencia hacia la evolución hacia el polo lepromatoso, sobre todo, en las formas bacilíferas y sin un tratamiento adecuado. Muchas veces el factor desencadenante es el parto, siendo el período crítico para la embarazada con lepra el comprendido entre el último trimestre y los tres primeros meses de lactancia, cuando la inmunosupresión llega a su vértice.

Estudios en grandes grupos de población muestran que el índice de recurrencia de la lepra es mayor entre las edades de 19 a 24 años en el sexo femenino, coincidiendo con el número elevado de gestaciones. En 1936, Tajiri examinó a 112 pacientes observando que el 50% de ellas referían empeoramiento o aparición de la enfermedad en el embarazo o puerperio. En Brasil, en 1937, Souza Araújo presentó las mismas conclusiones en una revisión realizada en Pará. Estudios más recientes en la India muestran que el 62% de las mujeres entre 18 y 50 años, con diferentes formas de lepra, refieren que sus primeros síntomas o señales aparecen durante la gravidez o en el post-parto. La aparición de nuevos casos, reactivación o recidiva en mujeres fue del 46% durante el embarazo o en los doce meses posteriores al parto. En la mayoría de las pacientes, el empeoramiento ocurrió durante la segunda mitad de la gestación o en los tres primeros meses de lactancia, cuando la inmunidad celular está más deprimida. A pesar de la terapéutica adecuada, en un 20% hubo empeoramiento y en un 38% deterioro progresivo de la función sensitivo-motora y hasta sulfona-resistencia.

## Reacciones

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

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

Las reacciones reversas, ligadas al aumento de la inmunidad celular, ocurren inmediatamente después del parto, con el pico más alto a los 40 días, siendo que en el 50% de las mujeres aparecen en esta época por primera vez. Ellas son las de mayor riesgo, pudiendo provocar daño cutáneo y neural grave, con anestesia, parálisis muscular y discapacidad secundaria.

El compromiso cutáneo y neural es observado frecuentemente en la gestación y en la lactancia, las lesiones neurales aisladas son más comunes durante la lactancia.

Las reacciones de tipo eritema nodoso (ENL) constituyen un problema común en la gestación y en la lactancia y pueden ser confundidas con una exacerbación de la enfermedad. Ellas pueden ocurrir en cualquier momento gestacional, por el mayor riesgo de infecciones intercurrentes. Sin embargo, su mayor incidencia ocurre en el tercer trimestre o en el post-parto inmediato debido a la tensión del parto y a la caída brusca del cortisol plasmático. La aparición de reacciones de

tipo 2 normalmente coincide con el pico de las recidivas, llegando a ocurrir en un 40% de las pacientes de forma lepromatosa.

En mujeres no embarazadas el ENL necesita tiempo para provocar pérdida de la función neural. Pueden, sin embargo, hasta un 75% de las gestantes y puérperas presentar una disminución sensitiva significativa. Como en las reacciones de tipo 1, las lesiones del ENL son más comunes en la piel durante el embarazo y en los nervios durante la lactancia.

### **Neuritis**

El daño neural en la lepra puede ser determinado directamente por la multiplicación del *M. leprae* en las células de Schwann o por las reacciones, debido a la activación de linfocitos T contra bacilos persistentes o partículas antigénicas de *M. leprae* intraneural. Todas las enfermas de lepra, incluyendo las curadas o que estén en fase de incubación, presentan riesgo aumentado de lesiones neurales.

Aproximadamente el 45% de las mujeres tienen pérdidas sensitivas o motoras asociadas al embarazo o lactancia. En la mayoría de ella, las alteraciones de la sensibilidad son más acentuadas que el compromiso motor.

Muchas veces la neuritis acompaña a las reacciones o a las señales de empeoramiento de la enfermedad. A menudo es silenciosa y precedida por quejas atribuidas a "reumatismo". Esto es más observado en las pacientes ya tratadas con poliquimioterapia, donde los nervios actúan como un reservorio de bacilos. En estos casos, aunque el tratamiento haya sido dado, siempre habrá una pérdida de la función, que empeorará en las gestaciones posteriores.

En un estudio prospectivo de 87 embarazadas con lepra realizado por Duncan, en Etiopía, el 40% de las pacientes tuvieron señales de "reumatismo" y el 68% evidencias clínicas de lesión neural, incluso después de haber completado el tratamiento.

Es interesante notar que aproximadamente la mitad de esas pacientes tuvieron su empeoramiento asociado al embarazo: 45% post-parto y 82% como episodios silenciosos.

### **INFLUENCIA DE LA LEPRA EN EL EMBARAZO Y EN EL RECIÉN NACIDO**

El embarazo en las enfermas de lepra tiende a presentar pocas complicaciones, excepto anemia, común en portadoras de enfermedades infecciosas crónicas o con un cuidado prenatal inadecuado. No hay mayor incidencia de aborto, gestaciones múltiples o malformaciones congénitas. Los recién nacidos de las enfermas de lepra tienen menor peso. La reducción es atribuida al estado inmunológico de la madre que compromete la función placentaria. Esta disfunción, detectada clínicamente por el retraso del crecimiento intrauterino es mayor en hijos de pacientes lepromatosas y borderline lepromatosas, reflejándose por la reducción de excreción urinaria de estrógeno, bajo peso y placentas pequeñas. No

está asociada con la gravedad de la enfermedad materna, pero es más acentuada en pacientes de formas crónicas e inactivas. En Brasil, Lopes y Sarno acompañaron la gestación de 26 pacientes en Río de Janeiro, habiendo encontrado el 15% de los recién nacidos con bajo peso y un índice de prematuridad del 20%. Las autoras destacan que las alteraciones fueron probablemente más dependientes de factores nutricionales, tabaco y drogas, que de la lepra.

Es posible la demostración del *M. leprae* en el 28% de las placentas de enfermas no tratadas, pero es excepcional la presencia de infiltrados específicos. Han sido evidenciados anticuerpos IgA e IgM anti-*M. leprae* en la sangre del cordón sugiriendo la posibilidad de transmisión placentaria o por microorganismos del cérvix o vagina por vía ascendente. La confirmación de esa forma de contagio no fue realizada.

### **Lactancia**

El *M. leprae* puede ser aislado en la leche materna de las enfermas multibacilares. La mayoría de estos casos ocurrió en pacientes de formas avanzadas con lesiones específicas en el pezón y ductus mamarios, no existiendo referencias de inoculación de la enfermedad en lactantes por esta vía. La lepra no contraindica la lactancia, que al contrario debe ser incentivada por los beneficios para el recién nacido.

### **Mortalidad neonatal**

Hijos de enfermas de lepra con bajo peso son más susceptibles a infecciones que tienden a ser más graves. La mortalidad neonatal es mayor por problemas respiratorios, relacionados con la desnutrición y malos cuidados que ocurren en personas con falta de recursos y bajo grado de instrucción.

### **TRATAMIENTO DE LA LEPRO EN EL EMBARAZO**

La mayoría de las drogas utilizadas son relativamente seguras para la madre y el feto, no presentando reacciones adversas desde que son observados algunos cuidados en la prescripción.

### **Dapsona (DDS)**

Es bacteriostática y usada en el tratamiento de la lepra actúa por inhibición de la síntesis del ácido fólico. Es clasificada como droga de riesgo para la gestación en la categoría C\*, pero no son descritos efectos colaterales importante ni para la madre ni para el feto.

*\*Categoría C: Drogas que en estudios animales muestran efectos teratogénicos o en el embrión, sin estudios controlados en humanos o sin estudios animales o humanos disponibles hasta el momento.*

Metahemoglobinemia y discreta hemólisis son efectos colaterales comunes, más acentuados en las enfermas que presentan déficit de la enzima glucosa-6-fosfato, deshidrogenada (G6PD). En embarazadas, la anemia normocítica debida a la hemólisis debe ser especialmente controlada para no ser aditiva a la deficiencia proteica o de hierro que muchas veces acompaña a la gravidez. Dermatitis exfoliativa generalizada y anemia hemolítica, en fetos portadores de deficiencias de G6PD, pueden surgir después del nacimiento.

La dapsona ingerida es excretada por la leche materna (67%) pero no constituye contraindicación para la lactancia. Esta característica ha sido usada inclusive como profilaxis de lepra en zonas muy endémicas.

### **Clofazimina (CFZ)**

Es una droga bacteriostática que deja pigmento en células macrofágicas. Es excretada por la leche y produce una pigmentación de color castaño intenso en los tejidos infiltrados, mucosas, secreciones, heces y orina, más aparente en los individuos de piel clara. Su riesgo en la gestación es incluido en la categoría C, pudiendo tener los recién nacidos la piel oscurecida con regresión gradual de la pigmentación después de un año. La administración de clofazimina no debe ser suspendida en la gestación, pues además de actuar contra el *M. leprae* previene el ENL.

### **Rifampicina (RMP)**

Es bactericida, fundamental para la rápida eliminación del *M. leprae*. El síndrome gripal que muchas veces acompaña a la administración intermitente de la RMP, como en la poliquimioterapia, es bastante grave en la gestante. Aún más, si coincide con el final de la gestación. Esta situación requiere atención especial y hospitalización por el riesgo de aborto tardío o parto prematuro. Los efectos en el tracto gastrointestinal como náuseas, vómito y diarrea son peores en el primer trimestre, pues se asocian a los síntomas iniciales de la gestación.

La rifampicina tiene un riesgo C para la gestación, pero hasta ahora no han sido observados efectos tóxicos importantes que justifiquen el evitar su uso en el embarazo, todavía más con la administración mensual. Es recomendada preferencialmente después del primer trimestre, a pesar de ser excretada por la leche, su uso no contraindica la lactancia.

## **TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES EN LA PACIENTE EMBARAZADA**

Razones obvias contraindican la talidomida en las gestantes a pesar de que las manifestaciones reaccionales son de fácil control en esta fase.

Las reacciones de tipo 1 deben tener tratamiento precoz con la prednisona acompañada o no de anti-inflamatorios, como el ácido acetilsalicílico. En las reacciones de tipo 2 debemos asociar clofazimina y prednisona. En ninguno de los casos la terapéutica específica debe ser suspendida.

Como recomendación se sugiere evitar la gestación hasta que la enfermedad haya sido controlada y adecuadamente tratada, con control cuidadoso incluso en las pacientes curadas. La educación sanitaria es fundamental debiendo incentivar el auto-examen de músculos y de la sensibilidad, mensualmente, durante embarazo y lactancia. En el caso de alteraciones neurales se debe instituir el tratamiento inmediato y las medidas de protección al nervio comprometido.

El tratamiento poliquimioterápico específico de la lepra en la gestación debe ser precoz y mantenido. En pacientes con monoterapia debemos cambiar por el esquema multidroga para prevenir la sulfona-resistencia y disminuir el riesgo de contagio al recién nacido.

# SIMPOSIO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA

## Centenario de la Asociación Fontilles

Valencia, 29 y 30 de enero de 2009

**El 17 de enero de 2009 se conmemora el centenario de la apertura del Sanatorio San Francisco de Borja de Fontilles**

Montserrat Pérez López\*  
José Ramón Gómez-Echevarría\*\*

### OBJETIVOS

Nuestra Institución tiene una larga trayectoria en labores de formación; se han celebrado más de 50 ediciones de cursos internacionales para personal médico y sanitario, con una periodicidad anual. Estos cursos se imparten desde hace ya varios años en diferentes países donde se trabaja en proyectos de cooperación.

Uno de los actos previstos es la celebración de este Simposio Internacional en Leprología, con presencia de expertos de nivel nacional e internacional, en la Universidad Internacional Menéndez y Pelayo (UIMP) de Valencia.

Se tratarán de manera particular los nuevos avances en la genética de las micobacterias, la viabilidad de las mismas dentro de un amplio temario que incluye también aspectos relacionados con la historia de la lepra, los descubrimientos científicos que marcaron un hito en la historia de la enfermedad y las nuevas perspectivas en cuanto a métodos diagnósticos, y pautas terapéuticas.

Por ello se trata de un certamen dedicado a un amplio pero selecto público que incluye biólogos, médicos, farmacéuticos, veterinarios, inmunólogos, químicos, etc. En definitiva, todo aquel que esté interesado en el micromundo de las micobacterias, especialmente la responsable de la enfermedad de Hansen. Con ello intentaremos enriquecer nuestros conocimientos, establecer y reanudar relaciones institucionales y todo aquello que contribuya a la lucha contra esta milenaria enfermedad, sobre todo en beneficio del más importante: el enfermo.

*\* Asesora científica y directora médica de Relaciones Institucionales de Fontilles.*

*\*\* Director médico del Sanatorio de Fontilles y responsable de los cursos de formación.*

*UIMP Valencia*

*Palau de Pineda. - Plaça del Carme, 4 - 46003 València*

*Tel. 96 386 98 00 / 02 / 04 - Fax: 96 386 52 49*

*Horario de Secretaría: De 10,00 a 13,30 h. - Martes y jueves de 17,00 a 19,00h.*

*Inscripción gratuita antes del 20 de enero*

*www.uimp.es*

*secretaria\_valencia@uimp.es*

## SEMINARIO

### Directores:

**Montserrat Pérez López**

*Asesora científica y directora médica de Relaciones Institucionales de Fontilles.*

**José Ramón Gómez-Echevarría**

*Director médico del Sanatorio de Fontilles y responsable de los cursos de formación.*

### Secretario:

**Pedro Torres**

*Responsable del laboratorio, coordinador y director de los proyectos de investigación de Fontilles.*

**29 Y 30 DE ENERO DE 2009**

### JUEVES 29

09,00 h. Acreditación y entrega de documentación.

09,30 h. Inauguración oficial.

10,00 h. **LA HISTORIA DE LA LEPRO**

*Moderador:*

**Josep L. Barona Vilar**

*Catedrático de Historia de la Ciencia de la Universidad de Valencia.*

*Ponentes:*

- **Fontilles: la experiencia histórica de “ciencia y caridad” con enfermos de lepra**

**Vicent Comes Iglesia**

*Profesor de Historia Económica Florida Universitària de Catarroja.*

- **Leprosy in Norway: significant to the rest of the world**

**Lorentz M. Irgens**

*Division of Epidemiology Norwegian Institute of Public Health. Oslo.*

11,30 h. Pausa - café

12,00 h. **SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE FUTURO EN EL MUNDO DE LA LEPRO**

*Moderador:*

**José Ramón Gómez Echevarría**

*Director del Sanatorio de Fontilles.*

*Ponentes:*

- **The role of ILEP and NGOs in the world of leprosy**

**Douglas Soutar**

*ILEP General Secretary.*



- **Evolución de la epidemia de lepra en Brasil**

**Maria Leide**

*Directora y Coordinadora del Programa Nacional de Lepra en Brasil.*

16,00 h. **LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN ACTUAL EN FONTILLES**

Moderador:

**Pedro Torres**

*Responsable del laboratorio, coordinador y director de los proyectos de investigación de Fontilles.*

Ponentes:

- **Immunotherapy over 25 years, from 1983 in Fontilles to 2008 world-wide**

**John Stanford**

*Senior Lecturer in Medical Microbiology Centre for Infectious Diseases and International Health Windeyer Institute of Medical Sciences. Londres.*

- **Molecular detection of leprosy and leishmaniasis in Central America**  
**Helen Donoghue**

*Senior Lecturer in Medical Microbiology Centre for Infectious Diseases and International Health Windeyer Institute of Medical Sciences. Londres.*

17,00 h. Pausa - café

17,30 h. **NUEVOS AVANCES EN BIOLOGÍA MOLECULAR**

Moderador:

**Francisco J. da Silva**

*Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva.  
Departamento de Genética.  
Universidad de Valencia.*

Ponentes:

- **The future of basic research in leprosy**

**Patrick Brennan**

*Mycobacteria Research Laboratories.  
Department of Microbiology, Immunology and Pathology.  
Colorado State University. USA*

- **Genotyping of *M. leprae* and its application to analysis of leprosy transmission**

**Masanori Matsuoka**

*Leprosy Research Centre.  
National Institute of Infectious Diseases.  
Tokyo.*

## VIERNES 30

### 09,30 h. **NEUROPATÍA HANSENIANA Y SUS CONSECUENCIAS**

Moderador:

**Mariano Pérez Arroyo**

*Director del Servicio de Cooperación Internacional.*

*Profesor de Neurología.*

*Universidad Miguel Hernández de Elche.*

Ponentes:

- **Neuropathy in Leprosy**

**Wim H. Van Brakel**

*Head of the Leprosy Unit of the Royal Tropical*

*Institute (KIT) in Amsterdam.*

- **Challenges of neuropathy and preventing disabilities in Hansen's disease**

**Linda F. Lehman**

*Technical Consultant. American Leprosy Mission.*

11,30 h. Pausa - café

### 12,00 h. **HISTOPATOLOGÍA E INMUNOHISTOQUÍMICA: ¿QUÉ HAY DE NUEVO?**

Moderador:

**José M.<sup>a</sup> de Moragas Viñas**

*Profesor Emérito de la Universidad Autónoma de Barcelona.*

Ponentes:

- **Histopatología de Inmunohistoquímica en las distintas micobacteriosis**

**Félix Contreras**

*Director del Servicio de Histopatología del Hospital La Paz de Madrid.*

**Jesús Cuevas**

*Director del Servicio de Histopatología.*

*Hospital Central de Guadalajara.*

### 16,00 h. **INMUNOLOGÍA DE LA LEPROA**

Moderador:

**Juan José Camarena**

*Profesor Titular del Dpto. de Microbiología y Ecología de la Universidad de Valencia.*

Ponente:

- **Panorama actual de la inmunología de la lepra**

**Mary Fafutis Morrys**

*Directora del Departamento de Inmunología.*

*Profesora Titular de Inmunología Universidad de Guadalajara. México.*

17,00 h. Pausa - café

17,30 h. **NUEVOS AVANCES TERAPÉUTICOS**

*Moderador:*

**José M.ª Jansá López del Vallado**

*Subdirector de Vigilancia y Control de Emergencias Epidemiológicas de Cataluña.*

*Ponentes:*

- **Nuevas perspectivas terapéuticas**

**Maria de Graça Souza Cunha**

*Ex-Directora y Responsable de la OMS de nuevas terapias en lepra. Hospital Dermatológico Alfredo da Matta Manaus. Brasil.*

- **Recent advances in Treatment of Leprosy and Leprea reactions. An experience in Bombay**

**Ramaswamy Ganapati**

*Director Emeritus Bombay Leprosy Project.*

19,00 h. **Clausura**

**SÁBADO 31**

09,30 h. **Visita al Sanatorio de Fontilles**

13,30 h. **Almuerzo**

16,00 h. **Regreso a Valencia**

**[www.fontilles.org](http://www.fontilles.org)**

\* Las sesiones en inglés contarán con traducción simultánea.

\* Pendiente de Declaración de Interés Sanitario por el Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalitat Valenciana.

\* Pendiente de Reconocimiento por la Academia Española de Dermatología y Venereología.



**IIMP Valencia**  
 Paseo de Borja,  
 46010 Sagunto,  
 Valencia, España  
 Tel. +34 96 38 20 2116  
 Fax: +34 96 38 20 2115  
 Email: [info@iimp.es](mailto:info@iimp.es)  
 www.iimp.es

**Reservación gratuita**  
 963 96 38 20 2116

**Programa 2009**  
[www.iimp.es/programa2009](http://www.iimp.es/programa2009)



**VALENCIA 2009**

**SEMINARIO**

**Simposio Internacional de Leprología Centenario de la Asociación Portátiles**

Raimond Pérez López  
 José Ramón Gómez-Echeverría

Valencia, 29 y 30 de enero de 2009

**SEMINARIO**

El 7 de enero de 2009 conmemoramos el centenario de la creación del Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia. Este hospital fue el primer centro de lepra en España, y su creación marcó el inicio de la atención médica especializada a esta enfermedad. En el marco de este centenario, se organiza un seminario internacional de leprología, con el objetivo de reunir a los expertos en el campo de la lepra de todo el mundo para discutir los avances en el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes con esta enfermedad.

El seminario se celebrará en el Hotel Real de San Juan de los Reyes de Valencia, el 29 y 30 de enero de 2009. El programa incluye conferencias, talleres prácticos y una excursión a la ciudad de Valencia. El seminario está dirigido a médicos, enfermeros, investigadores y estudiantes de leprología de todo el mundo. El coste del seminario es de 100 euros, que incluye el alojamiento, el desayuno y el almuerzo. El transporte es a cargo del participante. Para más información, contactar con el Comité Organizador del seminario en Valencia.

