

revista de **LEPROLOGÍA**

Vol XXV Núm 3
Septiembre-diciembre 2005

Vol XXV
Núm 3 - 2005

revista de LEPROLOGÍA

**COMPORTAMIENTO DEL ESTUDIO SEROLÓGICO
DE LEPROLOGÍA. PROVINCIA DE CAMAGÜEY.
AÑOS 1999-2003**

RETOS DEL DETERIORO NEURAL EN LEPROLOGÍA

**PROYECTO DE PREVENCIÓN
DE DISCAPACIDADES Y REHABILITACIÓN FÍSICA
PARA ENFERMOS DE LEPROLOGÍA.
PROVINCIA DE JIANGXI, CHINA**



Fontilles

MIEMBRO DE ILEP

*Federación internacional de lucha
contra la lepra*

FONTILLES

REVISTA DE LEPROLOGÍA

DIRECTORA

Dra. Montserrat Pérez López

DIRECTORES ASOCIADOS

Dr. José-Ramón Gómez Echevarría

Dr. Pedro Torres

COMITÉ EDITORIAL

Eduardo de Miguel

Max Ebsstein

Diana Lockwood

Fátima Moll

Yolanda Sanchis

John Stanford

REDACCIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

FONTILLES. REVISTA DE LEPROLOGÍA

BIBLIOTECA MÉDICA

03791 FONTILLES (ALICANTE) España

SE PUBLICAN TRES NÚMEROS AL AÑO

SUSCRIPCIÓN:

España:

Anual 30,00 Euros

Núm. suelto o atrasado 8,00 Euros

Extranjero:

Anual vía ordinaria 42,00 Euros

Anual vía aérea 60,00 Euros

Núm. suelto o atrasado..... 16,00 Euros

Publicación incluida en base de datos del Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS).

A LOS SEÑORES EDITORES

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

Imprime: Federico Domenech, S. A. Valencia
Depósito Legal V. 420-1958. — ISSN 0367-2743

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido. Ref. SVR N.º 126

PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

NORMAS PARA LOS AUTORES

FONTILLES 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) Se enviarán dos ejemplares, el original y una copia, mecanografiados, en papel blanco, tamaño folio, a doble espacio y con margen izquierdo no inferior a 3 cms. Se pueden incluir fotografías en blanco y negro (las fotos en color serán por cuenta del autor) y los gráficos que el autor crea pertinentes.

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.

El texto constará de las siguientes partes:

d) 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. Bibliografía, que sólo incluirá las referencias citadas en el texto y por el orden de su aparición en el mismo, y 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 (los extranjeros por vía aérea) a la redacción de la Revista. Sanatorio San Francisco de Borja. 03791 FONTILLES (Alicante) España. Tel. 96 558 33 50 - Fax: 96 558 33 76. E-mail: **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 FONTILLES 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, o sea, los correspondientes a 2 años.

SUMARIO

	<u>Pág.</u>
EDITORIAL. – Lepra: no bajar la guardia. - <i>Ebstein, Max</i>	189
TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES	
Informe del primer encuentro de la Asociación IDEAL (Iniciativa para las Pruebas Diagnósticas y Epidemiológicas de la Lepra) celebrado en el Instituto de Investigación Armauer Hansen, Alert, Addis Abeba, Etiopía del 24-27 de octubre de 2004. – <i>Aseffa, Abraham; Brennan, Patrick; Dockrell, Hazel; Gillis, Tom; Hus-sain, Rabia; Oskam, Linda; Richardus, Jan Hendrick.</i>	191
Comportamiento del estudio serológico de lepra. Provincia Camagüey. Año 1999-2003. – <i>Atrio Mouriño, Nieves; Costa García, M^a Leticia; García Martínez, Carlos; Mena Fernández, Magaly; Vidal Camero, Iris; Pino López del Castillo, Natacha.</i>	207
Retos del deterioro neural en lepra. – <i>Harboe, Morten; Aseffa, Abraham; Lee-kassa, Ruth.</i>	217
Proyecto de prevención de discapacidades y rehabilitación física para enfermos de lepra. Provincia de Jiangxi, China. – <i>Moll Cervera, Fátima; Gómez Echevarría, José Ramón.</i>	229
Manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis. – <i>Pila Pérez, Rafael; Pila Peláez, Ra-fael; Holguín Prieto, Víctor; Alzate Giraldo, Luis Felipe; López Peláez, Lisel.</i>	237
NOTICIAS	
XLVIII Curso Internacional de Leprología para personal Paramédico. ..	251
XLII Curso Internacional de Leprología para personal Médico.	252
VIII Cursos de residentes R-3.	253
Encuentro Cuba – Fontilles. Seminario Internacional de lepra.	254
Seminario Internacional de Leprología y otras micobacterias.....	255
ÍNDICE DE REVISTAS	
Bacteriología e Inmunología	257
Patología, Fisiopatología y Bioquímica	259
Lepra Experimental.	263
Clínica y Diagnóstico.	265
Terapéutica.....	268
Cirugía, Fisioterapia y Rehabilitación Física.....	270
Epidemiología. Prevención y Control.....	272
Psicología, Educación y Rehabilitación Social	274
Generalidades e Historia	274
Otras Micobacterias.....	276