- 1. Historia de la leprología en España y en el extranjero de Raimond Pérez López
- 2. Estado de la leprología en España y en el extranjero de José Ramón Gómez-Echeverría
- 3. Diagnóstico de la leprología de Raimond Pérez López



**SEMINARIOS**

**Simposio Internacional de Leprología**  
 Centenario de la Asociación Portátiles

**Organizadores:**  
 Raimond Pérez López  
 Director Científico y responsable científico del Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia  
 José Ramón Gómez-Echeverría  
 Médico jefe de la Unidad de Enfermedades de la Lepra de Valencia

**Secretaría:**  
 Pablo Ferrer  
 Responsable de la Unidad de Enfermedades de la Lepra de Valencia y responsable de la Unidad de Neumología del Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**PROGRAMA 2009**

**Jueves 29**

**08:00 h. Acreditación y entrega de documentación**

**08:30 h. Inauguración oficial**

**10:00 h. LA HERENCIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**10:30 h. Lepra: la experiencia histórica de "Hospital de San Juan" con el centenario de su fundación**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**11:30 h. Lepra: la experiencia histórica de "Hospital de San Juan" con el centenario de su fundación**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**12:30 h. Lepra: la experiencia histórica de "Hospital de San Juan" con el centenario de su fundación**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**10:30 h. EFECTOS ACTUALES Y PROSPECTIVAS DE LEPTA EN EL MUNDO DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 José Ramón Gómez-Echeverría  
 Director del Servicio de Familiares

**11:00 h. El rol del IIMP en la lepra en el mundo**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Director Científico y responsable científico del Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**11:30 h. Estado de la lepra en el mundo**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Director Científico y responsable científico del Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**10:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**11:00 h. Lepra: la experiencia histórica de "Hospital de San Juan" con el centenario de su fundación**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**11:30 h. Lepra: la experiencia histórica de "Hospital de San Juan" con el centenario de su fundación**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**11:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**12:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**13:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**10:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**11:00 h. Lepra: la experiencia histórica de "Hospital de San Juan" con el centenario de su fundación**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**11:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**12:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**13:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**14:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**10:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**11:00 h. Lepra: la experiencia histórica de "Hospital de San Juan" con el centenario de su fundación**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**11:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**12:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**13:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

**14:30 h. LEPTA EN LA HISTORIA DE LA LEPTA**  
 Moderador:  
 Raimond Pérez López  
 Subdirector de Hospital Real de San Juan de los Reyes de Valencia

## NECROLÓGICA

Ha fallecido René Vargas, director de programas de LEPROA tras un accidente de tráfico el pasado 29 de noviembre. René trabajaba en LEPROA desde el año 2000 como técnico de proyectos, y desde el año 2005 ya como director de programas.

Nacido en Bolivia, después de su formación como economista, pasó su vida trabajando en el ámbito de la Cooperación Internacional al Desarrollo, pasando por organizaciones como HelpAge International, Action Aid y Naciones Unidas, y en el momento de su muerte, trabajaba como director de los proyectos internacionales de LEPROA Health in Action.

Jugó un papel importante en la extensión del trabajo de LEPROA a nuevas regiones con el fin de atender otras enfermedades olvidadas, además de la lepra, tales como la tuberculosis, HIV/AIDS, malaria o filariasis linfática.

René fue también amigo y colaborador de Fontilles y gracias a él se amplió y fortaleció la colaboración entre Fontilles y LEPROA y surgieron proyectos nuevos, como el de lucha contra la malaria en Guatemala o diferentes proyectos de lucha contra la lepra en India. Su optimismo e ilusión eran constante fuente de inspiración para impulsar nuevas colaboraciones sin importar las dificultades que pudieran surgir.

Desde Fontilles, nuestro más sentido pésame a su familia.





### LA ASOCIACIÓN FONTILLES INICIA SU COLABORACIÓN CON RWANDA

La Asociación Fontilles inició el pasado mes de julio su colaboración con el país de las mil colinas, Rwanda, a través del I Curso de Leprología y Dermatología Tropical que tuvo lugar durante los días del 14 al 23 de julio para médicos rwandeses en el Hospital de Nemba. Este curso, impartido por Fontilles y organizado junto con la Universidad Miguel Hernández de Elche, recibió financiación pública de la Generalitat Valenciana y acreditación oficial del Ministerio de Sanidad Pública de Rwanda.

Los objetivos de nuestra primera visita a Rwanda se resumen en:

- **Objetivo 1.** Realización del Curso teórico-práctico de Leprología y Dermatología Tropical.
- **Objetivo 2.** Toma de contacto con el Programa Nacional de Lucha contra la Lepra y la Tuberculosis (PNILT) de Rwanda y estudio de posibilidades de trabajo futuras en el país.
- **Objetivo 3.** Toma de contacto con Fundación Damián de Bélgica, coordinadores de ILEP en Rwanda y quienes colaboran con el PNILT.

Para ello, y tras un estudio de necesidades realizado por la Universidad Miguel Hernández que lleva varios años coordinando el Programa Formativo en Nemba, se planificó la realización de este primer curso en Dermatología Tropical y Lepra. Al mismo acudieron 11 médicos de diferentes hospitales del país quienes fueron formados tanto teórica como prácticamente, mediante la revisión de casos clínicos, no sólo de los diferentes aspectos de la lepra, como su clínica, control de tratamiento, la prevención y rehabilitación de discapacidades, pero también comprendió diferentes patologías dermatológicas que comúnmente se presentan en los trópicos, como las dermatomicosis superficiales, semiprofundas y profundas, infecciones bacterianas de la piel, micobacteriosis, dermatozoonosis y dermatosis por protozoos. Todos los participantes demostraron gran interés durante el curso y recalcaron la importante necesidad que existe en el país en cuanto a la formación en materia dermatológica.

Durante nuestra visita, mantuvimos una reunión de trabajo con el Programa Nacional de Lucha contra Lepra, en cuya sede el personal de Fontilles impartió unas charlas formativas sobre esta enfermedad para supervisores de campo del programa.

Así mismo, tuvimos la oportunidad de trabajar con el programa y con la asociación belga Fundación Damián en una campaña de detección activa de lepra,

organizada para la zona de Cyangugu, actual Nyamasheke, donde pudimos comprobar que, si bien la lepra no representa un problema grave en este país, existen todavía muchos enfermos por diagnosticar, así como pacientes con secuelas por la enfermedad, cuyo tratamiento o cuidado sería impensable sin ayuda externa, pues el acudir a centros de salud u hospitales para el cuidado de las úlceras supone un importante gasto económico imposible de subsanar para muchas de estas personas.

## **CONCLUSIONES**

Una vez más, recalcamos la incesante necesidad de capacitación de personal sanitario rwandés en dermatología tropical, no sólo en su diagnóstico clínico, sino también en el control, tratamiento y educación para la salud de las diferentes patologías comunes que afectan a la piel de la población.

La colaboración iniciada con el personal del Programa Nacional de Lucha contra la Lepra y con la Fundación Damián en Rwanda permitirá a la Asociación Fontilles poder continuar este proceso de formación iniciado durante el presente año, que podrá ser organizado en otras ocasiones dado su gran aceptación y vistas las existentes necesidades.



### ASPECTOS INMUNOLÓGICOS EN LA INFECCIÓN POR *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Juan J. Camarena Miñana\*, Rosa González Pellicer\*

#### INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica causada por *Mycobacterium leprae* cuya patogenia resulta un verdadero ejemplo del papel que la respuesta inmunitaria (RI) de tipo celular por parte del sistema inmunológico del paciente desempeña en la enorme variabilidad de presentación clínica de esta patología transmisible. Este amplio rango de presentación clínica RI-dependiente supone que será el estudio de los mecanismos inmunológicos que intervienen en su patogenia una de las bases necesarias para un adecuado y necesario conocimiento de la enfermedad.

La lepra se entiende mejor como enfermedad en donde se produce la conjunción de dos aspectos patogénicos importantes. En primer lugar el hecho de tratarse de una infección microbiana crónica que presenta este amplio rango de RI de tipo celular en el huésped humano que responde de diferentes formas frente a la infección. El segundo aspecto a tener presente es que se trata inicialmente de una neuropatía periférica que se inicia como una infección con aspectos inmunológicos, pero que a menudo cursará con secuelas que se van extendiendo a lo largo de los años, y que, aunque puede evolucionar hacia la curación, conllevará una serie de consecuencias no solo físico-clínicas sino también psicológicas y sociales (Scollard *et al.*, 2006).

Desafortunadamente esta infección parece “no estar preparada” para desaparecer por el momento, pese a los enormes avances tanto en el conocimiento de sus mecanismos patogénicos, como de la mayor eficacia en su diagnóstico precoz y sobre todo de la introducción de adecuadas medidas de tratamiento y prevención. A pesar de la disminución de casos en los últimos tiempos y de que diversos modelos matemáticos aplicados hablan del lento descenso de la incidencia y prevalencia de la enfermedad por *M. leprae*, ésta continuará siendo uno de los mayores problemas de salud pública, al menos durante décadas (Meima *et al.*, 2004).

\*Departamento de Microbiología. H. Universitario Dr. Peset. Universitat de València. España.

De hecho la enfermedad, que permaneció incurable hasta 1940 con la introducción de la dapsona, es en la actualidad una infección tratable con multiterapia que consigue incluso de forma ambulatoria curaciones clínicas y bacteriológicas. La utilización de quimioterapia combinada efectiva desde 1982 por la OMS y el esfuerzo global realizado para el control de esta enfermedad ha mostrado sus frutos. Además, el mejor conocimiento de los mecanismos inmunológicos que intervienen en su evolución ha ayudado a la introducción de tratamientos combinados con inmunoterapia. Sin embargo, asumiendo que los casos de enfermedad son detectados y curados y que *M. leprae* no tiene reservorio natural de importancia biológica, las razones de esta estabilidad en su incidencia global y el hecho por el que la enfermedad todavía estuvo presente en el año 2005 en 84 países a nivel mundial, aunque con casos concentrados básicamente en India y Brasil, son realidades que siguen ocurriendo desafortunadamente y cuyas razones últimas siguen sin esclarecerse (Távora, 2006).

El actual interés del estudio de los aspectos inmunológicos en la infección por este microorganismo se refuerza por el hecho de que la lepra constituye uno de los modelos etio-patológicos especiales más adecuado para el estudio de la RI en humanos, basado en las distintas formas de reacción mediada por la respuesta celular (Rosen *et al.*). Ante la infección por un mismo microorganismo, la bacteria *M. leprae*, el paciente presentará un amplio rango de formas clínicas multivariadas con un amplio espectro clínico que va desde las formas polares lepromatosa o tuberculoide pasando por las distintas formas intermedias o dimorfas, basándose en el camino que toma la respuesta inmune básicamente celular. Así, las variaciones en la forma de presentación clínica de esta enfermedad parecen basarse más en las características del huésped humano (factores genéticos y respuesta celular en cada caso) que en la patogenicidad del microorganismo.

Un segundo aspecto que hace de la lepra una patología interesante desde el punto de vista de su estudio inmunológico es el hecho de la pérdida importante de inmunidad de tipo celular en determinados casos. La forma lepromatosa de la enfermedad representa el polo en el que el paciente presenta un cuadro de anergia.

Los últimos avances en el desarrollo de la Inmunología y de la Microbiología Molecular empiezan a explicar el modelo de comportamiento como patógeno intracelular que *M. leprae* representa. Además, recientes estudios sobre genética en humanos indican que la inmunidad frente a *M. leprae* está controlada tanto por determinantes genéticos de susceptibilidad o resistencia a la infección como por la relación entre el tipo de HLA-D y la RI. Así, el mejor conocimiento del microorganismo con la secuenciación de su genoma y de los modelos de RI celular en distintos grupos de población y el estudio de factores relacionados con el huésped humano, acabará dando sus frutos y nos llevará, quizás en pocas décadas, a un control aceptable de esta enfermedad y por qué no, a llegar a cumplir objetivos de erradicación que hasta ahora parecían impensables.

## MYCOBACTERIUM LEPRAE: AGENTE ETIOLÓGICO DE LA LEPRO

### *Características microbiológicas*

La lepra es una enfermedad crónica causada por el bacilo de Hansen, *Mycobacterium leprae*, que aparece en las lesiones de los individuos afectados. Este agente posee una serie de características propias que condicionan el desarrollo de la enfermedad. Es un bacilo ácido-alcohol resistente, inmóvil, sin cápsula ni esporas, que no se ha podido cultivar hasta el momento en condiciones habituales *in vitro*. A lo largo de demasiados años su estudio se ha tenido que basar en la utilización de modelos experimentales de infección en animales, principalmente en armadillo y en almohadilla plantar de ratón. Por tanto son varias las características destacables que distinguen a *M. leprae* de la mayoría del resto de patógenos bacterianos humanos, tales como un inusual largo periodo de generación, una temperatura óptima de crecimiento entre 27° y 30° C y una gran resistencia al crecimiento en medios artificiales. Además, la secuenciación completa del genoma de *M. leprae* (Cole *et al.*, 2001) revela la evidencia de una extensión y reorganización genómica, haciendo de *M. leprae* un parásito intracelular obligado. La pérdida de genes implicados en rutas metabólicas cruciales explica la imposibilidad de cultivar la bacteria así como su lenta duplicación.

Es así como se ha podido demostrar que posee un tiempo de generación muy elevado de más de 10 días, algo que explicaría su relativamente “poca contagiosidad” y esa evolución crónica de años desde el momento del contagio. Además, el que este microorganismo se comporte mejor metabólicamente a temperaturas inferiores a 37 ° C explicaría su manifiesto tropismo por las áreas de menor temperatura del cuerpo humano como la piel, los lóbulos en las orejas, zonas acras de extremidades y mucosa de vías respiratorias superiores (fosa nasal). Este tropismo es también marcado en el caso de tejido nervioso periférico, tejido vascular e incluso de órganos internos (Murray, 2003).

### *Estructura de la pared bacteriana de M. leprae y su capacidad antigénica*

Desde el punto de vista antigénico resulta interesante estudiar de forma particular la composición de la pared celular de *M. leprae*. Por estudios químicos básicos se conoce que esta pared está formada por un complejo de peptidoglicano, arabinogalactano y ácidos micólicos covalentemente unidos con una composición muy similar a las de otras especies del género *Micobacteria*. El núcleo importante de la pared celular está formado por peptidoglicano covalentemente unido al galactano y más externamente al arabinano (que forman la zona electrodenso de la pared) y por ácidos micólicos que en la zona más externa forma una bicapa pseudolipídica que se entrelaza con las cadenas ramificadas del arabinano en la zona electrotransparente. Este núcleo de la pared celular es atravesado por

moléculas de lipomanano (LM) y de lipoarabinomanano (LAM). En la parte más externa de la pared se forma una especie de cápsula donde se encuentran moléculas de monomicolato de threalosa (TMM), ácido micocerosoico de phthiocerol dimicocerosatos (PDIMs) y de glicolípido-fenólico (GLPs), formando una zona electrotransparente (Vissa y Brennan, 2001).

El conocimiento de esta compleja estructura resulta de interés patogénico ya que se ha postulado de forma clara que el lípido dominante que lleva a este microorganismo a actuar antigénicamente de forma específica es el GLP-1. Estudios relativamente recientes indican que el GLP-1 está implicado en la interacción de *M. leprae* con la laminina de las células de Schwam, sugiriendo además el posible papel de GLP-1 en las interacciones entre bacilo y nervio sensitivo periférico (Ng *et al.*, 2000).

### *Aspectos inmunopatológicos generales y clasificación de la lepra*

En la evolución desde el contacto del paciente con *M. leprae* hasta el desarrollo patogénico de la enfermedad leprosa con sus distintas variantes, se pueden describir dos fases (figura 1). En la primera, los individuos con susceptibilidad intrínseca infectados pueden acabar desarrollando una infección cutánea aislada (lepra Indeterminada-LI) que a menudo permanece indetectable durante años y que puede incluso curar de forma espontánea. La LI como forma inicial de presentación supone un reto diagnóstico. La observación de lesiones cutáneas con alteraciones sensitivas (pérdida de sudoración o de sensibilidad térmica) diagnosticadas como LI suponen un diagnóstico clínico precoz necesario para poder intentar inclinar la evolución de la enfermedad hacia formas más benignas apoyando una buena respuesta. En caso contrario y sin tratamiento adecuado el proceso continua hasta la segunda fase en la que aparece un espectro de formas clínicas de lepra que van desde formas localizadas hasta infección sistémica severa. La variabilidad de la presentación clínica de la enfermedad está relacionada con el tipo de respuesta inmune que presenta el huésped, con formas localizadas que se asocian a una fuerte RI mediada por células, Th1, y unas formas sistémicas asociadas con una predominante RI de tipo humoral, Th2. Por tanto, la variabilidad del cuadro clínico dependerá de la RI del huésped ante la bacteria invasora (Roitt *et al.*, 2001).

Queda claro por tanto que la lepra se caracteriza por presentar un amplio rango de manifestaciones clínicas e histopatológicas y que esta diversidad está basada en la habilidad del huésped de desarrollar de forma distinta una RI celular frente a *M. leprae*. Esto ya fue definido en 1964 por Skinsnes como “espectro inmunopatológico” (Skinsnes, 1964). Sólo 2 años después Ridley y Jopling (1966) describen la acertada y ampliamente aceptada clasificación bipolar de lepra RI-dependiente (lepra lepromatosa-LL y Lepra Tuberculoide-TT), con tres formas intermedias (borderlaine lepromatosa-BL, mid-borderlaine-BB y borderlaine tu-

berculoide-BT), cada una con sus características clínicas, histopatológicas e inmunológicas. Así esta clasificación en cinco tipos de lepra resulta la más adecuada para diferenciar patogénicamente las diversas formas de presentación basadas en el tipo de RI que presenta el paciente.

Posteriormente, y basándose en un sistema de clasificación práctico orientado al tratamiento, la OMS propone englobar a los pacientes con lepra en dos grupos: los casos paucibacilares y los multibacilares. En los primeros la respuesta inmunitaria celular es de tipo Th1 y por tanto funcional y operante, mientras que en los multibacilares esta respuesta de tipo Th2 va a resultar deficiente, de manera que el paciente llega hasta incluso un estado de anergia, con reacción de Mitsuda negativa, que hace que no sea posible el control inmunológico de la enfermedad. En base a esta clasificación de la OMS los pacientes con una única lesión cutánea comprenden casos paucibacilares de lesión única o lepra paucibacilar (PB) que incluye a todos los casos que presentan 5 ó menos de 5 lesiones cutáneas, mientras que los pacientes que presentan 6 ó más lesiones cutáneas se clasifican como multibacilares (MB). Cuando se comparan los 2 sistemas, los pacientes PB con una única o múltiples lesiones son generalmente equivalentes a los TT+BT, mientras que los pacientes MB representan a los BB+BL+LL del sistema de Ridley-Jopling (1966).

En la figura 2 se esquematiza la correlación inversa entre el índice bacteriano (baciloscopia) y la inmunidad celular medida según reactividad a lepromina o Reacción de Mitsuda que define cada una de las formas del espectro leproso. En la práctica la anergia celular se pone de manifiesto por negatividad de la prueba de la lepromina que cuando es positiva aparece como una reacción inflamatoria conocida como Reacción de Mitsuda. La prueba se basa en la inoculación intradérmica de suspensión de tejido bacilífero inactivado por calor, preparada a partir de nódulos lepromatosos. Se considera positiva cuando aparece induración mayor de 5 mm de diámetro a los 21-28 días de su inoculación. En la actualidad, para el estudio inmunológico completo del paciente con lepra se recomienda medir la RI celular tanto *in vivo* como *in vitro*. El estudio *in vitro* completo se puede realizar mediante la Reacción de Mitsuda ya descrita, añadiendo además pruebas de inmunidad celular utilizando métodos de transformación linfocitaria, de inhibición de migración macrofágica, células supresoras y determinación de linfocinas (Parham, 2006). De ellos, la prueba de lepromina se sigue utilizando como base en la clasificación de las distintas formas de lepra, aunque no todos los autores parecen estar de acuerdo con la utilidad clásicamente asignada a este método (Scollard *et al.*, 2006). En la actualidad se tiende a apoyar el que la respuesta a lepromina en la Reacción de Mitsuda parece ser no específica de lepra. Un resultado negativo se asocia con formas lepromatosas de lepra con incapacidad para responder frente a *M. leprae* y eliminar el bacilo. Por el contrario, una lepromina positiva a las 4 semanas se asocia con la capacidad de desarrollar una respuesta granulomatosa, implicando la participación de células presentadoras de antígeno y linfoci-

tos CD4+, y en pacientes leprosos el éxito en la eliminación del bacilo (Fujita *et al.*, 1991; Petri *et al.*, 1985). El estudio de respuesta humoral, básicamente en LL, se realiza mediante titulación de anticuerpos de tipo IgM anti-GLP-1 mediante métodos de ELISA o de inmunocromatografía (Buhner-Sékula *et al.*, 2003).

En resumen, la evolución tal y como se observa en la figura 2, dependerá de si la RI celular es enérgica y adecuada, dando una forma clínica benigna y limitada (TT), o si es pobre o nula, produciéndose una RI humoral no protectora y una forma difusa de LL, que si llega a un estado de anergia conlleva que el bacilo invada todos los órganos del individuo excepto cerebro y pulmón. En este caso se demuestra un alto título de anticuerpos no protectores fundamentalmente frente al antígeno específico glicolípido fenólico (PGL-1) de *M. leprae*. Estos anticuerpos permitirían la detección de infección subclínica, fallo de tratamiento por resistencia, o incluso mejoría clínica en el caso de disminución de su título. Por el contrario, títulos más altos indicarían formas más graves y progresivas de la enfermedad en relación con la mayor carga bacteriana. La forma borderline, zona del espectro donde se encuentra el mayor número de pacientes, tiene características intermedias entre las formas tuberculoides y las lepromatosas.

Aunque la clínica de la lepra se producen principalmente en la piel y nervios periféricos, con disminución sensorial y deformidades físicas (Jacobson y Krahenbuhl, 1999), sin embargo, afortunadamente solo el 12-15% de los afectados presentarán las diferentes formas de la enfermedad, mientras que el resto (75-78%) permanecen sanos o con infección subclínica o evolucionando hacia la denominada lepra abortiva.

## LA RESPUESTA INMUNITARIA EN LAS DISTINTAS FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LA LEPROA

### *El camino de Th0 hacia Th1/Th2 y su implicación en la lepra*

En el caso de la lepra la bacteria se asocia tanto a la supresión de la inmunidad celular como a una fuerte respuesta antibacteriana mediada por células, provocando las dos formas principales de la enfermedad ya comentadas (Rosen *et al.*). En la LL la inmunidad celular está profundamente deprimida, por lo que *M. leprae* está presente y la RI frente al antígeno específico o incluso frente a otros antígenos está suprimida. Se llega al estado de anergia, que indica ausencia de hipersensibilidad de tipo retardado a otros antígenos no relacionados con *M. leprae*. Por el contrario en la TT existe una potente inmunidad mediada por células con activación de macrófagos, que no erradica la infección pero sí la controla. Aquí se encuentran pocos microorganismos viables en el tejido, y la mayoría de síntomas se producen por respuesta inflamatoria frente a microorganismos persistentes. La diferencia entre las dos formas de la enfermedad puede deberse a la proporción de células Th1 y Th2, resultado de las citocinas producidas por las células T CD8 (Janeway).

De forma global y para entender los aspectos básicos de estas reacciones hay que recordar que las células T CD4 maduras producidas en el timo se diferencian en dos fenotipos distintos, Th1 y Th2, con funciones diferentes en la RI, y producidas desde las denominadas Th0 (figura 3). Las Th1 y Th2 se diferencian por las citocinas que secretan una vez activadas. Las Th1 secretan IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\beta$ , mientras que las Th2 secretan IL-4, IL-5 e IL-10. Las consecuencias de esta diferenciación de Th0 en Th1/Th2 son muy importantes, Th1 predispone a la RI hacia la activación de los macrófagos y RI celular, mientras que Th2 predispone hacia una RI celular no adecuada con la formación de anticuerpos (RI humoral). Esta diferenciación también depende de las citocinas. La diferenciación a Th1 depende de IL-12 y IFN- $\gamma$ , mientras que la de Th2 depende de IL-4 (Rosen *et al.*).

Dado que la diferenciación a Th1 o Th2 se produce de forma rápida en la RI adaptativa, la capacidad de los agentes patógenos para estimular la producción de citocinas por las células del sistema inmunitario innato, no adaptativo, desempeña un papel importante en la determinación del curso posterior de la respuesta. En el caso de las micobacterias que invaden o activan a los macrófagos y las células NK de forma no específica, éstas inducen a las células a secretar IL-12 favoreciendo así la diferenciación a Th1, que secretaran IFN- $\gamma$ . Se produce un mecanismo de retroalimentación ya que el IFN- $\gamma$  favorecerá a su vez el desarrollo de Th1, bloqueando además el desarrollo de Th2. La IL-12 que también amplifica Th1, no actuará sobre Th2 al carecer éstas de la cadena  $\beta$  del receptor IL-12. La diferenciación de Th2 favorecida por distintos agentes patógenos genera la producción de IL-4. En este caso el mecanismo de amplificación se basa en las citocinas producidas por las Th2 (IL-4, que promueve el desarrollo de Th2 e IL-10 que bloquea el desarrollo de la Th1). Una vez el fenotipo Th se vuelve dominante en el curso de la respuesta resulta difícil de cambiar ya que los productos de las citocinas de las células Th1 y Th2 se inhiben recíprocamente (Janeway).

Así pues, el resultado de ciertas infecciones, de las que *M. leprae* constituye un buen ejemplo, está influido en gran medida por el tipo de respuesta de células T que se lleva a cabo. En el caso de la lepra, la TT está asociada con una RI celular vigorosa Th1 contra los bacilos con activación de macrófagos y eliminación de micobacterias. En la LL predomina la respuesta Th2, que producirá anticuerpos anti *M. leprae* y diseminación de los bacilos con mayor destrucción de tejidos.

### *Características de las distintas formas clínicas*

Las principales características diferenciales entre las dos formas polares de lepra se resumen en la tabla 1. En el polo lepromatoso, en sus fases iniciales, ya aparecen en la piel máculas múltiples pequeñas y simétricas, eritematosas que evolucionan a placas infiltradas y posteriormente a nódulos que se caracterizan por su elevada carga bacilar. La localización es más habitual en zonas acras con menor temperatura como lóbulos de oreja, tronco, extremidades y cara donde

aparece la típica “facies leonina” por acumulación de nódulos y alopecia de pestañas y cejas. Existe afectación de nervios periféricos, con inflamación y lesiones multibacilares causantes de anestesia y/o parálisis. En el lugar de la lesión se observan infiltrados de células mononucleares con abundantes macrófagos espumosos con globos de bacilos en su interior. Los linfocitos son escasos. Lo que caracteriza inmunológicamente a estos pacientes es el fallo profundo de la RI celular mediada por un tipo de respuesta Th2, con Reacción de Mitsuda y linfoproliferación inducida por *M. leprae* totalmente negativas. Aparece una respuesta inmune de tipo humoral, con hiperproducción de determinadas clases de inmunoglobulinas que puede conllevar depósitos amiloideos y que en todo caso no es una respuesta protectora, pudiendo en estos casos ser utilizado como ayuda diagnóstica mediante la detección de esta hipergammaglobulinemia. Es en estas fases donde la detección de anticuerpos de tipo IgM frente a antígenos específicos como el GLP-1 se ha utilizado como marcador diagnóstico.

En el polo de la lepra tuberculoide el tipo de lesión y la clínica de los pacientes no es tan aparatosa, afectándose como ya se ha visto individuos que mantienen una correcta RI celular frente a la infección por *M. leprae*. Las lesiones en piel suelen ser escasas o únicas, no simétricas, con borde delimitado. Se trata de lesiones característicamente resacas, con piel sin sudoración, alopécicas y variablemente anestésicas principalmente en su zona central. Puede aparecer también inflamación de nervios periféricos en donde su histología, al igual que en las lesiones cutáneas, sí aparecen típicas lesiones granulomatosas con abundantes células linfocitarias, macrófagos, células epiteloideas y células gigantes multinucleadas, en donde sin embargo no se observan bacilos. Inmunológicamente estos pacientes presentan una elevada reactividad frente a la lepromina, con respuesta de tipo Th1 y ausencia de respuesta humoral.

Aunque la clasificación clínica de cada paciente en su forma correspondiente de presentación polar TT o LL es bastante estable, cada vez queda más establecida la clara relación entre los posibles y distintos cambios inmunológicos que ocurren en cada paciente y la evolución de la lepra en dirección al polo opuesto formando las lepras intermedias o en su caso la producción de una serie de reacciones leprosas que pueden en un momento determinado alterar el estatus de la enfermedad. Estas leproreacciones están inmunológicamente motivadas y existen en la actualidad numerosos estudios que explican su patogenia. En el caso de las reacciones de tipo I o reacción reversa algunos pacientes con formas TT o BT pueden presentar fenómenos de hiperactividad de la respuesta de células Th1 CD4+ que conllevan hiperproducción de las citocinas correspondientes proinflamatorias produciéndose fenómenos de hipersensibilidad con daño inflamatorio a nivel neuronal (neuritis). Las reacciones de tipo 2 ocurren habitualmente en pacientes del polo LL ó BL y se basan en la producción de inmunocomplejos resultado de la hipersensibilidad de tipo humoral propio de este tipo de pacientes.



### *Mecanismos de anergia en la lepra lepromatosa*

Los anticuerpos anti *M. leprae* uniéndose a los antígenos micobacterianos presentados en la superficie de las células infectadas, pueden interferir en la actividad de las células T CD8. Los pacientes con LL poseen células T CD8 que suprimen la respuesta Th1, generando IL-10 y TGF- $\beta$ . La IL-10 inhibe las Th1, suprimiendo tanto la liberación de citocinas por los macrófagos como su capacidad para eliminar microorganismos intracelulares. El TGF- $\beta$  también inhibe la capacidad de eliminación intracelular de los macrófagos.

Aunque éstos son los mecanismos clásicamente descritos de esta forma polar de LL con RI no adecuada, la LL se caracteriza por la incapacidad del paciente para responder específicamente a los antígenos de *M. leprae*. Esta anergia celular de LL se ha intentado explicar además por múltiples mecanismos en distintos trabajos a lo largo de los últimos años. La propuesta inicial de Kaplan y Cohn (1985) de que los leucocitos de pacientes LL no responden al estímulo bacilar ni cuando se suplementan con IL-2 exógena ni cuando se liberan de monocitos, que podrían presentar actividad supresora, no ha sido apoyada por demasiados autores. Otro posible mecanismo propuesto para explicar la anergia sería la hiperactivación de células OKT8+ supresoras en las lesiones LL (van Voorhis *et al.*, 1982) en donde predominan las células CD8+. Defectos en la presentación de antígeno por las células APC (Desai *et al.*, 1989), una deficiente expresión de moléculas coestimuladoras, el fallo en la producción de citocinas proinflamatorias o de sus receptores y la actividad excesiva de células productoras de citocinas anti-inflamatorias han sido mecanismos analizados por Rojas-Espinosa, que estudia algunos de estos hallazgos como posibles mecanismos que explicarían la anergia en estos casos. Se analizan defectos en la expresión de receptores tipo Toll-TLRs (Bochud *et al.*, 2003), defectos en la expresión de CD 40 (Yamouchi *et al.*, 2000) o defectos en la expresión de B7-1 y CD28 (Agrewala *et al.*, 1998). Todos estos aspectos ampliamente revisados en los últimos años por Grange y Lethaby (2004) y por Scollard *et al.* (2006) nos dan una idea de la dificultad de análisis de estos fenómenos, quedando claro que la anergia en LL es claramente multifactorial, en donde interviene tanto características de huésped, cambios tisulares infección dependientes y factores dependientes del microorganismo.

### *Factores dependientes de huésped y mecanismos moleculares en la patogénesis de la lepra*

Clásicamente se ha considerado que la lepra está ligada a genes predisponentes relacionados con el sistema de histocompatibilidad o sistema HLA en los humanos. Sin embargo tras exposición al bacilo, no todas las personas teóricamente susceptibles por presentar un mismo periodo de convivencia íntima y prolongada con el paciente bacilífero van a presentar, tras ese largo periodo de va-

rios años de incubación, la enfermedad. Solo un grupo de individuos expuestos a *M. leprae* desarrollan enfermedad clínica, que además puede cursar con un amplio espectro de manifestaciones. Esto se atribuye a los genes del huésped que influyen en el control de la infección inicial y en la respuesta inmunitaria del individuo contra el microorganismo. Estos pueden determinar el nivel de resistencia o susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad (Motta *et al.*, 2006). La identificación de los distintos genes permite una mejor comprensión de su papel en la susceptibilidad de ciertos individuos a determinados tipos de lepra.

Las interacciones entre el patógeno y huésped son complejas pero fundamentales para el desarrollo de la infección. En la lepra la susceptibilidad para la infección “per se” es dependiente de los mecanismos iniciales entre *M. leprae* y sus dianas celulares, en particular los macrófagos y las células de Schwann del sistema nervioso periférico. En el granuloma de la LL se observan gran número de bacilos intramacrofágicos. Aunque se han propuesto posibles mediadores de esta interacción su identificación no es del todo conocida. Rambukkana *et al.* (1997) demostraron las dianas específicas para *M. leprae* en nervios periféricos: la proteína de 21 kDa (ML-LBP21) y/o especie-específicas GLP-1 para el dominio G de la laminina-2, que media en la invasión de las células de Schwann.

### *Influencia de factores genéticos en la lepra*

La hipótesis de lepra como enfermedad hereditaria viene desde la Edad Media. El monje franciscano Bartholomaeus Angelicus postuló en 1246 que esta enfermedad era transmitida de padres a hijos. La investigación científica moderna con la hipótesis de intervención de componentes genéticos en la susceptibilidad humana a la lepra se inició con los primeros estudios de lepra entre hermanos gemelos ya en 1900 (Chakravarti y Vogel, 1973).

En los últimos años se han realizado numerosos trabajos que estudian el modelo de herencia, los posibles genes de susceptibilidad a la lepra, así como el análisis de varios complejos asociados a distintos fenotipos de la enfermedad. Los estudios en la isla de Desirade (Abel y Demenais, 1988) descartaban un modelo esporádico no familiar, evidenciando un modelo Mendeliano con genes co-dominantes o recesivos que controlaban la susceptibilidad a la lepra y a la lepra no-lepromatosa respectivamente.

La influencia de los factores genéticos humanos en la inmunidad frente a *M. leprae* parece operar, según el modelo de Scollard *et al.* (2006) en dos niveles. El primero que determinará la susceptibilidad o resistencia a la infección es una manifestación de la RI innata mediada por células de tipo monolítico. Si la resistencia innata es insuficiente se produce la infección, estableciéndose la expresión genética de segundo nivel donde interviene la RI adaptativa con sus posibles mecanismos de hipersensibilidad. Esta inmunidad adquirida es mediada inicialmente a través del linfocito T en cooperación con la célula presentadora de antígeno. La

asociación de los genes implicados tanto en la RI innata como en la adaptativa frente a la lepra ha sido recientemente revisada por Marquet y Schurr (2001), mientras que los mecanismos que pueden afectar a la resistencia humana a la infección por *Micobacterias* lo han sido por van de Vosse *et al.* (2004).

#### *Factores genéticos que intervienen en la respuesta innata en lepra*

– **PARK2/PACRG.** Estos genes identificados por Mira *et al.* (2004) han supuesto uno de los mayores avances para el conocimiento estando asociados con la susceptibilidad del ser humano a *M. leprae*. El locus específico es una región promotora de PARK2 y un gen co-regulador “PACRG” localizados en el cromosoma Cq25-q27. A pesar de diversos ensayos (Mira *et al.*, 2003, 2004) el mecanismo exacto por el que estos genes intervienen en la susceptibilidad a la lepra sigue sin conocerse de forma exacta.

– **NRAMP1.** La resistencia natural a un número de parásitos intracelulares no relacionados tales como *Mycobacterium bovis*, *Leishmania donovani* y *Salmonella typhimurium* está controlado en el ratón por el gen Nramp1 (proteína macrofágica asociada a resistencia natural 1). El homólogo humano NRAMP1 en la región 2q35 y se expresa en bazo, pulmón, hígado y sobretodo en leucocitos de sangre periférica. NRAMP1 podría estar asociado con diferentes tipos de lepra en determinadas poblaciones probablemente por su influencia en la expresión de moléculas de clase II, regulación de expresión del TNFA e inducción de la óxido nítrico sintetasa (Blackwell *et al.*, 2000).

#### *Factores genéticos que intervienen en la RI adquirida en lepra*

– **HLA.** En la lepra la RI está determinada en parte por factores genéticos ligados al complejo mayor de histocompatibilidad. El HLA humano es un conjunto de genes localizados en la región cromosómica 6p21. Los genes de los HLA fueron unos de los primeros implicados en susceptibilidad a lepra estudiados en diversas poblaciones. En el caso del sistema HLA se han asociado en el caso de la lepra moléculas de clase II como factores genéticos implicados, donde análisis de segregación en varias poblaciones sugieren una relación de alelos particulares de los antígenos de clase II con el desarrollo de determinadas formas de enfermedad. En el trabajo de Motta *et al.* (2007) sobre población argentina concluyen en la discusión que si bien analizados sus resultados y los numerosos estudios poblacionales al respecto se describe una asociación elevada entre la presencia del alelo HLA-DR2 en los pacientes con lepra en Asia y África y un incremento del alelo DR3 en la TT en Surinam y DQ1 en LL en México, resulta necesario continuar trabajando con el tema de los genes en el aspecto alélico, de manera que se puedan establecer de forma más precisa los alelos HLA involucrados en susceptibilidad o resistencia. Quizás esta conclusión se deba a que los grupos de población

estudiados en diferentes lugares del mundo son en general demasiado pequeños como para establecer conclusiones determinantes.

– **TAP.** El transportador asociado con el procesador de antígenos (TAP) está formado por 2 polipéptidos, TAP1 y TAP2, estrechamente relacionados con los genes localizados de región de HLA de clase II en el cromosoma 6p21 (Spies *et al.*, 2006). La relación entre TAP y susceptibilidad a la lepra se demostró en el estudio de (Rajalingam *et al.*, 1997). Una variante del TAP2 fue la mayoritaria entre casos de TT cuando se comparó con los controles, concluyendo que, además de los clásicos genes HLA, los TAP2 pueden tener influencia en la susceptibilidad a la lepra TT.

– **TNF-A.** Es una citocina pro-inflamatoria e inmunomoduladora con un efecto pleiotrópico en diferentes procesos biológicos. Diversos estudios genéticos han demostrado la influencia de las variaciones de este factor en el fenotipo de lepra (Shaw *et al.*, 2001; Roy *et al.*, 1997; Santos *et al.*, 2002). En lepra el TNF- $\alpha$  está generalmente asociado con resistencia a *M. leprae*. Los niveles de TNF- $\alpha$  están elevados en pacientes con enfermedad tuberculoide resistente y con leproreacciones tipo I, mostrando un incremento de expresión de citocinas también a nivel local en las lesiones cutáneas en estas manifestaciones de lepra.

– **TLRs.** Los receptores humanos Toll-like (TLRs) son moléculas de la superficie celular que juegan un importante papel en el reconocimiento de patógenos. Como resultado de su activación se produce la liberación de varios mediadores químicos de inmunidad, por lo que los genes TLR también parecen ejercer una importante influencia en la RI específica precoz (Heine y Lien, 2003). Diversos estudios coinciden en que TLR2 controla la producción de citocinas, señal celular y otros aspectos de resistencia a *M. leprae* (Kang *et al.*, 2002; Kang *et al.*, 2004; Krutzik *et al.*, 2003).

– **Cromosoma 10p13.** Estudios realizados en familias del Sur de la India (Siddiqui *et al.*, 2001) revelan asociación de este gen con lepra tuberculoide paucibacilar. Esta fuerte asociación entre la región 10p13 y lepra paucibacilar pero no para la lepra “per se” o para otras formas clínicas de la enfermedad fue confirmado en estudios en población vietnamita (Mira *et al.*, 2003).

– **VDR.** La  $1\alpha$ , 25-dihydroxyvitamina D<sub>3</sub> ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), forma activa de la vitamina D, es un importante regulador de la respuesta inmune y ejerce diferentes efectos sobre sus distintas células. Se ha demostrado la asociación entre polimorfismos VDR y susceptibilidad a tuberculosis, aumentando la posibilidad de que este gen pudiera participar en el control genético de susceptibilidad a otras enfermedades por micobacterias, incluyendo la lepra. Roy *et al.* (1999) confirman que el gen VDR podría estar relacionado con los diferentes fenotipos de lepra, pero se necesitan más estudios para clarificar su papel.