EDITORIAL

LEPRA: NO BAJAR LA GUARDIA

La definición de la Organización Mundial de la Salud que la lepra es un problema de salud pública (cuando el ratio de prevalencia es mayor de un caso por cada 10.000 habitantes) ha contribuido a poder medir el avance y el resultado de los esfuerzos de los gobiernos, miembros de ILEP, ONGs y demás partes implicadas en la lucha contra la lepra. Así se ha podido definir que aún es un problema de salud pública en 9 de los 114 países donde la lepra sigue presente en 2005.

A pesar de que en las últimas dos décadas, 14 millones de personas se han curado con el tratamiento multiterapia y que el número de casos nuevos detectados ha disminuido un 21% en el 2004 comparado con el 2003, esta reducción se reduce a India, China, Costa de Marfil, Guinea, Myanmar y Filipinas. En el resto de países el número de casos nuevos detectados ha permanecido estable o incluso ha aumentado.

Este dato debería servir de llamada de atención y una invitación a no bajar la guardia. Hay una creciente tendencia a convertir el tema de la erradicación de la lepra en una bandera política y eso es contraproducente. Hay muchos ejemplos de lo peligroso que es bajar la guardia. El fuerte aumento de la tuberculosis o el fenómeno de la explosión de nuevos casos de lepra en Tanzania deberían ayudar a reflexionar.

No se trata de ser catastrofistas, sino simplemente de no solamente incorporar la atención de la lepra a los sistemas de salud con los necesarios apoyos, sino de reforzar la enseñanza dermatológica. En Fontilles, sistemáti-

camente tenemos consultas desde centros médicos, tanto nacionales como extranjeros, a los que se presenta un enfermo con algunas características que apuntan a que pueda ser lepra pero en el centro de salud no se domina el tema. Por eso también en Fontilles hemos ampliado cursos y nuestro personal sanitario se está multiplicando por atender las invitaciones de otros centros para compartir y transmitir conocimientos y experiencias.

MAX EBSTEIN

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

INFORME DEL PRIMER ENCUENTRO DE LA ASOCIACIÓN IDEAL (INICIATIVA PARA LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA LEPRO) CELEBRADO EN EL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN ARMAUER HANSEN, ALERT, ADDIS ABABA, ETIOPÍA DEL 24-27 DE OCTUBRE DE 2004

ABRAHAM ASEFFA, PATRICK BRENNAN, HAZEL DOCKRELL, TOM GILLIS,
RABIA HUSSAIN, LINDA OSKAM & JAN HENDRICK RICHARDUS
EN NOMBRE DE LA ASOCIACIÓN IDEAL

INTRODUCCIÓN

La Asociación IDEAL (Iniciativa para las pruebas Diagnósticas y Epidemiológicas de la Lepra) se estableció, después de un taller patrocinado por la OMS/TDR celebrado en Ámsterdam en octubre de 2003, en el que se definieron las estrategias para el desarrollo de nuevos ensayos diagnósticos y epidemiológicos. Se designó un Comité Interno con el objetivo de desarrollar una red de puntos relevantes para la investigación y redactar una propuesta coordinada para la investigación donde fuera posible coordinar actividades entre los implicados. Se confeccionó una lista de participantes al final del 2003 vía el Listado Postal para la Lepra. En este momento hay unos 30 participantes de todos los continentes.