### *Modelo de desarrollo de la respuesta inmune en lepra*

Los mecanismos de defensa del huésped que se producen durante las fases precoces e indeterminadas de la infección nos ayudan a comprender algunos aspectos de la inmunología de la lepra. Una RI efectiva en combinación con una baja virulencia del bacilo puede conferir resistencia al desarrollo de la enfermedad clínica. La extensa heterogeneidad genética en la susceptibilidad a lepra, la naturaleza multifactorial, los factores ambientales o estados que producen reducción de la inmunidad celular y que conllevan inmunosupresión serían factores a valorar en el desarrollo de la lepra en cada individuo.

El modelo de desarrollo de la enfermedad con evolución desde RI innata inicial a RI celular adaptativa parece ser el más aplicable. El desarrollo de la RI estará mediado por una serie de sucesos que acontecen tras el contacto con el bacilo. *M. leprae* es fagocitado por los macrófagos y los antígenos procesados se presentan de forma conjunta con las moléculas de clase II del MHC para ser reconocidos por los linfocitos T. Las células dendríticas y presentadoras del antígeno juegan un papel en la modulación de la RI innata precoz a *M. leprae* (Demangel y Britton, 2000) al ser, en ausencia de RI adaptativa, las primeras células que se encuentran con el bacilo. La producción local de citocinas modularán la respuesta inflamatoria. Durante esta RI innata los determinantes antigénicos del microorganismo son reconocidos por receptores expresados en las células del sistema inmune en el lugar inicial de exposición. Se describen en este lugar dos tipos de receptores: los receptores tipo-C-lectinas, dependientes de calcio y los denominados Toll-like (TLRs) parecen jugar un papel importante durante estas fases. Durante el proceso de respuesta adaptativa son las células T las implicadas. Las poblaciones estudiadas que intervienen en estos mecanismos serían las CD4+ con restricción MHC, CD1, CD8+, y células NK. El papel del macrófago y de las distintas citocinas implicadas en estos procesos se desarrolla de forma pormenorizada en la revisión realizada en 2006 por Scollard *et al.*, resumido en la tabla 2.

### **CONCLUSIONES GENÉTICO-INMUNOLÓGICAS**

Como se ha revisado, numerosos genes (HLA y no HLA) pueden modular la inmunidad mediada por células. Existe pues una naturaleza poligénica en la que intervendrían otros genes del sistema inmune e incluso otros marcadores genéticos implicados en diferentes manifestaciones patogénicas de la enfermedad. Así se han estudiado numerosos genes que pueden modular la inmunidad celular, apareciendo algunos de ellos en la lepra. A pesar de ello por el momento lo que se podría concluir al respecto es el que mundialmente no hay un patrón de asociación consistente que relacione sólo un factor genético como responsable de la lepra y sus distintas formas. La que se describe en la literatura y que se resume en el trabajo de Motta *et al.* (2007) es la existencia de genes que intervienen en la

modulación del desarrollo de la respuesta adaptativa, como son el HLA, MICA, TAP2, CTLA4 y otros genes que actúan como puente entre la respuesta innata y adaptativa, como es el caso de NRAMP1, TLR2, HPS70, TNF- $\alpha$  o MRC1.

Si bien numerosos trabajos asocian determinados antígenos de histocompatibilidad con formas de lepra, hasta el momento no se ha descrito de forma clara un gen HLA que presuponga resistencia o susceptibilidad a lepra. Van Eden *et al.* (1980, 1985) demuestran asociación significativa entre HLA-DR2 con lepra TT y entre HLA-DQ1 y lepra LL. Sin embargo Todd *et al.* (1990) observan más bien una simple “mayor frecuencia” de estos genes en pacientes afectados de lepra, sin diferenciar su forma. Cada vez son más los estudios encaminados a encontrar genes relacionados con la supuesta resistencia a la lepra. Entre ellos, el gen Nramp-1 (Canonne-Hergaux *et al.*, 1999) parece jugar un papel importante. Los estudios de estos autores demuestran que las células monocitarias de pacientes con lepra LL presentan una disminución significativa de los niveles de Nramp-1 relacionada con el desarrollo de esta forma. Más recientemente se ha postulado que este fenómeno estaría regulado a su vez por la menor expresión de un factor de transcripción propio del macrófago, como es el IRF-8 (Alter- Koltunoff *et al.*, 2003) que interviene a su vez en la expresión de determinadas interleucinas (IL12, IL18, IL-1 $\beta$ ).

En la actualidad el desarrollo de nuevas tecnologías para la identificación de variantes funcionales entre los numerosos polimorfismos localizados, nos ayudarán a una mejor comprensión de los mecanismos genéticos de control de susceptibilidad o resistencia a la lepra, proporcionando así nuevas perspectivas para un mejor tratamiento y prevención de esta enfermedad y poder abordar de forma definitiva las estrategias adecuadas para el control de la lepra.

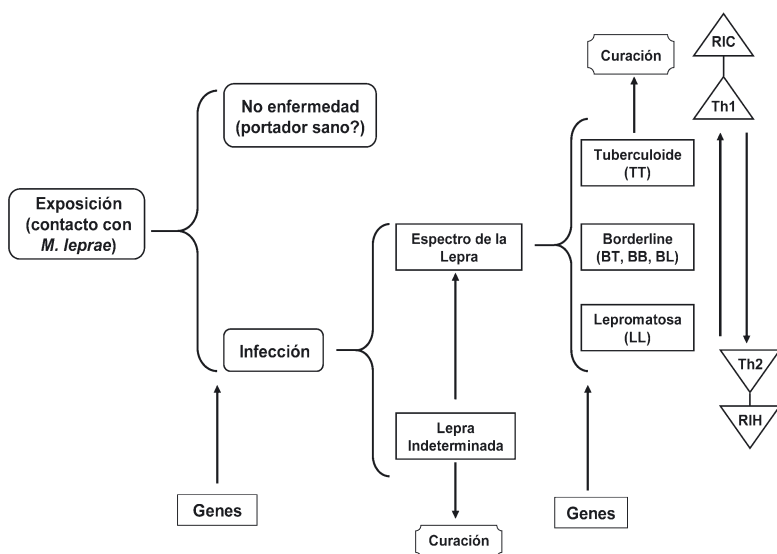
**Tabla 1.** Principales características diferenciales de las formas polares de la lepra

	<b>Lepra tuberculoide</b>	<b>Lepra lepromatosa</b>
<b>Clínica</b>	Granulomas e inflamación local. Daño en nervio periférico	Infección diseminada. Daño en hueso, cartílago y ligeramente difuso en nervio
<b>Presentación (recuento bacilar)</b>	Paucibacilar (bajo o indetectable)	Multibacilar (alt)
<b>Infectividad</b>	Baja	Alta
<b>Respuesta Inmune</b>	Celular	Celular/ humoral
<b>RI celular (LT)</b>	Normal, específica a los Ag de <i>M. leprae</i>	Escasa o ausente, sin respuesta a Ag de <i>M. leprae</i>
<b>Perfil de citocinas dominante</b>	Tipo Th1 (IL-2, IFN- $\gamma$ )	Tipo Th2 (IL-4, IL-5)
<b>Nivel de Ig en suero</b>	Normal	Hipergammaglobulinemia

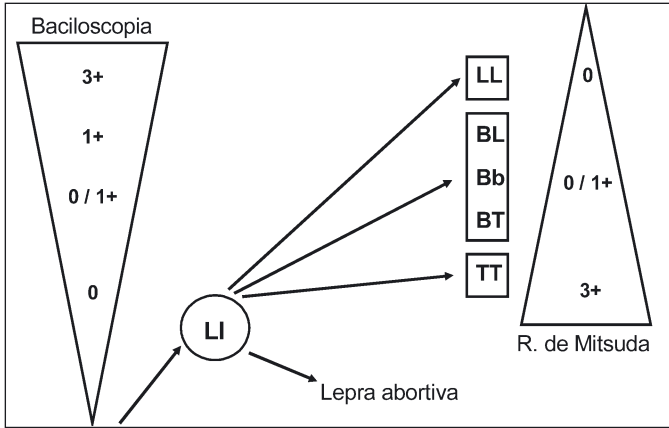
**Tabla 2.** Desarrollo de enfermedad leprosa. Influencia de factores genéticos y células implicadas (Scollard *et al.*, 2006).

Infección por <i>M. leprae</i>	RI innata	RI adaptativa	—————> °Lepra
<b>Marcadores genéticos</b>	PARK2/PARGC NRAMP1	MHC-II (HLA-D) Receptor TNF- $\alpha$ Cromosoma 10p13 TAP, Receptores Toll-like Re, receptor vit D	
<b>Células implicadas</b>	Monocitos Macrófagos Células dendríticas	CD4+ CD8+ CD1+ ( $\gamma$ , $\delta$ )	

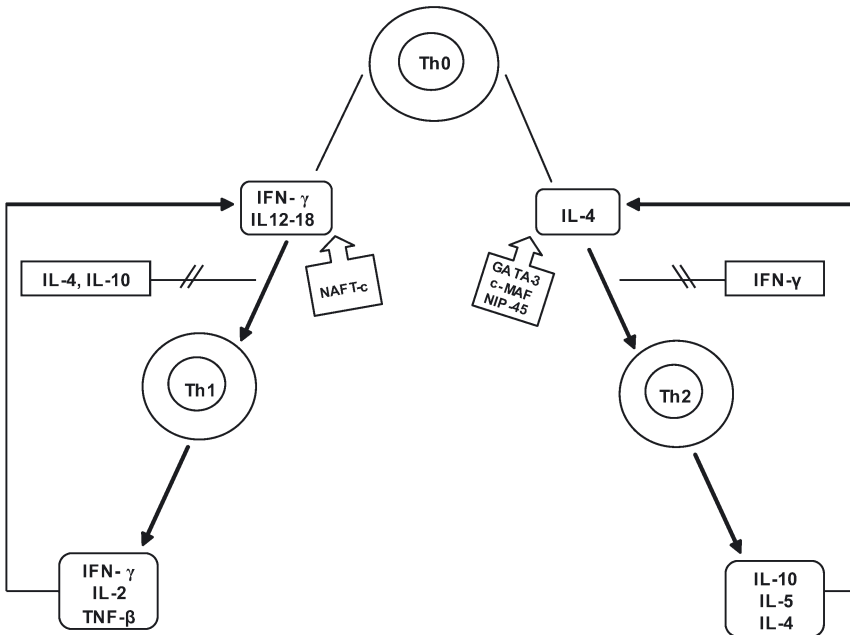
**Figura 1.** Patogenia y clasificación de la lepra



**Figura 2.** Historia natural de la lepra y relación entre sus distintas formas, capacidad bacilífera del paciente y respuesta inmunitaria celular



**Figura 3.** El camino de la Th0 hacia respuestas Th1 o Th2 y principales citocinas implicadas





### Clínica y Diagnóstico

**Bongiorno MR, Pistone G, Noto S, Aricò M.** Lepra tuberculoide y leprorreacciones tipo 1. [*Tuberculoid leprosy and Type 1 lepra reaction*]. Travel Med Infect Dis. [en línea] 2008; 6(5): 311-4. [Citado el 3 de noviembre de 2008]. Disponible en Internet: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760255?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760255?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)>.

#### Resumen:

Se describe el caso de un paciente con lepra tuberculoide y leprorreacción de tipo 1 natural de una región no endémica de Sicilia que vivió previamente en Manila, desde 2000 a 2005. Las lesiones cutáneas se volvieron infiltradas y edematosas. Las placas eran indoloras al tacto o pinchazo y había engrosamiento neural en los túneles fibro-óseos por debajo de la superficie cutánea, incluyendo el nervio cubital en el codo y el nervio tibial posterior (maleolo mediano). Durante los estudios electro-neurográficos, la conductividad de los nervios motores estaba diseminada. El diagnóstico de lepra se confirmó por su estancia en una zona endémica durante 5 años, por las lesiones cutáneas simultáneas y anomalías en los nervios periféricos. Fuera de las áreas endémicas, el diagnóstico sigue siendo un desafío para los médicos por dos motivos. Primero, el período de incubación de la lepra es el más largo de entre las enfermedades bacterianas y varía de un mes a más de cuarenta años. Segundo, en áreas no endémicas de lepra, no se piensa en esta enfermedad y los pacientes acaban siendo examinados por distintos especialistas. Los médicos de áreas no endémicas deben considerar la lepra como un diagnóstico diferencial si el paciente de regiones endémicas se presenta con lesiones indoloras, engrosamiento neural o lesiones cutáneas persistentes.

**Deleu D, Ruiz-Miyares F, Mesraoua B, Al-Hail H.** Lepra, diagnóstico a simple vista. Rev neurol 2008; 46(11):702.

**Geluk A, van der Ploeg, Teles ROB, Franjen KLMC, Prins C, Drijfhout JW, Sarno EN, Sampaio EP, Ottenhoff THM.** Combinación racional de péptidos derivados de distintas proteínas de *Mycobacterium leprae* mejoran la sensibilidad para el inmunodiagnóstico de la infección de *M. leprae*. [*Rational combination of peptides derived from different Mycobacterium leprae proteins improves sensitivity for immunodiagnosis of M. leprae infection*] Clin Vaccine Immunol [en línea]

2008; 15(3):522-33. [Citado el 16 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://cvi.asm.org/cgi/content/full/15/3/522?view=long&pmid=18199740>>.

*Resumen:*

La estabilidad de la incidencia de nuevos casos sugiere que la infección es continua a pesar de la implementación de los programas de multiterapia. Se requieren herramientas muy específicas para el diagnóstico asintomático y en fase precoz de las infecciones *M. leprae* que constituyen probablemente fuente de transmisión y no pueden ser identificados mediante la detección de anticuerpos frente al glicolípidio fenólico I. Uno de los obstáculos que perjudica a los tests diagnósticos basados en células T es que los antígenos *M. leprae* presentan reactividad cruzada a nivel de células T con antígenos de otras micobacterias, como *M. tuberculosis* o *M. bovis* Bacilo Calmette-Guerin (BCG). Mediante genómica comparativa, identificamos 5 proteínas candidatas muy restringidas al *M. leprae* que presentan características prometedoras con respecto a su aplicación en el diagnóstico de la lepra. Sin embargo, a pesar de la falta de un homólogo secuencial completo, utilizamos 50 péptidos sintéticos para escanear las secuencias de las cinco proteínas para la inducción de respuestas de células T (gamma interferon) en los pacientes de lepra y controles sanos (HHC) de Brasil, así como en los pacientes tuberculosos, vacunados BCG e individuos sanos de áreas no endémicas. Mediante las respuestas de las células T combinadas hacia cuatro de estos péptidos, se detectaron en todos los pacientes paucibacilares y 13 de los 14 HHC sin comprometer la especificidad. Los péptidos contienen puntos de unión HLA para diversos alelos HLA clase I y II, cumpliendo un importante requerimiento para su aplicación como herramientas diagnósticas en poblaciones genéticamente diversas. Por tanto, este estudio proporciona evidencias de primera mano para la posibilidad del inmunodiagnóstico de la lepra basado en las combinaciones de péptidos reconocidos en el contexto de los diferentes alelos HLA.

**Narang T, Dogra S, Kaur I.** Lepra lepromatosa de tipo localizado en un conviviente de un caso multibacilar. [*Localized lepromatous leprosy in household contact of multibacillary disease*]. J Cutan Med Surg [en línea] 2008; 12(3):139-41. [Citado el 9 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.bcdecker.com/productDetails.aspx?BJID=339>>.

*Resumen:*

**ANTECEDENTES:** La lepra lepromatosa (LL) es una enfermedad generalizada con muchas pápulas o placas que contienen abundantes bacilos *Mycobacterium leprae* y muy diseminados por la piel. **OBJETIVO:** Informar de un caso LL con 2 lesiones en el rostro y revisar su significación epidemiológica en el actual contexto de la eliminación. **MÉTODOS:** Una ama de casa de 52 años se presentó en nuestro departamento con lesiones eritematosas en el rostro durante 2 meses. Quince años antes su marido e hijo ya recibieron tratamiento por lepra multibacilar. Pre-

sentaba un nódulo eritematoso infiltrado sobre la zona supraorbital derecha y una pápula sobre el párpado derecho. El examen clínico restante fue normal. RESULTADOS: Un frotis cutáneo de la lesión presentó un índice bacteriológico de 6+ y un índice morfológico del 6%. La biopsia cutánea reveló epidermis atrófica con una dermis limítrofe subyacente muy clara e infiltración masiva de macrófagos espumosos llenos de bacilos y algunos linfocitos. CONCLUSIONES: La presentación de lepra LL o lepromatosa borderline (BL) como lesión cutánea única es poco frecuente en la lepra multibacilar y este tipo de caso puede no ser clasificado y tratado adecuadamente. Este caso también determinó la necesidad de explorar el papel de la inmunoprofilaxis o quimioprofilaxis en los contactos de casos multibacilares.

**Prakash S, Dholakia SY.** Hemicrania continúa tipo dolor de cabeza y lepra: ¿Asociación casual o no? [*Hemicrania continua-like headache with leprosy: casual or casual association?*]. Headache [en línea] 2008; 48(7):1132-34. [Citado el 10 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www3.interscience.wiley.com/journal/120120447/abstract>>.

*Resumen:*

La hemicrania continua es una afectación tipo dolor de cabeza, unilateral, continuo, de moderado a severo y que responde a la indometacina en el momento de las exacerbaciones. Descubrimos el caso de una mujer de 30 años con un historial de 4 meses de dolor de cabeza sostenido y un mes de mononeuritis multiplex por lepra. La dosis de indometacina se redujo gradualmente después de completar la terapia farmacológica contra la lepra.

**Ramos A, Roustán G, Angel-Moreno A, Suárez E.** Empeoramiento de lesiones de lepra en un paciente filipino. [*Worsening of leprosy lesions in a Philippine-born patient*]. Enferm Infecc Microbiol Clin [en línea] 2008; 26(2):115-6. [Citado el 16 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?piden=13115547>>.

**Slim FJ, Hoeksma AF, Maas M, Faber WR.** Un seguimiento clínico y radiológico de los pacientes de lepra con pie neuropático asintomático. [*A clinical and radiological follow-up study in leprosy patients with asynthomatic neuropathic feet*]. Lepr Rev 2008; 79(2): 183-192.

*Resumen:*

*Objetivo:* Un estudio MRI llevado a cabo en el año 2000 con 10 pacientes de lepra con pies neuropáticos con complicaciones clínicas como úlceras, osteomielitis o deformidades de Charcot revelaron deformidades en nueve pacientes, con degradación, interrupción de lípidos subcutáneos y efusión/sinovitis, todos

localizados en la región del primer falange metatarsiano (MTP). Como estas anomalías MRI pueden conllevar a las complicaciones clínicas del pie se llevó a cabo un estudio de seguimiento.

*Metodología:* Se efectuó una nueva evaluación basada en un examen clínico y un MRI de algunos pacientes que participaron en el estudio inicial.

*Resultados:* Se perdieron cuatro pacientes durante el seguimiento. El período medio de seguimiento fue de 4-6 años. Las anomalías MRI en la región MTP 1 del primer estudio ya no resultaban visibles en tres pacientes, pero todavía estaban presentes en dos de ellos. Se hallaron nuevos hallazgos MRI en seis pacientes sin evidencia clínica de ulceración, osteomielitis o deformidad de Charcot. No se halló ninguna relación entre los hallazgos MTP 1 al inicio del estudio y durante el desarrollo de las úlceras plantares, callos o fisuras cutáneas en la región MTP 1 durante el seguimiento.

*Conclusión:* Los hallazgos MRI de interrupción e infiltración de la grasa subcutánea en los pacientes de lepra con pies neuropáticos no complicados no presentan necesariamente implicaciones clínicas en el desarrollo de futuros problemas del pie.

## Epidemiología y Prevención

**Andrade V, Ignotti E.** Tendencias de los nuevos casos de lepra diagnosticados en Brasil durante 1987-2006. [*Secular trends of new leprosy cases diagnosed in Brazil during 1987-2006*] Indian J Lepr 2008; 80(1): 31-38.

*Resumen:*

*Objetivo:* Analizar las tendencias en la presentación de nuevos casos de lepra en Brasil en vista de los cambios en los planteamientos de salud pública durante el período de 1987-2006.

*Material y métodos:* Estudio de las tendencias en los índices de detección de nuevos casos (NCDR), para la lepra en Brasil entre 1987-2006. Se analizó una tendencia de tipo lineal para diferenciar separadamente el índice de detección durante las dos décadas 1987-1996 y 1997-2006. El punto de corte fue el año con el índice de detección máximo de 1997. Para analizar el incremento potencial en cuanto a la accesibilidad al diagnóstico y tratamiento, se realizó una comparación entre la proporción de casos diagnosticados en los servicios sanitarios y distintos municipios durante un período de 20 años divididos en cuatro intervalos de 5 años.

*Resultados:* La variación de la NCDR entre 1987 y 2006 resultó ser el doble que entre 1987 y 1997, disminuyó entre 1997 a 2000, aumentó hasta 2003 y bajó

significativamente entre 2004 y 2006. La cantidad de instalaciones que proporcionaron servicios de carácter sanitario para estos períodos de 5 años presentó un incremento significativo ya que fue más del doble entre el segundo y el tercero y entre el tercero y cuarto período. La cantidad y calidad de los servicios terapéuticos son indicadores que indican que Brasil está progresando considerablemente hacia la eliminación de la lepra como problema de salud pública.

**Deps PD, Alves BL, Gripp CG, Aragao RL, Guedes B, Filho JB, Andreatta MK, Marcari RS, Prates I, Rodrigues LC.** El contacto con armadillos incrementa el riesgo de lepra en Brasil: un estudio caso control. [*Contact with armadillos increases the risk of leprosy in Brazil: a case control study*]. Indian J Dermatol Venereol Leprol [en línea] 2008; 78(2):338-42. [Citado el 3 de noviembre de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.ijdl.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2008;volume=74;issue=4;spage=338;epage=342;aulast=Deps?type=0>>.

*Resumen:*

*Antecedentes:* La infección por *Mycobacterium leprae* ha sido recientemente detectada en armadillos en Brasil. La lepra es endémica en Brasil y aunque su transmisión es sobre todo de persona a persona en muchos casos no hay un historial conocido de contacto previo. Se ha sugerido que quizás haya otras fuentes de *M. leprae* que pueden contribuir a la transmisión de lepra en algunas áreas.

*Objetivo:* Nuestro meta es investigar si el contacto con armadillos se asocia con la lepra.

*Métodos:* Se obtuvo información sobre 506 pacientes de lepra y 594 controles sobre su exposición al armadillo, su edad y sexo, lugar de nacimiento y condiciones de habitabilidad. El análisis univariable y de regresión logística se utilizó para investigar si la lepra está asociada con la exposición a armadillos.

*Resultados:* la exposición directa al armadillo se detectó en un 68% de los casos de lepra y en el 68% de los controles ( $P < 0.001$ ) doblando aproximadamente el riesgo de padecer lepra y en el 48%, con un odds ratio de 2.0, 95% de intervalo de confianza (CI) [1.36-2.99].

*Conclusión:* Los resultados del estudio sugieren que la exposición directa a los armadillos es un factor de riesgo en Brasil.

**Fischer E, Pahan D, Chowdhury S, Richardus J.** Distribución espacial de los casos de lepra durante 15 años de un programa de su control en Bangladesh: un estudio observacional. [*The spatial distribution of leprosy cases during 15 years of a leprosy control program in Bangladesh: an observational study*]. BMC Infect Dis. [en línea] 2008; 8:126. [Citado el 4 de noviembre de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=18811971>>.

*Resumen:*

*Antecedentes:* Una distribución espacial irregular de la lepra puede ser causada por la influencia de la geografía de la distribución de los factores de riesgo a través del área o por las características de la población que están heterogéneamente distribuidas en el área. Se ha estudiado la distribución de los casos de lepra detectados por un programa control para identificar modelos espaciales y espacio-temporales de ocurrencia y buscar factores de riesgo medioambientales de lepra.

*Métodos:* Se detallan los 11,060 casos de lepra registrados en el área de control durante el período de 15 años (1989-2003) y añadidos a una base de datos geográficos (GIS) y se delimitaron sobre mapas digitales. Se intentó detectar agrupaciones de casos en el tiempo y espacio. Además, las relaciones con la proximidad de las características geográficas, como centro del pueblo, carreteras, ríos y clínicas.

*Resultados:* Se observaron varias agrupaciones espacio-temporales entre los casos que se presentaron voluntariamente a las clínicas. Los casos en y fuera de los grupos no diferían en edad de detección, porcentaje con lepra multibacilar o porcentaje de sexo. No había ninguna indicación de la diseminación desde un punto a otras partes del distrito, indicando una situación espacialmente estable en la zona endémica durante el período de estudio. El riesgo total de lepra en el distrito no se asociaba a carreteras, ríos o clínicas de lepra. El riesgo era mayor alrededor de 1 km del centro urbano y disminuyó con la distancia a estos centros.

*Conclusión:* La asociación del riesgo de lepra con la proximidad al pueblo o aldea indica que éstos desempeñan un importante papel en la epidemiología de la lepra en el distrito. Se requieren más estudios sobre el papel de los pueblos, particularmente en las áreas rurales.

## Estudios Experimentales

**Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, Li W, Nair RG.** Una nueva especie de *Mycobacterium* causante de lepra lepromatosa difusa. [A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy]. Am J Clin Pathol [en línea] 2008; 130(6):856-864. [Citado el 10 de diciembre de 2008]. Disponible en Internet: <<http://ajcp.metapress.com/app/home/contribution.asp?referrer=parent&backto=issue,3,20;journal,1,107;linkingpublicationresults,1:300401,1>>.

*Resumen:*

El *Mycobacterium leprae* causa la lepra. Las cepas de *M. leprae* obtenidas en todo el mundo han resultado ser genéticamente clones, lo cual no termina de explicar los distintos tipos clínicos y grados de gravedad que representa la enferme-

dad. Hemos descubierto una nueva especie de micobacteria obtenida de 2 pacientes que fallecieron de lepra lepromatosa difusa (DLL). El bacilo se obtuvo de tejido hepático coagulado y extracción de DNA a continuación en el primer caso. En el otro caso, la extracción fue de tejido cutáneo purificado. Se amplificaron 6 genes por reacción en cadena de la polimerasa secuenciados a partir de los amplificados o por clonaje y analizados. Se hallaron diferencias genéticas significativas con *M. leprae* incluyendo una divergencia de 2.1% del RNA 16S ribosómico (rRNA), un marcador muy conservado de evolución bacteriana y entre 6-14% de mal emparejamientos entre los 5 genes menos conservados. El análisis filogenético de los genes del 16SrRNA, rpoB y hsp65 indicaron que los dos organismos evolucionaron a partir de un ancestro común que se había ramificado en otras micobacterias. Estos resultados unidos a las características clínico patológicas de la DLL hizo que denomináramos a esta especie como *Mycobacterium lepromatosis sp nov.* Esta especie quizás sea causa de la variabilidad clínica y geográfica de la lepra. Estos hallazgos pueden tener implicaciones para la investigación y diagnóstico de la lepra.

**Peña MT, Adams JE, Adams LB, Gillis TP, Williams DL, Spencer JS, Krahenbuhl JL, Truman RW.**

Expresión y caracterización de interferon gamma (IFN-gamma) del armadillo de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*) y sus efectos sobre macrófagos infectados por *Mycobacterium leprae*. [*Expression and characterization of recombinant interferon gamma (IFN-gamma) from the nine-banded armadillo (Dasypus novemcinctus) and its effect on Mycobacterium leprae-infected macrophages*]. Cytokine [en línea] 2008; 43(2): 124-31. [Citado el 1 de septiembre de 2008] Disponible en Internet: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6WDF-4SS8NBF-1&\\_user=10&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=10&md5=a1c50732ed6d0e125b3ddb0cdeae2635](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WDF-4SS8NBF-1&_user=10&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=a1c50732ed6d0e125b3ddb0cdeae2635)>.

*Resumen:*

Los armadillos (*Dasypus novemcinctus*) manifiestan todo el espectro histopatológico de la lepra y son el mejor huésped para la propagación del *Mycobacterium leprae*. Aunque es potencialmente útil como modelo para la patogénesis de la lepra, existen pocos reactivos armadillo específicos. Hemos conseguido identificar una región muy homóloga con el interferon gamma (IFN-gamma) de otros mamíferos mediante comparación con la secuencia genómica ya publicada del armadillo. El cDNA se obtuvo a partir de células sanguíneas mononucleares periféricas (PBMC) de armadillos estimulados mediante ConA-amplificado y clonado mediante un vector de expresión pET para su transformación y sobre-expresión en *E. coli*. Se caracterizó la proteína recombinante mediante (rDnIFN-gamma) y mediante Western blot y se confirmaron sus funciones biológicas con bioensayo, incluyendo la inactivación intracelular de *Toxoplasma gondii* e inducción de actividad de la indolamina 2, 3-dioxigenasa. Al utilizar rIFN-gamma para activar macrófagos de los ratones, humanos o armadillos, similar a la humana, los MPhi

de armadillos activados mediante rIFN-gamma no producen nitratos y/o inhiben la viabilidad del *M. leprae in vitro*. De este modo, los MPhi de ratón activados por rIFN-gamma producen grandes cantidades de nitratos e inactivación *M. leprae* intracelular *in vitro*. Estos datos revelan que la respuesta de MPhi de armadillo al rDnIFN-gamma es similar a lo que ocurre en humanos y demostró el potencial valor del armadillo como modelo de investigación en lepra.

## General e Historia

**Gómez JL.** Viajes de un leprólogo (III). Navidad blanca. Arch. Argent. Dermatol. 2008; 58(3):135-6.

## Tratamientos

**Khambati FA, Shetty VP, Ghate SD, Capadia GD, Pai VV, Ganapati R.** Efecto de los corticosteroides sobre la carga bacteriana, aclaración y afectación neural en la lepra: Un estudio prospectivo de cohortes: Parte 1 – Diseño del estudio y hallazgos de base de 400 pacientes multibacilares sin tratar. [*The effect of corticosteroid usage on the bacterial killing, clearance and nerve damage in leprosy: A prospective cohort study: Part 1 – Study design and baseline findings of 400 untreated multibacillary patients*]. Lepr Rev 2008; 79(2): 134-153.

*Resumen:*

*Objetivo:* Investigar los posibles efectos de la administración terapéutica de los corticosteroides en la inactivación y aclaramiento del *M. leprae* y el aclaramiento del genoma del bacilo en pacientes con lepra multibacilar (MB).

*Diseño:* Se subdividió un cohorte de 400 pacientes MB sin tratar en los que habían de ser tratados con corticosteroides (prednisolona 40 mg diarios disminuyendo hasta 5 mg durante 12 semanas) conjuntamente con su MDT-MB para reacciones y la neuritis o neuropatía silente (SN) de <6 meses de duración (grupo A) y los que no presentan reacciones y deben tratarse con MDT sólo (grupo B). Se comparan los resultados obtenidos, tanto clínicos como bacteriológicos, histopatológicos y neurológicos a intervalos fijos. Los análisis se realizan con el SPSS versión 10.0. El significado de la asociación se comprobó mediante el test chi-cuadrado. En el actual informe, describimos el diseño del estudio y hallazgos de base de los 400 pacientes (MB) sin tratar, con especial énfasis en las diferencias entre pacientes en el grupo A o B.



**Resultados:** En el valor inicial, la aplicación de la clasificación de Ridley-Jopling, el 39% de pacientes eran BT, el 20% BP, el 24% BL, el 12% LL sub-polar y el 5% neural puro (PN). En total, el 60% de pacientes eran frotis cutáneos negativos (SSS) y el 33% se presentaron con discapacidades de grado 1 o 2. En total 140/400 (35%) de los pacientes se presentaron con reacción y/o neuritis y 11/400 (3%) se presentaron con SN <6 meses de duración.

Al comparar los grupos A y B, el porcentaje de pacientes con DG2 era significativamente mayor en el grupo A (43%). Mediante tests clínicos, los monofilamentos (MF) y el test de evaluación muscular voluntario (VMT), el porcentaje de pacientes y nervios revelando afectación funcional también era significativamente mayor en el grupo A.

Sin embargo, en el test más sensible de velocidad de conducción neural (NCV), el porcentaje de pacientes que revelaron anomalías neurales era comparable en los dos grupos: 94% y 91% en grupo A y B respectivamente, mientras que el número de nervios afectados era mayor en el grupo A.

**Conclusión:** En el valor inicial, registrado por NVC, la anomalía en el funcionamiento del nervio periférico se detectó en casi todos los pacientes MB con o sin reacción neural es más severa y extensa.

**Lu PH, Lin JY, Tsai YL, Kuan YZ.** Terapia farmacológica con corticosteroides para la lepra complicada con reacción tipo 1 grave. [*Corticosteroid pulse therapy for leprosy complicated by a severe type 1 reaction*]. Chang Gung Med J [en línea] 2008; 31(2):201-6. [Citado el 16 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18567421?ordinalpos=12&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18567421?ordinalpos=12&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)>.

#### **Resumen:**

Se presentó una mujer vietnamita de 24 años con un historial de 3 meses de placas eritematosas en el rostro, sin picor en cara, tronco y extremidades. Se confirmó como un caso de lepra lepromatosa borderline mediante los hallazgos clínicos, bacilos ácido-alcohol resistentes en biopsia cutánea y frotis y el historial. Aproximadamente durante el 20º día de multiterapia estándar de la OMS (rifampicina 600 mg al mes, dapsona 100 mg al día, clofazimina 300 mg al mes y 50 mg al día durante un año) presentó fiebre, malestar general, visión borrosa, tos, náuseas, dolor epigástrico y artralgia. También se inflamaron las lesiones cutáneas. Durante la hospitalización su enfermedad se complicó con neuritis retrobulbar óptica, neumonía bacteriana secundaria, pleuritis, ascitis, hepatitis, gastritis astral, anemia progresiva normocítica y pérdida de sensibilidad periférica. La paciente mejoró después de recibir terapia con esteroides (prednisolona equivalente a 1.250 mg) con antibióticos sistémicos (cefuroxima) ajustados a su tratamiento anti-lepromatoso y cuidados adicionales. Siguió con el tratamiento OMS sin ningún incidente. Esta paciente presentó una reacción tipo 1 que es una respuesta de tipo inmunocomplejo. Creemos que el uso inicial de esteroides

seguido por un curso pautado de disminución de la dosis es beneficioso en el control de los pacientes con reacción de tipo 1 severa. Al año del seguimiento, el paciente presentó una hiperpigmentación cutánea resultado de la clofazimina y parestesia en el pie sin otras secuelas sistemáticas.

**Sarno EN, Illarramendi X, Nery JA, Sales AM, Gutiérrez-Galhardo MC, Penna ML, Sampaio EP, Kaplan G.** Interacción HIV-*M. leprae*: ¿puede el HAART modificar el curso de la lepra? [*HIV-M.leprae interaction: can HAART modif. The course of leprosy?*]. Public Health Rep [en línea] 2008; 123(2):206-12. [Citado el 16 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457073?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457073?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)>.

*Resumen:*

Se ha especulado que igual que en *M. tuberculosis*, el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) en co-infección puede resultar en una exacerbación de la patogénesis de la lepra y/o susceptibilidad a la misma. Sin embargo, hasta la fecha la infección HIV no parece incrementar la susceptibilidad hacia la lepra. En contraste, la iniciación del tratamiento anti-retroviral (ART) se ha asociado con activación anecdótica y muy poco frecuente de la infección *M. leprae* y exacerbación de las actuales lesiones. Para determinar si el ART está asociado con un empeoramiento de las manifestaciones de la lepra, se realizó un estudio de pacientes registrados entre 1996 y 2006 al Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ) Clínica Ambulatoria en Río de Janeiro, Brasil. El tratamiento ART HIV/lepra co-infección se asoció con el tipo tuberculoide y menor carga bacilar. En el momento del diagnóstico de la lepra, los recuentos de CD4 de linfocitos eran mayores entre los HIV/lepra, mientras que las cargas virales eran menores comparadas con el momento del diagnóstico del HIV. La conclusión es que el ART y la reconstitución inmunológica son factores críticos detrás del desarrollo y/o apariencia clínica de las lesiones de lepra.

**Vetrichevvel TP, Pise GA, Tapa DM.** Informe de un caso de trombosis venosa en un paciente de lepra tratado con corticosteroides y talidomida. [*A case report of venous thrombosis in a leprosy patient treated with corticosteroid and thalidomide*]. Lepr Rev 2008; 79(2): 193-5.

*Resumen:*

La talidomida es el medicamento de elección en el tratamiento del eritema nodoso leproso (ENL) en el hombre. Se le ha asociado con la trombosis venosa profunda (DVT) cuando se utiliza en el mieloma múltiple refractario y la quimioterapia. Se revisa un caso de DVT en un paciente tratado por ENL con corticosteroides y talidomida y se postula un posible mecanismo para la asociación.

## Otras enfermedades

**Bueno Marí R, Jiménez Peydró R.** Malaria en España: Aspectos entomológicos y perspectivas de futuro. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82(5): 467-479.

### Resumen:

La malaria fue erradicada de España oficialmente en 1964. Sin embargo, en la actualidad en nuestro país se registran anualmente cientos de casos importados. Por este motivo, el estudio del vector se postula de gran importancia para inferir posibles escenarios de transmisión, ya sea de tipo esporádico o regular. Si bien el nivel socio-económico del país no parece secundar una posible reemergencia de la enfermedad a corto o medio plazo, la presencia de poblaciones de anofeles bien establecidas y gametocitos de plasmodios circulando entre cierto porcentaje de la población humana parecen avalar, el mantenimiento del estado de vigilancia epidemiológica. Además, la globalización de mercados y el emergente proceso de cambio climático, pueden permitir la colonización de nuestro territorio por parte de especies de *Anopheles* transmisoras de plasmodios humanos en regiones tropicales y subtropicales. Con el objetivo de profundizar en el conocimiento de la riqueza de la fauna, distribución espacial y bioecología de los culícidos tipo anofeles, se llevaron a cabo diversos muestreos larvarios intensivos en la Comunidad Valenciana, región con suficiente heterogeneidad hídrica y datos históricos de prevalencia palúdica, como para respaldar su elección. Cinco especies del género *Anopheles*, con distinta transcendencia en la difusión de la enfermedad, fueron identificadas.

**Deborggraeve S, Laurent T, Espinosa D, Van der Auwera G, Mbuchi M, Wassuna M, El-Safi S, Al-Basheer AA, Arévalo J, Miranda-Verastegui C, Lelipteux T, Mertens P, Dujardin C, Herdewijn P, Buscher P.** Un test de reacción en cadena de la polimerasa simplificada y estandarizado por el diagnóstico de la leishmaniasis. [*A simplified and standardized polymerase chain reaction format for the diagnosis of leishmaniasis*]. *J Infect Dis* [en línea] 2008; 198:1565-1572. [Citado el 10 de diciembre de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/592509>>.

### Resumen:

*Antecedentes:* El diagnóstico definitivo de las infecciones por *Leishmania* se basa en la demostración del parásito por análisis microscópico de las muestras de tejido biopsiado o muestras aspiradas. Sin embargo, la microscopía presenta poca sensibilidad y requiere un tipo de muestra invasiva.

*Métodos:* Se describe el desarrollo de una prueba de PCR simple y rápida para amplificación de DNA *Leishmania*. Una evaluación en fase 1 se llevo a cabo

en muestras clínicas de 60 controles no-endémicos y 45 controles endémicos junto a 44 pacientes con leishmaniasis cutánea confirmada (CL), 12 con leishmaniasis mucocutánea (MCL) y 43 con leishmaniasis visceral (VL) de Perú, Kenya y Sudan.

**Resultados:** El límite de detección inferior del ensayo es de 10 fg de DNA Leishmania y 1 parásito en 180 µL de sangre. La especificidad fue del 98.3% (95% intervalo de confianza (IC), 91.1%-99.7%) y 95.6% (95% CI, 85.2%-98.8%) y muestras no-endémicas y endémicas respectivamente y la sensibilidad era del 93.2% (95% IC, 81.8%-97.7%), 91.7% (95% CI, 64.6%-98.5%) y 88% (95% CI, 72.7%-93.4%) de las lesiones de pacientes con CL o MCL y sangre de pacientes con VL, respectivamente.

**Conclusiones:** El test Leishmania OligoC-TesT presentó una elevada especificidad y sensibilidad en muestras clínicas y fue capaz de detectar parásitos en muestras obtenidas por métodos menos invasivos, como sangre, linfa y de las lesiones. El ensayo es presentado como procedimiento de detección molecular simplificado y estandarizado por la detección de parásitos Leishmania.

**Jackson Y, Chappuis F, Loutan L.** Enfermedad de Chagas en Suiza: control de una infección emergente e interrupción de su transmisión. [*Chagas disease in Switzerland: managing an emerging infection and interrupting its transmission*]. Rev Med Suisse [en línea] 2008; 4(157):1212-4, 1216-7. [Citado el 7 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18561827?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18561827?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)>.