Antecedentes

La detección y tratamiento precoz constituyen la llave para un control eficaz de la lepra. Este planteamiento no sólo interrumpe la transmisión de la enfermedad, sino que previene el desarrollo del deterioro neural, que conlleva a la discapacidad y frecuentemente al aislamiento social.

Correspondencia a: Linda Oskam, KIT, Netherlands (e-mail: L.oskam@kit.nl)

Este trabajo es una reproducción del "Leprosy Review", vol. 76, núm. 2, junio de 2006, págs. 147-159.

El diagnóstico se basa, sobre todo, en los sistemas clínicos y sólo ocasionalmente se verifica examinando los frotis cutáneos para la búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistentes mediante el microscopio óptico. Sin embargo, cada vez hay menos centros con personal formado de laboratorio y además, el microscopio adolece de sensibilidad y especificidad, no siendo capaz de distinguir entre distintas micobacterias patógenas para los humanos. La disponibilidad de un método diagnóstico específico es un deseo largamente esperado. Teóricamente, este método permitiría la detección de infecciones y la presencia de *Mycobacterium leprae* en las fases precoces antes de que los síntomas clínicos que conllevan a la lepra sintomática sean evidentes o se inicie la transmisión.

Recientemente, ya están disponibles métodos para la diferenciación de cepas o números variables de tándem repetitivos en ciertos loci del genoma del *M. leprae*, permitiendo el desarrollo de estudios epidemiológicos de tipo molecular sobre la transmisión de la enfermedad. Un sistema sólido de tipificación beneficiaría el control de la lepra a través de una mejor comprensión de cómo se transmite el organismo y debe conducir al desarrollo de métodos que efectivamente reduzcan el número de nuevos casos de lepra y/o interrumpan la transmisión. Además, la diferenciación del genoma de la cepa TN de *M. leprae*, junto al estudio de genomas comparativos, permitió el reconocimiento de 31 proteínas específicas de *M. leprae*. La aplicación de estas, sobre todo epítopes peptídicos, ensayados mediante respuestas inmunes mediadas por células, ha permitido diferenciar la detección de la infección por *M. leprae* de la infección por *M. tuberculosis*.

Estrategias para los ensayos diagnósticos, estado del arte

Hazel Dockrell (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, Reino Unido) describe los planteamientos empleados para identificar antígenos celulares T *M. leprae* específicas que serían específicas y comparables al glicolípido fenólico I (PGL-I), que es reconocido por anticuerpos. Estos incluyen:

- El fraccionamiento del *M. leprae*, para proporcionar preparaciones de pared celular, membrana celular y antígenos citosólicos (P. J. Brennan); algunos derivados de estos preparados se emplean como reactivos intradérmicos en Nepal (M. MacDonald).
- El Grupo de Iniciativa sobre Péptidos Sintéticos de la OMS.
- Estudios actuales sobre nuevos antígenos y péptidos recombinantes.

La Dra. Dockrell se concentró sobre los dos últimos planteamientos. El Grupo de Trabajo sobre péptidos sintéticos OMS fue un estudio multicéntrico implicando un país no-endémico (Reino Unido) y cuatro países endémicos (Brasil, Etiopía, Nepal y Pakistán) en el que se ensayaron 81 péptidos obtenidos de proteínas de *M. leprae* para un reconocimiento celular T. Aunque algunos péptidos proporcionaron resultados esperanzadores la mayoría de los péptidos seleccionados resultaron ser muy homólogos con las secuencias equivalentes de *M. tubercu-*

losis. Sin embargo, el sistema de comprobación reveló algunas diferencias interesantes en el reconocimiento peptídico de los distintos grupos étnicos.

Los nuevos reactivos celulares T deben combinarse inicialmente para detectar homólogos con *M. tuberculosis* y otras micobacterias como *M. bovis* BCG y *M. avium*.

Dichos antígenos deben inducir una respuesta celular T en pacientes paucibacilares (PB) y una gran proporción de contactos de lepra, pero no en pacientes TB o contactos no endémicos, también debe haber más positivos en zonas endémicas con elevada endemia que en países con menos endemia.

De manera óptima, los tests diagnósticos células T deben proporcionar información complementaria a los ensayos serológicos. Una vez identificados, los antígenos celulares T *M. leprae* específicos podrían emplearse en estudios para distinguir individuos con inmunidad protectora, por ejemplo los que se han autocurado de los que desarrollan la enfermedad; a estos últimos hay que proporcionarles profilaxis.