#### **Resumen:**

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana, es una infección parasitaria endémica en América Latina. Las complicaciones crónicas pueden resultar fatales. Recientemente, se han diagnosticado varios casos en Suiza, donde se debería implantar el cribaje sistemático de los grupos de riesgo. Considerando los modelos de transmisión variable, las estrategias de cribaje deben adaptarse a los diferentes grupos de riesgo. Como la mayoría de personas en riesgo pertenecen a comunidades marginadas con un acceso limitado a los recursos sanitarios, un cribaje sistemático y tratamiento de los individuos afectados representa un desafío para conseguir la interrupción de la transmisión congénita y mejoraría el pronóstico a largo plazo.

**Johnson RC, Nackers F, Glynn JR, de Biurrun Bakedano E, Zinsou C, Aguiar J, Tonglet R, Portaels F.** Asociación de infección HIV e infección con *Mycobacterium ulcerans* en Benin. [*Association of HIV infection and Mycobacterium ulcerans disease in Benin*]. AIDS [en línea] 2008; 22(7):901-3. [Citado el 7 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.aidsonline.com/pt/re/aids/abstract.00002030-200804230-00015.htm>>.

*Resumen:*

Se ha investigado la asociación entre úlcera de Buruli y HIV al comparar la seroprevalencia HIV-1/2 en una serie de 426 pacientes de úlcera de Buruli y una muestra de 613 residentes en el sur de Benin. La prevalencia total de HIV era 2.6% (11/426) entre pacientes y 0.3% (2/613) entre controles, significando un odds ratio para la asociación entre HIV y Buruli de 8.1% (intervalo de confianza 95% = 1.8-75; P = 0.003).

**Kibadi K, Stragier P, Muyembe-Tamfum JJ, Pedrosa J, Portaels F.** Seguimiento del primer caso de infección por *Mycobacterium ulcerans* documentado por PCR, genotipificación y cultivo en la República del Congo-Brazzaville. [*Follow-up of the first case of Mycobacterium ulcerans infection documented by PCR, genotyping and culture in the Republic of Congo-Brazzaville*]. Med Trop 2008; 68(2):137-43.

*Resumen:*

Este artículo informa del seguimiento del primer paciente en el que la infección por *Mycobacterium ulcerans* (MUI) fue documentado por PCR, genotipificado y cultivo en la República de Congo-Brazzaville. Los hallazgos revelan la importancia de la evaluación clínica y microbiológica continuada para la forma diseminada de la enfermedad. El paciente probablemente se infectó en Pointe Noire donde ya ha sido descrita la MUI, pero nunca documentada. El cultivo de las muestras antes de iniciar el tratamiento antibiótico reveló que la bacteria era sensible a los antibióticos (estreptomycin y rifampicina) y era idéntica a las muestras de la costa atlántica del oeste de África donde MUI es endémica. Se trató al paciente con estreptomycin y rifampicina durante 12 semanas combinado con cirugía. Durante el tratamiento, se llevó a cabo un examen clínico diario y microbiológico cada dos semanas. La duración del seguimiento desde la finalización del tratamiento fue de 26 meses. El tratamiento médico no evitó la implicación ósea y la aparición de fístulas fueron tratadas por cirugía. Sin embargo, el tratamiento médico puede haber evitado la diseminación de la enfermedad. La evaluación microbiológica seriada era útil para detectar el compromiso óseo en este paciente, pero la persistente amplificación del gen no es evidencia de enfermedad activa. Este estudio confirma que MUI es endémica en la región de Pointe Noire. Estos hallazgos subrayan la necesidad de optimizar la vigilancia epidemiológica, la capacidad diagnóstica de laboratorio y control terapéutico en la República de Congo-Brazzaville.

**Kronenberg K, Brosch S, Von Stebut E.** Vacunación frente a la infección por leishmaniasis cutánea. [*Vaccinations against cutaneous Leishmania infection*]. G Ital Dermatol Venereol 2008; 143(2):125-37.

*Resumen:*

La leishmaniasis cutánea es una enfermedad endémica que presenta incremento de su incidencia, incluso en Europa. Recientemente, ha captado más atención debido a la reactivación en huéspedes inmunocomprometidos, por ej. en el contexto del HIV. Las opciones terapéuticas van desde el tratamiento tópico al sistémico para los casos más complejos. Actualmente, no se dispone de vacuna efectiva. A pesar de diversos intentos, el desarrollo de una vacuna ha resultado complicado, aunque la inmunidad protectora frente a este parásito intracelular obligado depende del desarrollo de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> antígeno-específicas capaces de liberar IFN- $\gamma$ . Este interferón, a su vez activa las células fagocíticas del huésped para generar radicales oxidantes y eliminar el parásito. Este trabajo revisa la inmunología básica que conlleva la inmunidad protectora en individuos infectados. Además, los autores enfatizan los distintos planteamientos empleados para el desarrollo de vacunas y describen en qué debe consistir una vacuna eficaz. La investigación combinada en los campos de la parasitología e inmunología básica quizás permita la generación de una vacuna efectiva frente a este importante patógeno humano en un futuro próximo.

**Martin C, Walker B.** Cepa atenuada del complejo *Mycobacterium tuberculosis* para uso clínico y del laboratorio. [*Attenuated strains of Mycobacterium tuberculosis complex for laboratory and clinical use*]. Tuberculosis 2008; 88(5): 371-374.

*Resumen:*

En 1882 Robert Koch identificó el *Mycobacterium tuberculosis* como el agente causal de la tuberculosis y desde entonces ha habido muchos intentos de obtener cepas atenuadas de *M. tuberculosis* para diversos fines. Durante la primera parte del siglo XX, el método más común para obtener cepas atenuadas de organismos patógenos era por subcultivos repetidos de la cepa virulenta, *in vitro* o en un amplio número de animales de experimentación. Esto, frecuentemente exigía un cultivo continuado a través de muchas generaciones y de múltiples evaluaciones y para determinar si durante estos pasos había perdido su patogenicidad. El motivo de cultivar un patógeno *in vitro* o en especies no humanas es que la modificación genética a través de procesos selectivos *in vitro* o *in vivo* proporcionan una oportunidad para que genes relevantes para sobrevivir en humanos se pierdan o sufran mutaciones.

**Movahedzadeh F, Williams A, Clark S, Hatch G, Smith D, ten Bokum A, Parish T, Bacon J, Stoker N.** Construcción de un mutante muy atenuado de *Mycobacterium tuberculosis* para reducir riesgos al personal de laboratorio. [*Construction of a severely attenuated mutant of Mycobacterium tuberculosis for reducing risk to laboratory workers*]. Tuberculosis 2008; 88(5): 375-381.

*Resumen:*

La capacidad de construir deleciones definidas de *Mycobacterium tuberculosis* ha permitido identificar a muchos genes comprometidos en su virulencia. La deleción de los genes nutricionales conlleva a distintos grados de atenuación, presumiblemente reflejando la necesidad de una molécula particular y la disponibilidad (o falta) de esa molécula *in vivo*. Ya demostramos que los mutantes de *M. tuberculosis* adolecen o del gen *trpD* o *ino1* están muy atenuados en los modelos de ratón experimental de infección, pero que pueden crecer suplementados con triptofano o inositol, respectivamente. En este trabajo, hemos construido un mutante doble  $\Delta trpD \Delta ino1$  y demostramos que está muy atenuado en el ratón SCID y modelo conejo de indias. Como la cepa se desarrolla en la presencia de suplementos, proponemos que esta cepa se puede utilizar para investigación y preparación de antígenos con menor riesgo para el personal de laboratorio.

**Palumbo E.** Miltefosina oral para el tratamiento de niños infectados de leishmaniasis visceral: breve revisión. [*Oral miltefosine treatment in children with visceral leishmaniasis: a brief review*]. Braz J Infect Dis [en línea] 2008; 12(1):2-4. [Citado el 10 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-86702008000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702008000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>.

*Resumen:*

La leishmaniasis visceral (VL) o kala-azar es una infección causada por un parásito hemiflagelado (*Leishmania donovani*) y transmitido a los humanos por el flebotomo. La leishmaniasis está extendida por todo el mundo y se estima que hay 13 millones de personas infectadas, con alrededor de 1.8 millones de casos nuevos al año. Todos los medicamentos para tratar la leishmaniasis presentan efectos tóxicos y son de uso parenteral durante largos períodos. La terapia se ha visto complicada por un gran número de niños infectados y la pérdida de efectividad de los derivados antimoniales pentavalentes. Aunque las fórmulas lipídicas de la amfotericina B son un importante avance en la terapia, su elevado coste afecta su empleo. La miltefosina, un análogo de la fosfocolina, desarrollado inicialmente para procesos malignos ha resultado ser muy efectivo frente a la leishmaniasis *in vitro* y en modelo animal. Basándonos en esta experiencia, se administró frente a la leishmaniasis visceral y resultó muy efectivo en niños. El objetivo de esta revisión es definir las características farmacodinámicas y farmacocinéticas junto a la seguridad, tolerancia y eficacia de este medicamento para tratar la leishmaniasis visceral en niños.

**Portaels F, Meyers WM, Ablordey A, Castro AG, Chemlal K, de Rijk P, Essen P, Fissette K, Fraga AG, Lee R, Mahrous E, Small PLC, Stragier P, Torrado E, Van Aerde A, Silva MT, Pedrosa J.** Primer cultivo y caracterización de *Mycobacterium ulcerans* del medioambiente. [*First cultivation and characterization of Mycobacterium ulcerans*

from the environment]. PLoS Negl Trop Dis [en línea] 2008; 2(3):e178. [Citado el 7 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.plosntds.org/article/info:doi/10.1371/journal.pntd.0000178>>.

*Resumen:*

La enfermedad causada por *Mycobacterium ulcerans* o úlcera de Buruli (BU) es una enfermedad cutánea indolora de la piel, tejido subcutáneo y ocasionalmente los huesos. Se trata de la tercera infección micobacteriana más diseminada del mundo, después de la tuberculosis y la lepra. Existe evidencia que *M. ulcerans* es un patógeno medioambiental transmitido a los humanos desde un nicho acuático; nunca se había conseguido cultivos puros bien-caracterizados de *M. ulcerans* del medioambiente. En este trabajo se descubren los detalles del aislamiento y caracterización de una cepa de *M. ulcerans* (00-1441) obtenida de un Hemiptera acuática de Benin. Este aislamiento apoya el concepto de que el agente causal de BU es un patógeno humano con un nicho medioambiental.

**Prina E, Roux E, Mattei D, Milon G.** El DNA *Leishmania* se degrada rápidamente después de la muerte del parásito: análisis por microscopio y PCR a tiempo real. [*Leishmania DNA is rapidly degraded following parasite death: an analysis by microscopy and real-time PCR*]. Microbes Infect [en línea] 2007; 9(11):1307-1315. [Citado el 10 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6VPN-4P37JPP-1&\\_user=10&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_acct=C000050221&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=10&md5=8391fcb3c76e3f1768af4979230874c3](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VPN-4P37JPP-1&_user=10&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=8391fcb3c76e3f1768af4979230874c3)>.

*Resumen:*

El control de la leishmaniasis humana depende del diagnóstico adecuado y métodos fiables para el control de la quimioterapia. El método actualmente utilizado para la estimación de la carga parasitaria durante el seguimiento de la quimioterapia del paciente, así como los estudios farmacológicos realizados en modelos experimentales se refiere a ensayos PCR. Comparado con los métodos convencionales tediosos, este tipo de detección de DNA *Leishmania* es muy sensible, pero puede no distinguir entre *Leishmania* viable de los que lentamente ya se están degradando. Hemos empleado en modelo *in vitro* para controlar la duración de la persistencia de DNA *Leishmania* en macrófagos murinos después de su exposición al ester L-leucina, una molécula que inactiva rápidamente los amastigotes de *Leishmania amazonensis* intracelular. Una hora después de la exposición al ester L-leucina, más del 98% de los macrófagos repletos de amastigotes ya contenían parásitos inactivados y sus restos, como se pudo evaluar mediante microscopio. Esta significativa disminución en la carga parasitaria y el seguimiento por microscopio durante las 120 horas del período de estudio se correlacionaba con DNA *Leishmania* como se cuantifica por PCR a tiempo real. Nuestros resultados



indican que la degradación del DNA del kinetoplasto y nuclear se presenta muy rápidamente después de la muerte del amastigote. Estos datos apoyan todavía más la validez de la PCR como método robusto para el seguimiento y control de la quimioterapia en la leishmaniasis humana.

**Taylor JL, Bielefeldt-Ohmann H, Pozzi A, Izzo AA.** La falta de integración  $\alpha$ -1 altera la morfología de la lesión durante la infección pulmonar con *Mycobacterium tuberculosis*. [*Lack of  $\alpha$ -1 integrin alters lesion morphology during pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection*]. Tuberculosis 2008; 88(5): 444-452.

*Resumen:*

Lo más relevante de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es el granuloma, una estructura inmunológica muy dinámica que contiene bacilos durante la infección crónica. En este trabajo, se evalúa si la  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 integrina es necesaria en el desarrollo y mantenimiento de la estructura del granuloma durante la infección pulmonar empleando ratones ( $\alpha$ 1-null)  $\alpha$ 1 integrina K. O. La  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 integrina se expresa en macrófagos activados y células T y la inflamación con moléculas de colágeno en la matriz extracelular (ECM) y puede por tanto, desempeñar un papel en el proceso granulomatoso. Después de la infección pulmonar con *M. tuberculosis* virulento, los pulmones de los ratones infectados  $\alpha$ 1-null presentaron diferencias muy marcadas en su estructura granulomatosa, así como un septum alveolar significativamente engrosado. Al día 180, habían regiones de muerte celular en las lesiones granulomatosas, caracterizadas por restos celulares en estos ratones. Para determinar si esta molécula es necesaria para el tráfico celular T en los pulmones, se evaluó la expresión de CD4, CD44 y CD62L. El número de células T CD4<sup>+</sup> activado y que produce IFN- $\gamma$  está incrementado en los pulmones de los ratones  $\alpha$ 1-null durante la fase crónica de la infección, aunque presentan concentraciones disminuidas de TNF- $\alpha$  y MMP-9. Estos resultados sugieren que mientras  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 integrina no es necesaria para el tránsito o mantenimiento de las células T, en los pulmones infectados por *M. tuberculosis* si que desempeñan un papel en la estructura del granuloma y su integridad durante la fase crónica de la infección.



### SUMARIOS

#### VOLUMEN XXVI N.º 4 (enero-abril)

##### EDITORIAL

- 291 Temas clave para el control de la lepra. *Rigo Peters.*

##### TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

- 293 Estudio descriptivo de las principales características de los niños enfermos de lepra menores de 14 años diagnosticados en el Sanatorio de Fontilles desde su inicio. *Violeta Bagase Rejón, José Ramón Gómez Echevarría.*
- 311 Eritema multiforme reaccional. Descripción de tres casos clínicos. *Liz Lezcano, Beatriz Di Martino, Mirtha Rodríguez, Oilda Knopfmacher, Lourdes Bolla.*
- 319 Impacto del control de la lepra sobre la transmisión del *M. leprae*: ¿se está alcanzando la eliminación? *Jan Hendrik Richardus, J. Dik F. Habbema.*
- 331 La Talidomida en el control del eritema nodosum leprosum. *Steven L. Walter, Michael F. R. Waters, Diana N. J. Lockwood.*

##### NOTICIAS

- 357 17º Congreso Internacional de Leprología (ILA). Hyderabad (India) 2008.
- 359 VI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional. Segovia 5, 6 y 7 de marzo 2008.
- 361 Foro Técnico de ILEP. Marzo 2008, Londres.
- 363 Reunión OMS sobre úlcera de Buruli. 31 marzo-2 abril de 2008.
- 366 XVII Congreso CILAD.
- 366 Anuncio Symposium.

##### ACTUALIDAD DE LOS PROYECTOS DE COOPERACIÓN FONTILLES

- 367 Redes de acción comunitarias: una alternativa para la lucha contra la lepra en Nicaragua. *Nelson Caballero Jiménez.*
- 369 Empleo del PCR en el diagnóstico de lepra en Nicaragua y Honduras. *Nelson Caballero Jiménez.*

## FORMACIÓN CONTINUADA

- 371 Manifestaciones neurológicas lepra. Lesión nerviosa en la enfermedad de Hansen. *Fátima Moll Cervera.*

## 381 RESÚMENES SELECCIONADOS

### VOLUMEN XXVI N.º 5 (mayo-agosto)

#### EDITORIAL

- 411 100 años de Fontilles, 100 años de formación, 100 años de ciencia. *M. Pérez.*

#### TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

- 413 Lepra espontánea en chimpancé (*Pan Troglodytes*). A propósito de cuatro casos. *F. Fariñas, P. Rodríguez, L. Flores.*
- 417 Tendencias a nivel global de la rehabilitación de discapacidades y sus implicaciones para los programas de lepra. *Maya Thomas y Maliakal Joseph Thomas.*
- 425 Estudio sobre la disminución de leprorreacciones en Fontilles desde la implantación del tratamiento con poliquimioterapia de la OMS respecto a tratamientos anteriores en los que se empleaban diferentes dosis de rifampicina. *Rosario Torres Torres, José Ramón Gómez Echevarría y Fátima Moll Cervera.*
- 447 Lo más destacado del 17º Congreso Internacional de Leprología. *Stephen L. Walter.*

#### NOTICIAS

- 455 Cursos especializados de Leprología. Ediciones 2008. Médicos y Personal Sanitario.
- 456 XVII Congreso CILAD.

## FORMACIÓN CONTINUADA

- 457 Patología de la lepra. *Jesús Cuevas Santos.*

## 473 RESÚMENES SELECCIONADOS

### VOLUMEN XXVI N.º 6 (septiembre-diciembre)

#### EDITORIAL

- 491 Tendencias de los índices de detección de nuevos casos de lepra a nivel global y en determinadas regiones y países. *S. Noto, A. Clapasson, E. Nunzi.*

#### TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

- 499 Hansen lepromatoso reaccional en un paciente pediátrico. *Beatriz Di Martino, María Elena Ibáñez, Liz Lezcano, Mirtha Rodríguez Masi, Oilda Knopfmacher, Lourdes Bolla.*
- 507 ¿Lepra o morfea? *Gerzaín Rodríguez Toro, Viviana Arias Pedroza, Jaime Pérez Riquett.*

- 513 Seguimiento durante 8-12 años de pacientes de lepra muy bacilíferos tratados con multiterapia OMS. *Kothapalle Vedantha Desikan, Peri Sundaresh, Ippili Tulasidas, Pemmaraju Venkata Ranganadha Rao.*
- 523 Comparación de la técnica serológica ML Flow y frotis cutáneos para evaluar la carga bacteriana en pacientes nuevos diagnosticados de lepra. *Sandra Lyon, Ana Claudia Lyon, Rozana Castorina Da Silva, Maria Aparecida De Faria Grossi, Silvia Helena Lyon, Samira Bühner-Sékula, Manoel O. C. Rocha.*

## NOTICIAS

- 535 Fontilles en el XVII Congreso del CILAD.
- 538 XLV Curso Internacional de Leprología, Edición Médicos.
- 539 LI Curso Internacional de Leprología, Edición Paramédicos.
- 540 Reunión anual Cooperación ILEP.
- 541 Reunión del Consejo Editorial de *Leprosy Review*, con asistencia del editor asociado, *Fontilles revista de Leprología.*
- 542 Revisión de libros. *Hanseníase. Cap. 7. Lepra y embarazo.*
- 549 Simposio Internacional de Leprología. Centenario de la Asociación Fontilles. Valencia, 29 y 30 de enero de 2009.

## NECROLÓGICA

- 555 René Vargas

## ACTUALIDAD DE LOS PROYECTOS DE COOPERACION FONTILLES

- 557 La Asociación Fontilles inicia su colaboración con Rwanda.

## FORMACIÓN CONTINUADA

- 559 Aspectos inmunológicos en la infección por *Mycobacterium leprae*. *Juan J. Camarena Miñana, Rosa González Pellicer.*

## 575 RESÚMENES SELECCIONADOS

# ÍNDICE ALFABÉTICO POR MATERIAS

(AO) Artículo original

(RS) Resúmenes seleccionados

## A

- 100 años de Fontilles, 100 años de formación, 100 años de ciencia. Pérez M. *Editorial.*  
 (AO)..... 411
- Análisis clínico de pacientes de lepra multibacilares después de un año de multiterapia recomendada por la Organización Mundial de la Salud en el Hospital General de Yangon, Myanmar. Kyaw K, Tsoh TM, Swe SY, Nagaoka Y, Takezaki S, Suzuki K, Ishii N. (RS)..... 475

Antígenos lipídicos a las células T. (Presentación de). Mori L, Libero G de. (RS).....	386
Armadillo de nueve bandas ( <i>Dasybus novemcinctus</i> ) y sus efectos sobre macrófagos infectados por <i>Mycobacterium leprae</i> . (Expresión y caracterización de interferon gamma (IFN-gamma) del). Peña MT, Adams JE, Adams LB, Gillis TP, Williams DL, Spencer JS, Krahenbuhl JL, Truman RW. (RS). .....	581
Armadillo y mono mangabey gris en la lepra humana (Papel del). Hamilton HK, Levis WR, Martiniuk F, Cabrera A, Wolf J. (RS). .....	476
Armadillos incrementa el riesgo de lepra en Brasil: un estudio caso control (El contacto con). Deps PD, Alves BL, Gripp CG, Aragao RL, Guedes B, Filho JB, Andreatta MK, Marcari RS, Prates I, Rodrigues LC. (RS). .....	579
Aspectos inmunológicos en la infección por <i>Mycobacterium leprae</i> . Camarena Miñana JJ, González Pellicer R. (AO). .....	559
Azatiopirina en el control de las reacciones tipo 2 en lepra: informe de un caso. Athreya SPK. (RS). .....	393

## B

BCG entre contactos de lepra: un estudio de cohortes. (Efectividad de la vacunación). Düppre NC, Camacho LAB, da Cunha SS, Struchiner CJ, Sales AM, Nery JAC, Sarno EN. (RS).....	478
BCG no protege frente a la lepra en el Amazonas brasileño: un ensayo aleatorio en grupos. (La revacunación con). Cunha SS, Alexander N, Barreto ML, Pereira ES, Dourado I, Maroja MF, Ichihara Y, Brito S, Pereira S, Rodrigues LC. (RS). .....	388
BCG. (Comparación de las respuestas IFN- $\gamma$ a los antígenos micobacterianos como marcadores de respuestas a la vacunación). Weir RE, Fine PEM, Floyd S, Stenson S, Stanley C, Branson K, Britton WJ, Huygen K, Singh M, Black GF, Dockrell HM. (RS). .....	391
Buruli 31 marzo-2 abril 2008. (Reunión anual OMS sobre úlcera de). Noticias. (AO). .	363
Buruli en un centro de tratamiento de Ghana: análisis retrospectivo de los resultados de laboratorio de casos diagnosticados clínicamente. (Diagnóstico de la infección por <i>Mycobacterium ulcerans</i> (úlceras de)). Mensah-Quainoo E, Yeboah-Manu D, Asebi C, Patafuor F, Ofori-Adjei D, Junghans T, Pluschke G. (RS). .....	396
Buruli: el caso de Benin (Formación de un Laboratorio Nacional de Referencia para la úlcera de). Affolabi D, Tanimomo-Kledjo B, Anyo G, Jonson RC, Anagonou SY, Portaels F. (RS). .....	484

## C

Células Langerhans después de estimular con micobacterias. (Incremento de). Miranda A, Amadeu TP, Schueler G, Alvarenga FBF, Duppré N, Ferreira H, Nery JAC, Sarno EN. (RS).....	389
Citocinas circulante en lepra. (Perfiles de). Belgaumkar VA, Gokhale NR, Majan PM, Bharadwaj R, Pandit DP, Deshpande S. (RS) .....	386
Clofazimina (B663) el <i>Mycobacterium leprae</i> que persiste en las células de Schwann y células endoteliales de los vasos sanguíneos endoneurales de los nervios periféricos? (¿Alcanza la). Kumar V. (RS). .....	483
Combinación racional de péptidos derivados de distintas proteínas de <i>Mycobacterium leprae</i> mejoran la sensibilidad para el inmunodiagnóstico de la infección de <i>M. leprae</i> . Geluk A, van der Ploeg, Teles ROB, Franjen KLMC, Prins C, Drijfhout JW, Sarno EN, Sampaio EP, Ottenhoff THM. (RS). .....	575
Comparación de la técnica serológica ML Flow y frotis cutáneos para evaluar la carga bacteriana en pacientes nuevos diagnosticados de lepra. Lyon S, Lyon AC, Castorina Da Silva R, De Faria Grossi MA, Lyon SH, Bühner-Sékula S, Rocha MOC. (AO). .....	523

Compromiso genital en un paciente con lepra lepromatosa. Soto I, Vaquero NL, Yonadi V. (RS).....	383
Congreso CILAD, XVII. <i>Noticias</i> . (AO) .....	366
Congreso CILAD, XVII. <i>Noticias</i> . (AO) .....	456
Congreso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional, VI. Segovia 5, 6 y 7 marzo 2008. <i>Noticias</i> . (AO). .....	359
Congreso Internacional de Leprología (ILA), 17°. Hyderabad (India) 2008. <i>Noticias</i> . (AO). .....	357
Congreso Internacional de Leprología (Lo más destacado del 17°). Walker SL. (AO). ...	447
Control de la lepra sobre la transmisión del <i>M. leprae</i> : ¿se está alcanzando la eliminación? (Impacto del). Richardus JH, Habbema DF. (AO). .....	319
Control de la lepra. Perspectivas desde ILEP. (Temas clave para el). Peters R. <i>Editorial</i> . (AO).....	291
Control en Bangladesh: un estudio observacional (Distribución espacial de los casos de lepra durante 15 años de un programa de su). Fischer E, Pahan D, Chowdhury S, Richardus J. (RS).....	579
Corticosteroides para la lepra complicada con reacción tipo 1 grave (Terapia farmacológica con). Lu PH, Lin JY, Tsai YL, Kuan YZ. (RS).....	583
Corticosteroides sobre la carga bacteriana, aclaración y afectación neural en la lepra: Un estudio prospectivo de cohortes: Parte 1 - Diseño del estudio y hallazgos de base de 400 pacientes multibacilares sin tratar (Efecto de los). Khambati FA, Shetty VP, Ghate SD, Capadia GD, Pai VV, Ganapati R. (RS). .....	582
Corticosteroides y talidomida (Informe de un caso de trombosis venosa en un paciente de lepra tratado con). Vetrichevvel TP, Pise GA, Tapa DM. (RS). .....	584
Cribaje domiciliario tardío en la lepra: experiencia de un equipo de cribaje en Mayote. de Carsalade GY, Receveur MC, Ezzedine K, Saget J, Achirafi A, Bobin P, Malvy D. (RS). .....	474
Cursos especializados de Leprología. Ediciones 2008 - Médicos y Personal Sanitario. <i>Noticias</i> . (AO). .....	455
Cursos Internacionales de Leprología 2008. <i>Noticias</i> . (AO).....	365

## CH

Chagas crónica indeterminada (Quimioterapia de la enfermedad de). Bazán PC, Presti MCL, Rivarola HW, Triquell MF, Fretes R, Fernández AR, Enders J, Paglini-Oliva P. (RS). .....	485
Chagas crónico indeterminado evoca un estatus activado de la inmunidad innata y adaptativa asociada con un modelo modulado por citocinas tipo 1. (Tratamiento etiológico durante la fase precoz del). Sathler-Avelar R, Vitelli-Avelar DM, Lima Massara R, Lana M de, Pinto Dias JC, Teixeira-Carvalho A, Elói-Santos SM, Martins-Filho OA. (RS). .....	400
Chagas en la Península del Yucatán, México. (Limitaciones demográficas y de dispersión por vectores de la enfermedad de). Gourbière S, Dumonteil E, Rabinovich JE, Minkoue R, Menu F. (RS). .....	395
Chagas en Suiza: control de una infección emergente e interrupción de su transmisión (Enfermedad de). Jackson Y, Chappuis F, Loutan L. (RS). .....	586
Chagas transmitida por transfusión entre pacientes multitransfundidos de Brasil. (Prevalencia de la enfermedad de). De Paula EV, Goncales Neiva SL, Xueref S, Adas-Carvalho M, Gilli SCO, Angerami RN, Goncales Jr FL. (RS). .....	394
Chagas: búsqueda de un análisis realista (Problemas y perspectivas para el control de la enfermedad de). Dias JC, Prata A, Correia D. (RS). .....	485

## D

- Detección de *Mycobacterium leprae* viable de muestras clínicas. (Comparación del ensayo radioespirométrico Buddemeyer con el ensayo ATP y test de la almohadilla plantar en la). Agrawal VP, Shetty VP. (RS)..... 384
- Diagnóstico y desafíos para el control de una enfermedad a nivel mundial (Lepra): Bernardes Goulart IM, Goulart LR. (RS)..... 473

## E

- Empeoramiento de lesiones de lepra en un paciente filipino. Ramos A, Roustan G, Ángel-Moreno A, Suárez E. (RS) ..... 577
- Enfermedades infecciosas en patología pediátrica: experiencias de un país en vías de desarrollo. Peres LC, Saggiaro FP, Dias LB Jr, Alves VA, Brasil RA, Luiz VE, Nelder L, Rosman FC, Fleury RN, Ura S, Orsi AT, Talhari C, Ferreira LC, Ramos SG, Rey LC, Martínez-Espinosa FE, Sim F, Filho OE, Duarte MI, Lambertucci JR, Chimmelli LM, Rosa PS, Belone Ade F. (RS) ..... 398
- Eritema multiforme reaccional. Descripción de tres casos clínicos. Lezcano L, Martino B Di, Rodríguez M, Knopfmacher O, Bolla L. (AO) ..... 311
- Eritema nodosum leprosum. (La talidomida en el control del). Walter SL, Waters MFR, Lockwood DNJ. (AO)..... 331
- Estigmatización de la lepra en la India y su impacto sobre los planteamientos futuros de su eliminación y control. (La). Jacob JT, Franco-Paredes C. (RS) ..... 385

## F

- Fontilles en el XVII Congreso del CILAD. *Noticias*. (AO)..... 535

## H

- Hansen lepromatoso reaccional en un paciente pediátrico. Di Martino B, Ibáñez ME, Lezcano L, Rodríguez Masi M, Knopfmacher O, Bolla L. (AO) ..... 499
- Hansen: revisión a propósito de un caso (Enfermedad de). Concha M, Cossio ML, Salazar I, Fich F, Pérez C, González S. (RS) ..... 474
- Hemicrania continua tipo dolor de cabeza y lepra: ¿Asociación casual o no?. Prakash S, Dholakia SY. (RS)..... 577

## I

- ILEP Marzo 2008, Londres. (Foro técnico de). *Noticias*. (AO)..... 361
- Inclusión de los afectados de lepra en RBC. Cornielje H, Piefer A, Khasnabis C, Thomas M, Velema JP. (RS)..... 481
- Interacción HIV-M. *leprae*: ¿puede el HAART modificar el curso de la lepra? Sarno EN, Illaramendi X, Nery JA, Sales AM, Gutiérrez-Galhardo MC, Penna ML, Sampaio EP, Kaplan G. (RS)..... 584

## L

- La Asociación Fontilles inicia su colaboración con Rwanda. (AO) ..... 557
- Leishmania (*Viannia*) *braziliensis* y *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* en el modelo del hámster dorado. (Actividad de la azitromicina frente a la). Sinagra A, Luna C, Abraham D, Ianella MC, Riarte A, Krolewiecki AJ. (RS)..... 401



Leishmania se degrada rápidamente después de la muerte del parásito: análisis por microscopio y PCR a tiempo real (El DNA). Prina E, Roux E, Mattei D, Milon G. (RS). .....	590
Leishmania. (Respuestas inmunológicas a las infecciones cutáneas: conocimientos proporcionados por el parásito protozoo). Von Stebut E. (RS).....	402
Leishmania: una evolución conservada-distintas enfermedades. Lynn MA, McMaster WR. (RS). .....	396
Leishmaniasis (Un test de reacción en cadena de la polimerasa simplificada y estandarizado por el diagnóstico de la). Deborggraeve S, Laurent T, Espinosa D, Van der Auwera G, Mbuchi M, Wassuna M, El-Safi S, Al-Basheer AA, Arevalo J, Miranda-Verastegui C, Leclipteux T, Mertens P, Dujardin C, Herdewijn P, Buscher P. (RS). .....	585
Leishmaniasis cutánea (Vacunación frente a la infección por). Kronenberg K, Brosch S, Von Stebut E. (RS). .....	587
Leishmaniasis cutánea en Tolima, Colombia. (Agente etiológico de una epidemia de). Rodríguez-Barraquer I, Góngora R, Prager M, Pacheco R, Montero LM, Navas A, Ferro C, Miranda MC, Saravia NG. (RS). .....	399
Leishmaniasis durante los próximos 25 años. (Vacunas para la). Palatnik-de-Sousa CB. (RS).....	397
Leishmaniasis en el mediterráneo en la era de la epidemiología. Schönian G, Mauricio I, Gramiccia M, Cañavate C, Boelaert M, Dujardin JC. (RS).....	400
Leishmaniasis visceral: breve revisión (Miltefosina oral para el tratamiento de niños infectados de). Palumbo E. (RS).....	589
Leishmaniasis. Actualización 2008 (Apuntes sobre). Acosta AC, Restifo EJ. (RS). .....	484
Lepra difusa de Lucio y Latapí. Vargas-Ocampo F. (RS).....	390
Lepra en el delta del Mississippi (Tres casos autóctonos de). Abide JM, Weeb RM, Jones HL, Young L. (RS).....	473
Lepra en el municipio de Buriticupu, estado de Maranhao: búsqueda activa entre la población estudiantil. Silva AR da, Lima Portela EG, Batista de Matos W, Bastos Silva CC, Graçado Rosario Gonçalves E da. (RS).....	383
Lepra espontánea en chimpancé (Pan Troglodytes). A propósito de cuatro casos. Fariñas F, Rodríguez P, Flores L. (AO).....	413
Lepra lepromatosa de tipo localizado en un conviviente de un caso multibacilar. Narang T, Dogra S, Kaur I. (RS).....	576
Lepra neural pura. Jardim MR, Illarramendi X, Nascimento OJM, Nery JAC, Sales AM, Sampaio EP, Sarno E. (RS). .....	381
¿Lepra o morfea? Rodríguez Toro G, Arias Pedroza V, Pérez Riquett J. (AO). .....	507
Lepra tuberculoide y leproreacciones tipo 1. Bongiorno MR, Pistone G, Noto S. Arico M. (RS). .....	575
Lepra y neuropatía grave en dos nativos españoles. Pardo Fernández JM, Rodríguez Vázquez M, Fernández Aragón G, Íñiguez de Onzoño L, García Muñozguren S. (RS) .....	382
Lepra, diagnóstico a simple vista. Deleu D, Ruiz-Miyares F, Mesraoua B, Al-Hail H. (RS). .....	575
Leproreacciones en Fontilles desde la implantación del tratamiento con poliquimioterapia de la OMS respecto a tratamientos anteriores en los que se empleaban diferentes dosis de rifampicina (Estudio sobre la disminución de). Torres Torres R, Gómez Echevarría JR, Moll Cervera F. (AO).....	425
LI Curso Internacional de Leprología, Edición Paramédicos. <i>Noticias</i> . (AO). .....	539

## M

Malaria en España: Aspectos entomológicos y perspectivas de futuro. Bueno-Mari R, Jiménez Peydró R. (RS).....	585
---	-----

Manifestaciones neurológicas en lepra. Lesión nerviosa en la enfermedad de Hansen. Moll Cervera F. <i>Formación continuada</i> . (AO).....	371
<i>Mycobacterium</i> causante de lepra lepromatosa difusa (Una nueva especie de). Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, Li W, Nair RG. (RS). .....	580
<i>Mycobacterium leprae</i> (Descifrando el perfil proteómico de la envoltura celular del). Marqués MA, Neves-Ferreira AG, da Silveira EK, Valente RH, Chaperouge A, Perales J, da Silva Bernardes R, Dobos KM, Spencer JS, Brennan PJ, Pessolani MC. (RS). .....	477
<i>Mycobacterium leprae</i> (V2)? (¿Son adecuadas las repeticiones tándem (VNTR) de números variables para genotipar). Monot M, Honoré N, Balière C, Ji B, Sow S, Brennan PJ, Cole ST. (RS). .....	478
<i>Mycobacterium leprae</i> : dinámica de la pérdida de genes y reducción del genoma (Reconstrucción del ancestro del). Gómez-Valero L, Rocha EPC, Latorre A, Silva FJ. (RS). .....	481
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (La falta de integración $\alpha$ -1 altera la morfología de la lesión durante la infección pulmonar con). Taylor JL, Bielefeldt-Ohmann H, Pozzi A, Izzo AA. (RS). .....	591
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> para reducir riesgos al personal de laboratorio (Construcción de un mutante muy atenuado de). Movahedzadeh F, Williams A, Clark S, Hatch G, Smith D, ten Bokum A, Parish T, Bacon J, Stoker N. (RS). .....	588
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> para uso clínico y del laboratorio (Cepa atenuada del complejo). Martín C, Walker B. (RS). .....	588
<i>Mycobacterium ulcerans</i> del medioambiente (Primer cultivo y caracterización de). Portaels F, Meyers WM, Ablordey A, Castro AG, Chemlal K, de Rijk P, Essen P, Fissette K, Fraga AG, Lee R, Mahrous E, Small PLC, Stragier P, Torrado E, Van Aerde A, Silva MT, Pedrosa J. (RS).....	589
<i>Mycobacterium ulcerans</i> en Benin (Asociación de infección HIV e infección con). Johnson RC, Nackers F, Glynn JR, de Biurrun Bakedano E, Zinsou C, Aguiar J, Tonglet R, Portaels F. (RS). .....	586
<i>Mycobacterium ulcerans</i> en Perú. Guerra H, Palomino JC, Falconi E, Bravo F, Donaires N, Van Marck E, Portaels F. (RS). .....	486

## N

Neurológicas en lepra. Lesión nerviosa en la enfermedad de Hansen. (Manifestaciones). Moll Cervera F. <i>Formación continuada</i> . (AO) .....	371
Nicaragua y Honduras. (Empleo del PCR en el diagnóstico de lepra en). Caballero Jiménez N. <i>Actualidad de los proyectos de cooperación Fontilles</i> . (AO). .....	369
Nicaragua. (Redes de acción comunitarias: una alternativa para la lucha contra la lepra en). Caballero Jiménez N. <i>Actualidad de los proyectos de cooperación Fontilles</i> . (AO). .....	367
Niños con lepra. (Niveles séricos de beta-gluconidasa en). Nandan D, Venkatesan K, Katoch K, Dayal RS. (RS). .....	389
Niños enfermos de lepra menores de 14 años diagnosticados en el sanatorio de Fontilles desde su inicio. (Estudio descriptivo de las principales características de los). Bagase Rejón V, Gómez Echevarría JR. (AO).....	293

## P

Paracoccidiomicosis: lesiones cutáneas infiltradas tipo sarcoidosis diagnosticadas como lepra tuberculoide. Marques SA, Lastória JC, Putinatti MS de MA, Camargo RMP de, Marques MEA. (RS). .....	382
Patología de la lepra. Cuevas Santos J. (AO).....	457

PCR en el diagnóstico de lepra en Nicaragua y Honduras. (Empleo del). Caballero Jiménez N. <i>Actualidad de los proyectos de cooperación Fontilles</i> . (AO). .....	369
PCR para mutaciones resistentes que confieren resistencia a la rifampicina en el codón 425 del gen rpoB del <i>Mycobacterium leprae</i> . (Desarrollo y evaluación de un nuevo sistema de amplificación múltiple-primer). Saptoka BR, Ranjit C, Neupane KD, Macdonald M. (RS).....	390
PCR, genotipificación y cultivo en la República del Congo-Brazzaville (Seguimiento del primer caso de infección por <i>Mycobacterium ulcerans</i> documentado por). Kibadi K, Stragier P, Muyembe-Tamfum JJ, Pedrosa J, Portaels F. (RS). .....	587
Pie neuropático asintomático (Un seguimiento clínico y radiológico de los pacientes de lepra con). Slim FJ, Hoeksma AF, Maas M, Faber WR. (RS). .....	577
Polimorfismo 3'UTR 1188 A/C en el gen de la interleukina 12p40 (IL-12B) se asocia a lepra lepromatosa en el oeste de México (El). Alvarado-Navarro A, Montoya-Buelna M, Muñoz-Valle JF, López-Roa RI, Guillén-Vargas C, Fafutis-Morris M. (RS). .....	480
Poliquimioterapia para la lepra: resultados de un estudio en Brasil. (Efectos adversos de la). Deps PD, Nasser S, Guerra P, Simon M, De Cássia Bishner R. (RS). .....	394