Stewart Cole (Instituto Pasteur, Francia) informó del trabajo de R. Araoz para identificar antígenos *M. leprae* específicos frente a células T. A pesar de la reducción genómica del *M. leprae* en relación a *M. tuberculosis* (3,3 Mb comparado con 4,4 Mb) hay 165 genes que mediante bioinformática comparativa resultaron ser *M. leprae* específicas.

Se produjeron 20 antígenos como proteínas recombinantes His-marcados: 13 de genes que se creen específicos de *M. leprae*, cinco de genes micobacterianos comunes y dos antígenos secretados/exportados. Se ensayaron los antígenos recombinantes para analizar su capacidad de inducir la producción de IFN- γ en cultivos de sangre total de 12 pacientes de lepra (8 PB y 4 MB), 12 pacientes TB y 12 contactos en CNAM (Bamako, Malí, con el Dr. S. Sow). Malí presentó una prevalencia de 1,47/10.000 en 2000 con 1.786 nuevos casos. Los antígenos recombinantes indujeron una fuerte respuesta IFN- γ en los pacientes de lepra, respuestas moderadas en pacientes TB y contactos en Malí y respuestas débiles en donantes de sangre de París utilizados como controles no endémicos. Algunos de los nuevos antígenos son reconocidos por anticuerpos circulantes. Quizás, algunos de estos anticuerpos presenten potencial como reactivo diagnóstico celular T y B.

Tom Ottenhoff (Centro Médico Universitario de Leiden, Leiden, Holanda) informó del trabajo realizado por Annemiek Geluk junto a Elizabeth Sampaio (FIOCRUZ, Río de Janeiro, Brasil). Las proteínas ESAT-6 y CFP-10 del *M. tuberculosis* son antígenos útiles para el diagnóstico en la tuberculosis, ya que sus genes están suprimidos del genoma del *M. bovis* BCG. Pero las proteínas ESAT-6 y CFP-10 del *M. leprae* presentaron reactividad cruzada y reconocida en los pacientes TB, así como los pacientes de lepra.

Se seleccionaron genes de 17 marcos abiertos de lectura *M. leprae* específicos, que codifican proteínas de función desconocida, con un tamaño proteínico >70 aminoácidos, <30 % homología con *M. tuberculosis* y que contenía motivos

enlazados para >75 % de los alelos de HLA clase II. Se ensayó para evaluar su capacidad de inducir la secreción de IFN- γ en cultivos de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en 127 individuos brasileños: 28 PB y 19 MB, 34 contactos de lepra y controles endémicos *M. leprae* respondedores, 30 no-*M. leprae* respondedores, controles endémicos y 16 pacientes TB (cinco de los cuales respondieron al *M. leprae*). Cinco de los antígenos nuevos presentaron una especificidad muy marcada y fueron reconocidos por pacientes de lepra, (algunos en reacción), contactos *M. leprae*-reactivos y pacientes TB *M. leprae* reactivos. En total, el 94 % de los pacientes de lepra PB anti-PGL-I negativos y el 61 % de los controles/contactos *M. leprae* reactivos, pero anti-PGL-I negativos indujeron una respuesta celular T (IFN- γ) frente al menos uno de los cinco antígenos *M. leprae* candidatos.

Por tanto, estos nuevos antígenos presentan un gran potencial como agentes diagnósticos y pueden ser útiles para estudios longitudinales de contactos de lepra para identificar perfiles de biomarcadores que predijesen la protección o progresión hacia la enfermedad clínica; también serían útiles para pronosticar las leproreacciones.

John Spencer (Universidad Estatal de Colorado, Fort Collins, USA) informó sobre el progreso en la obtención y desarrollo de reactivos intra-dérmicos *M. leprae* específicos para la lepra, actualmente en fase II de ensayos clínicos en Nepal. El fraccionamiento del *M. leprae* para proporcionar preparados antigénicos de pared celular y citosólicos son prometedores, pero estas fracciones pueden contener muchos antígenos microbacterianos con reactividad cruzada; todavía se trabaja en la identificación de antígenos *M. leprae* específicos.

Se seleccionaron 28 genes de los ORF supuestamente *M. leprae* específicos y cuatro se ensayaron como antígenos recombinantes y se sintetizaron 58 péptidos sintéticos que codifican a supuestos epítopes celular T. Se evaluaron los antígenos y péptidos recombinantes para averiguar su capacidad de inducir la secreción de IFN- γ en cultivos PBMC de pacientes de lepra, contactos y controles en Brasil por Cristina Pessolani.

Cristina Pessolani (FIOCRUZ, Río de Janeiro, Brasil) describe los resultados de estos experimentos. Aunque los genes de estos antígenos no se expresan de manera pronunciada por *M. leprae* en comparación a la expresión de los genes de los cinco antígenos, como la GroES, había un antígeno sólo reconocido por un paciente de lepra y contactos y no por pacientes TB no controles no-endémicos, mientras que los demás resultaron más reconocidos por los controles endémicos y pacientes TB. Muchos de los péptidos (35/58, 60 %) presentaron una especificidad excelente, siendo reconocido sólo por pacientes de lepra y sus contactos. Algunos péptidos resultaron reconocidos de manera mas restringida por pacientes PB que por los contactos, mientras que en otros fue al revés. El análisis por citometría de flujo reveló que algunas combinaciones y mezclas de antígenos y péptidos inducen la activación de células T CD4 que expresan la activación precoz del marcador CD69. Por tanto, algunos de estos péptidos sintéticos pueden resultar útiles para el diagnóstico de la lepra y predicción de la enfermedad.

Murdo Macdonald (Hospital para la Lepra de Anandaban, Katmandú, Nepal) explicó los nuevos desafíos que suponen la administración y empleo de nuevos reactivos diagnósticos en el Nepal, donde el índice de detección de nuevos casos es 2,84/10.000. Estos incluyen sensibilidades culturales hacia el embarazo (el embarazo fue un elemento de exclusión) y la definición de contacto en una zona endémica. Antes de iniciar estudios de este tipo, hay que obtener los permisos necesarios de una serie de organismos, tanto de Nepal como de EE.UU. También resulta difícil el consentimiento por escrito en un país con tanto analfabetismo.

En los estudios intradérmicos actuales, la cantidad de nepalíes no-expuestos se incrementó desde 10 en la parte A hasta 90 en la B; no se detectó reacción frente al diluyente y los nuevos antígenos, sólo inducción de reacciones mínimas a dosis mayores. En la fase C se evaluaron 147 pacientes de lepra nepalíes, 140 contactos de lepra y 48 pacientes TB con dos reactivos intradérmicos, MLSA y MLCwA y PPD, inyectados intradérmicamente.

Las pruebas intradérmicas, serológicas y de sangre *in vitro* para la producción de citocinas tienen todas ventajas y desventajas, pero se las puede diseñar para explorar nuevos antígenos *M. leprae* específicos y proporcionar así nuevos tests diagnósticos para la lepra.

Paul Saunderson (American Leprosy Missions, ILEP) explicó los usos potenciales de los antígenos nuevos *M. leprae* específicos en los estudios de campo. Para el diagnóstico clínico es importante identificar individuos con enfermedad activa, con infección subclínica, pero no los que se han curado con medicamentos o auto-curado. Para estudios epidemiológicos sería útil saber qué proporción de la población ha sido infectada o expuesta al *M. leprae*. Los tests para detección de anticuerpos pueden obviar muchos casos PB, mientras que las técnicas de reacción con células T pueden obviar muchos MB y padecer los mismos inconvenientes que los serológicos, pero quizás sean mejor para distinguir la infección activa de la inactiva. Resulta difícil determinar la especificidad de un nuevo test, ya que esto requiere una gran cantidad de individuos no afectados de lepra y un largo y complicado seguimiento. Para una enfermedad como la lepra, incluso con una especificidad del 99,9 % la cantidad de individuos identificados como positivos sería mayor que el número de nuevos casos identificados clínicamente y dicho sobrediagnóstico no sería aceptable –puede ser mejor un cribaje previo de los individuos de manera que sólo se chequeen a los sospechosos de padecer la enfermedad.

Willem Hanekom (Universidad de Miami, Miami, USA) describe un estudio llevado a cabo entre Worcester y Cape Town, Sudáfrica (con Greg Hussey, Universidad de Cape Town), diseñado para identificar las correlaciones inmunológicas de la protección frente a TB inducida a través de la vacunación BCG en recién nacidos. Podría incluir respuestas celulares T reguladoras específicas CD4, CD8, además de componentes adicionales identificados por planteamientos como microensayos y respuestas humorales.