## R

Ratón. (Respuestas celulares antígeno-específicas y humorales inducidas por infección intradérmica de <i>Mycobacterium leprae</i> en la oreja de). Duthie MS, Reece ST, Lahiri R, Goto W, Raman VS, Kaplan J, Ireton GC, Bertholet S, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Reed SG. (RS).....	385
Reacciones de reversión en lepra (La deficiencia TLR1 humana se asocia con una mala señalización frente a las micobacterias y protección de las). Misch EA, Macdonald M, Ranjit C, Saptoka BR, Wells RD, Siddiqui MR, Kaplan G, Hawn TR. (RS). .....	479
Reacciones de reversión en lepra. (Polimorfismos en el receptor tipo-Toll 2 (TLR2) se asocian con). Bochud PY, Hawn TR, Siddiqui MR, Saunderson P, Britton S, Abraham I, Argaw AT, Janer M, Zhao LP, Kaplan G, Aderem A. (RS).....	387
Reacciones vasculares necróticas en lepra. Fogagnolo L, Macedo de Souza E, Cintra ML, Neves Ferreira Velho PE. (RS).....	381
Rehabilitación comunitaria y los servicios de rehabilitación de lepra en un planteamiento de desarrollo conjunto (Integrar la). Finkenflügel H, Rule S. (RS).....	482
Rehabilitación de discapacidades y sus implicaciones para los programas de lepra (Tendencias a nivel global de la). Thomas M, Thomas MJ. (AO).....	417
René Vargas. <i>Necrológicas</i> . (AO). .....	555
Reunión anual Cooperación ILEP. <i>Noticias</i> . (AO).....	540
Reunión del Consejo Editorial de <i>Leprosy Review</i> , con asistencia del editor asociado, <i>Fontilles revista de Leprología</i> . <i>Noticias</i> . (AO).....	541
Revisión de libros. <i>Hanseniasis</i> . Cap. 7. <i>Lepra y embarazo</i> . <i>Noticias</i> . (AO).....	542
Rifampicina en el codón 425 del gen rpoB del <i>Mycobacterium leprae</i> . (Desarrollo y evaluación de un nuevo sistema de amplificación múltiple-primer PCR para mutaciones resistentes que confieren resistencia a la). Saptoka BR, Ranjit C, Neupane KD, Macdonald M. (RS).....	390
Rifampicina y la dapsona en tres pacientes con recurrencia de lepra (Estudio de resistencia a la). Hernández E, Cardona-Castro N, Rodríguez G, Villegas S, Beltrán C, Kimura M, Vissa VD, Gómez Y. (RS).....	483

## S

Seguimiento clínico y radiológico de los pacientes de lepra con pie neuropático asintomático (Un). Slim FJ, Hoeksma AF, Maas M, Faber WR. (RS). .....	577
---	-----

Seguimiento durante 8-12 años de pacientes de lepra muy bacilíferos tratados con multiterapia OMS. Kothapalle Vedantha Desikan, Peri Sundaresh, Ippili Tulasidas, Pemmaraju Venkata Ranganadha Rao. (AO). .....	513
Simposio Internacional de Leprología. Centenario de la Asociación Fontilles. Valencia, 29 y 30 de enero de 2009. <i>Noticias</i> . (AO). .....	549

## T

Talidomida en el control del eritema nodosum leprosum. (La). Walter SL, Waters MFR, Lockwood DNJ. (AO). .....	331
Talidomida y sus metabolitos. (Recientes avances en la determinación analítica de la). Bosch ME, Sánchez AJ, Rojas FS, Ojeda CB. (RS). .....	393
Tendencias de los índices de detección de nuevos casos de lepra a nivel global y en determinadas regiones y países. Noto S, Clapasson A, Nunzi E. (AO). .....	491
Tendencias de los nuevos casos de lepra diagnosticados en Brasil durante 1987-2006. Andrade V, Ignotti E. (RS). .....	578
TLR1 humana se asocia con una mala señalización frente a las micobacterias y protección de las reacciones de reversión en lepra (La deficiencia). Misch EA, Macdonald M, Ranjit C, Saptoka BR, Wells RD, Siddiqui MR, Kaplan G, Hawn TR. (RS). .....	479
Tuberculosis. (IL-24 modula la expresión de IFN- $\gamma$ en pacientes con). Wu B, Huang C, Kato-Maeda M, Hopewell PC, Daley CL, Krensky AM, Clayberger C. (RS). .....	403
Tuberculosis: reevaluación de la regla de Styblo. (Prevalencia de la infección tuberculosa e incidencia de). Van Leth F, Van der Werf MJ, Borgdorff MW. (RS). .....	402

## U

Úlceras plantares de origen leproso: análisis de una serie de 68 úlceras plantares recidivantes en la provincia de Can Tho en Vietnam. (Factores de recidiva de). Minh Tu P, Luang Vo L, Kim Khoa N, Hong Thai V, Chabaud B. (RS). .....	392
--	-----

## V

Viajes de un leprólogo (I). Teherán, "lugar cálido". Gómez JL. (RS). .....	477
Viajes de un leprólogo (II). "Baba-Baghi" (El jardín del abuelo). Gómez JL. (RS). .....	477
Viajes de un leprólogo (III). Navidad blanca. Gómez JL. (RS). .....	582

## X

XLV Curso Internacional de Leprología, Edición Médicos. <i>Noticias</i> . (AO). .....	538
---	-----

# ÍNDICE ALFABÉTICO DE AUTORES

## A

Abide JM: 473.  
Ablordey A.: 589.  
Abraham D: 401.  
Abraham I: 387.  
Acosta AC: 484.  
Achirafi A: 474.  
Adams JE.: 581.  
Adams LB.: 581.  
Addas-Carvalho M: 394.  
Aderem A: 387.  
Affolabi D: 484.  
Agrawal VP: 384.  
Aguiar J.: 586.  
Al-Basheer AA.: 585.  
Alexander N: 388.  
Al-Halil H.: 575.  
Alvarado-Navarro A: 480.  
Alvarenga FBF: 389.  
Alves BL.: 579.  
Alves VA: 398.  
Amadeu TP: 389.  
Anagonou SY: 484.  
Andrade V.: 578.  
Andreatta MK.: 579.  
Ángel-Moreno A.: 577.  
Angerami RN: 394.  
Anyo G: 484.  
Aragao RL.: 579.  
Arévalo J.: 585.  
Argaw AT: 387.  
Arias Pedroza V.: 507.  
Arico M.: 575.  
Asebi C: 396.  
Athreya SPK: 393.

## B

Bacon J.: 588.  
Bagase Rejón V: 293.  
Balière C: 478.  
Barreto ML: 388.  
Bastos Silva CC: 383.  
Batista de Matos W: 383.  
Bazán PC: 485.  
Belgaumkar VA: 386.  
Belone Ade F: 398.  
Beltrán C: 483.

Bernardes Goulart LR: 473.  
Bertholet S: 385.  
Bharadwaj R: 386.  
Bielefeldt-Ohmann H.: 591.  
Black GF: 391.  
Bobin P: 474.  
Bochud PY: 387.  
Boelaert M: 400.  
Bolla L: 311, 499.  
Bongiorno MR.: 575.  
Borgdorff MW: 402.  
Bosch ME: 393.  
Branson K: 391.  
Brasil RA: 398.  
Bravo F: 486.  
Brennan PJ: 477, 478.  
Brito S: 388.  
Britton S: 387.  
Britton WJ: 391.  
Brosch S.: 587.  
Bueno Mari R.: 585.  
Buhner-Sekula S.: 523.  
Buscher P.: 585.

## C/CH

Caballero Jiménez N: 367,  
369.  
Cabrera A: 476.  
Camacho LAB: 478.  
Camarena Miñana JJ.: 559.  
Camargo RMP de: 382.  
Cañavate C: 400.  
Capadia GD.: 582.  
Cardona-Castro N: 483.  
Cássia Birshner R de: 394.  
Castorina da Silva R.: 523.  
Castro AG.: 589.  
Cintra ML: 381.  
Clapasson A.: 491.  
Clark S.: 588.  
Clayberger C: 403.  
Cole ST: 478.  
Concha M: 474.  
Cornielje H: 481.  
Correia D: 485.  
Cossio ML: 474.  
Cuevas Santos J: 457.  
Cunha SS: 388.

Chabaud B: 392.  
Chapeurouge A: 477.  
Chappuis F.: 586.  
Chemlal K.: 589.  
Chimelli LM: 398.  
Chowdhury S.: 579.

## D

da Cunha SS: 478.  
da Silva Bernardes R: 477.  
da Silveira: 477.  
Daley CL: 403.  
Dayal RS: 389.  
de Biurrun Bakedano E.: 586.  
de Carsalade GY: 474.  
de Faria Grossi MA.: 523.  
de Rijk P.: 589.  
Deborggraeve S.: 585.  
Deleu D.: 575.  
Deps PD: 394, 579.  
Deshpande S: 386.  
Dholakia SY.: 577.  
di Martino B.: 311, 499.  
Dias JC: 485.  
Dias LB: 398.  
Dobos KM: 477.  
Dockrell HM: 391.  
Dogra S.: 576.  
Donaires N: 486.  
Dourado I: 388.  
Drijfhout JW.: 575.  
Duarte MI: 398.  
Dujardin C.: 585.  
Dujardin JC: 400.  
Dumonteil E: 395.  
Duppré N: 389.  
Düppre NC: 478.  
Duthie MS: 385.

## E

Elói-Santos SM: 400.  
El-Safi S.: 585.  
Enders J: 485.  
Espinosa D.: 585.  
Essen P.: 589.  
Eyangoh S: 398.  
Ezzedine K: 474.

**F**

Faber WR.: 577.  
Fafutis-Morris M: 480.  
Falconi E: 486.  
Fernández AR: 485.  
Fernández Aragón G: 382.  
Ferreira H: 389.  
Ferreira LC: 398.  
Ferro C: 399.  
Fich F: 474.  
Filho JB.: 579.  
Filho OE: 398.  
Fine PEM: 391.  
Finkenflügel H: 482.  
Fischer E.: 579.  
Fissette K.: 589.  
Fleury RN: 398.  
Flores L: 413.  
Floyd S: 391.  
Fogagnolo L: 381.  
Fontanet A: 398.  
Fraga AG.: 589.  
Franco-Paredes C: 385.  
Franjen KLMC.: 575.  
Fretes R: 485.

**G**

Ganapati R.: 582.  
García Muñozguren S: 382.  
Geluk A.: 575.  
Ghate SD.: 582.  
Gilli SCO: 394.  
Gillis TP.: 581.  
Gillis TP: 385.  
Glynn JR.: 586.  
Gokhale NR: 386.  
Gómez Echevarría JR.: 293, 425.  
Gómez JL: 477, 582.  
Gómez Y: 483.  
Gómez-Valero L: 481.  
Goncales Jr FL: 394.  
Goncales Neiva SL: 394.  
Góngora R: 399.  
Gonzalez Pellicer R.: 559.  
González S: 474.  
Goto W: 385.  
Goulart LR: 473.  
Gourbière S: 395.  
Graça do Rosario Gonçalves E da: 383.

Gramiccia M: 400.  
Gripp CG.: 579.  
Guedes B.: 579.  
Guerra H: 486.  
Guerra P: 394.  
Guillén-Vargas C: 480.  
Gutiérrez-Galhardo MC.: 584.

**H**

Habbema JDF: 319.  
Hamilton HK: 476.  
Han XY.: 580.  
Hatch G.: 588.  
Hawn TR: 387, 479.  
Herdewijn P.: 585.  
Hernández E: 483.  
Hoeksma AF.: 577.  
Hong Thai V: 392.  
Honoré N: 478.  
Hopewell PC: 403.  
Huang C: 403.  
Huygen K: 391.

**I**

Iannella MC: 401.  
Ibáñez ME.: 499.  
Ignotti E.: 578.  
Illaramendi X: 381, 584.  
Ishii N: 475.  
Izzo AA.: 591.

**J**

Jackson Y.: 586.  
Jacob JT: 385.  
Janer M: 387.  
Jardim MR: 381.  
Ji B: 478.  
Jiménez Peydró R.: 585.  
Johnson RC: 484, 586.  
Jones HL: 473.  
Junghanss T: 396.

**K**

Kaplan G: 387, 479, 584.  
Kaplan J: 385.  
Katoch K: 389.  
Kato-Maeda M: 403.  
Kaur I.: 576.

Khambati FA.: 582.  
Khasnabis C: 481.  
Kibadi K.: 587.  
Kim Khoa N: 392.  
Kimura M: 483.  
Knopfmacher O: 311, 499.  
Krahenbuhl JL: 385, 581.  
Krolewiecki AJ: 401.  
Kronenberg K.: 587.  
Kuan YZ.: 583.  
Kumar V: 483.  
Kyaw K: 475.

**L**

Lambertucci JR: 398.  
Lana M de: 400.  
Lastória JC: 382.  
Latorre A: 481.  
Laurent T.: 585.  
Leclipteux T.: 585.  
Lee R.: 589.  
Levis WR: 476.  
Lezcano L: 311, 499.  
Li W.: 580.  
Libero G de: 386.  
Lima Massara R: 400.  
Lima Portela EG: 383.  
Lin JY.: 583.  
Lockwood DNJ: 331.  
López-Roa RI: 480.  
Loutan L.: 586.  
Lu PH.: 583.  
Luang Vo L: 392.  
Luiz VE: 398.  
Luna C: 401.  
Lynn MA: 396.  
Lyon AC.: 523.  
Lyon S.: 523.  
Lyon SH.: 523.

**M**

Maas M.: 577.  
Macdonald M: 390, 479.  
Macedo de Souza E: 381.  
Mahrous E.: 589.  
Majan PM: 386.  
Malvy D: 474.  
Marcari RS.: 579.  
Maroja MF: 388.  
Marqués MA: 477.  
Marqués MEA: 382.

Marqués SA: 382.  
Marsollier L: 398.  
Martín C.: 588.  
Martínez-Espinosa FE: 398.  
Martiniuk F: 476.  
Martins-Filho OA: 400.  
Matías G: 398.  
Mattei D.: 590.  
Mauricio I: 400.  
May GS.: 580.  
Mbondji Wondjie C: 398.  
Mbuchi M.: 585.  
McMaster WR: 396.  
Mensah-Quainoo E: 396.  
Menu F: 395.  
Mertens P.: 585.  
Mesraoua B.: 575.  
Meyers WM.: 589.  
Milon G.: 590.  
Minh Tu P: 392.  
Minkoue R: 395.  
Miranda A: 389.  
Miranda MC: 399.  
Miranda-Verastegui C.: 585.  
Misch EA: 479.  
Moll Cervera F: 371, 425.  
Monot M: 478.  
Montero LM: 399.  
Montoya-Buelna M: 480.  
Mori L: 386.  
Movahedzadeh F.: 588.  
Muñoz-Valle JF: 480.  
Muyembe-Tamfum JJ.: 587.

## N

Nackers F.: 586.  
Nagaoka Y: 475.  
Nair RG.: 580.  
Nandan D: 389.  
Narang T.: 576.  
Nascimento OJM: 381.  
Nasser S: 394.  
Navas A: 399.  
Neder L: 398.  
Nery JAC: 381, 389, 478, 584.  
Neupane KD: 390.  
Neves Ferreira AG: 477.  
Neves Ferreira Velho PE: 381.  
Ngos F: 398.

Njikap A: 398.  
Noto S.: 491, 575.  
Nunzi E.: 491.

## O

Ofori-Adjei D: 396.  
Ojeda CB: 393.  
Orsi AT: 398.  
Ottenhoff THM.: 575.

## P/Q

Pacheco R: 399.  
Paglini-Oliva P: 485.  
Pahan D.: 579.  
Pai VV.: 582.  
Palatnik-de-Sousa CB: 397.  
Palomino JC: 486.  
Palumbo E.: 589.  
Pandit DP: 386.  
Pardal Fernández JM: 382.  
Parish T.: 588.  
Patafuor F: 396.  
Paula EV de: 394.  
Pedrosa J.: 587, 589.  
Penna ML.: 584.  
Peña MT.: 581.  
Perales J: 477.  
Pereira ES: 388.  
Pereira S: 388.  
Peres LC: 398.  
Pérez C: 474.  
Pérez M: 411.  
Pérez Riquett J.: 507.  
Pessolani MC: 477.  
Peters R: 291.  
Piefer A: 481.  
Pinto Dias JC: 400.  
Pise GA.: 584.  
Pistone G.: 575.  
Pluschke G: 396.  
Portaels F: 398, 484, 486, 586, 587, 589.  
Pouillot E: 398.  
Pozzi A.: 591.  
Prager M: 399.  
Prakash S.: 577.  
Prata A: 485.  
Prates I.: 579.  
Presti MCL: 485.  
Prina E.: 590.

Prins C.: 575.  
Putinatti MS de MA: 382.

## R

Rabinovich JE: 395.  
Raman VS: 385.  
Ramos A.: 577.  
Ramos SG: 398.  
Ranganadha Rao PV.: 513.  
Ranjit C: 390, 479.  
Reece ST: 385.  
Reed SG: 385.  
Restifo EJ: 484.  
Rey LC: 398.  
Riarte A: 401.  
Richardus JH: 319, 579.  
Rivarola HW: 485.  
Rocha EPC: 481.  
Rocha MOC.: 523.  
Rodrigues LC: 388, 579.  
Rodríguez G: 483, 507.  
Rodríguez M: 311.  
Rodríguez Masi M.: 499.  
Rodríguez P: 413.  
Rodríguez Vázquez M: 382.  
Rodríguez-Barraquer I: 399.  
Rojas FS: 393.  
Rosa PS: 398.  
Rosman FC: 398.  
Roustan G.: 577.  
Roux E.: 590.  
Ruiz-Miyares F.: 575.  
Rule S: 482.

## S

Saget J: 474.  
Saggioro FP: 398.  
Salazar I: 474.  
Sales AM: 381, 478, 584.  
Sampaio EP: 381, 575, 584.  
Sánchez AJ: 393.  
Saptoka BR: 390, 479.  
Saravia NG: 399.  
Sarno E: 381, 389, 478, 575, 584.  
Sathler-Avelar R: 400.  
Saunderson P: 387.  
Schoberle T.: 580.  
Schönian G: 400.  
Schueler G: 389.

Seo YH.: 580.  
Shetty VP: 384, 582.  
Siddiqui MR: 387, 479.  
Silva AR da: 383.  
Silva FJ: 481.  
Silva MT.: 589.  
Sim F: 398.  
Simon M: 394.  
Sinagra A: 401.  
Singh M: 391.  
Sizer KC.: 580.  
Slim FJ.: 577.  
Small PLC.: 589.  
Smith D.: 588.  
Sow S: 478.  
Spencer JS: 477, 580, 581.  
Stanley C: 391.  
Stenson S: 391.  
Stoker N.: 588.  
Stragier P.: 587, 589.  
Struchiner CJ: 478.  
Suárez E.: 577.  
Sundaresh P.: 513.  
Suzuki K: 475.

## T

Takezaki S: 475.  
Talhari C: 398.  
Tanimomo-Kledjo B: 484.  
Tapa DM.: 584.

Taylor JL.: 591.  
Teixeira-Carvalho A: 400.  
Teles ROB.: 575.  
ten Bokum A.: 588.  
Thomas M: 417, 481.  
Thomas MJ: 417.  
Tonglet R.: 586.  
Torrado E.: 589.  
Torres Torres R: 425.  
Triquell MF: 485.  
Truman RW.: 581.  
Tsai YL.: 583.  
Tsoh TM: 475.  
Tulasidas I.: 513.

## U / V

Ura S: 398.  
Vakin N: 398.  
Valente RH: 477.  
Van Aerde A.: 589.  
Van der Auwera G.: 585.  
Van der Ploeg: 575.  
Van der Werf MJ: 402.  
Van Leth F: 402.  
Van Marck E: 486.  
Vaquero NL: 383.  
Vargas-Ocampo F: 390.  
Vedantha Desikan K.: 513.  
Velema JP: 481.  
Venkatesan K: 389.

Vetrichevvel TP.: 584.  
Villegas S: 483.  
Vissa VD: 483.  
Vitelli-Avelar DM: 400.  
Von Stebut E: 402, 587.

## W

Walker B.: 588.  
Walter SL: 331, 447.  
Wassuna M.: 585.  
Waters MFR: 331.  
Weeb RM: 473.  
Weir RE: 391.  
Wells RD: 479.  
Williams A.: 588.  
Williams DL.: 581.  
Wolf J: 476.  
Wu B: 403.

## X/Y

Xueref S: 394.  
Yeboah-Manu D: 396.  
Yonadi V: 383.  
Young L: 473.

## Z

Zhao LP: 387.  
Zinsou C.: 586.



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