Se estimularon muestras de sangre total heparinizadas con BCG y antibióticos frente a moléculas co-estimuladoras durante 7 horas, después se añade brefeldin A durante 5 horas más y se recogen, se lisan las células rojas, se fijan y a continuación se congelan en nitrógeno líquido. Después de la descongelación, las células permeabilizantes se tiñen para marcados de superficie fenotípicas y citocinas intracelulares. Estas técnicas son muy dependientes del tiempo que tarda en colocar la sangre en cultivarse, de manera que se añaden las muestras de sangre a los tubos con antígenos en el campo y se transporta al laboratorio en incubadoras portátiles.

Se halló una buena correlación entre IFN- γ soluble y la proporción de células T CD4 con IFN- γ intracelular. La BCG también induce la activación celular T CD8, con una asociación más débil entre la activación CD4 y CD8 en los individuos ensayados. Se puede utilizar anti-CD107 o anticuerpos frente a granzyma A o perforina para cuantificar las células citotóxicas T CD8. Para cuantificar células T reguladoras se puede utilizar PCR –a tiempo real para medir la RNAm– para FoxP3 y de forma sorpresiva se observó que la expresión FoxP3 se correlaciona con la producción IFN- γ y con TGF- β más que la expresión IL-10. También se pueden utilizar muestras de sangre total diluidas para evaluar la capacidad funcional de las células por ejemplo midiendo la incorporación de BrDU al 6.º día para evaluar la proliferación de los subgrupos de células T. Había una falta total de correlación entre la producción de células T a las 12 h de IFN- γ y la proliferación de células T CD4 a los 6 días, enfatizando la necesidad de comparar técnicas cortas y largas de la función celular T.

Estos resultados indican que muchos parámetros de la activación celular T pueden evaluarse mediante análisis de flujo citométrico.

Hazel Dockrell (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, R. Unido) revisó la literatura médica sobre las técnicas utilizadas en el campo de la TB con antígenos *M. tuberculosis* específicos, para evaluar la infección en pacientes TB y sus contactos. Estos incluyen pruebas intradérmicas, evaluar la producción de citocinas, proliferación linfocítica y cuantificación de células T-antígeno específicas con tetrámeros; y hay otros parámetros que pueden evaluarse mediante PCR-RT. Se han utilizado reactivos intradérmicos péptidos sintéticos en HIV. Las técnicas con PBMC son útiles para evaluar la producción IFN- γ inducida por péptidos y las respuestas frente a pool peptídicos se correlacionan con los de antígenos recombinantes. Los pools de péptidos de las proteínas ESAT-6 y CFP-10 *M. tuberculosis*-específico han presentado buena especificidad con técnicas ELISPOT en pacientes TB y contactos. Los posibles inconvenientes de estas técnicas ELISPOT incluyen la errática cinética de las respuestas *ex vivo*, por ejemplo, después de la vacunación, (aunque estos pueden conseguir que el ensayo sea el mejor indicador de la infección activa) y la necesidad de conseguir inocular la sangre en el cultivo, así como con la técnica citocínica intracelular.

Se han utilizado ensayos con sangre entera diluida estimulada durante 6 días con antígenos micobacterianos en estudios de las respuestas a la vacunación BCG

en Malawi y el Reino Unido; dichas respuestas se correlacionan con las técnicas Mantoux y pueden estar señalando que la producción de IFN- γ no es un buen correlativo con la protección. La técnica QuantiFeron está comercialmente disponible y con ella sangre entera sin diluir se incuba durante la noche con antígenos micobacterianos; en la TB esta técnica funciona con un pool de péptidos *M. tuberculosis* específicos. Se pueden evaluar más citocinas con el ensayo multiplex para citocinas, aunque sería preferible disponer de un método más sencillo para la detección de IFN- γ . Algunas citocinas no se detectan fácilmente en los sobrenadantes de los cultivos celulares y como la IL-4, puede indicar una progresión hacia la enfermedad clínica en contactos TB. La PCR-RT puede resultar muy útil para dichas determinaciones y ayudar a distinguir entre IL-4 y su antagonista, IL-4d2. La proliferación linfocítica se puede evaluar con citometría de flujo, con CFSE o BrDU. La citometría de flujo también se puede utilizar para cuantificar células individuales péptido-específicas, aunque estas técnicas van mejor para CD8 que CD4 y la variabilidad de HLA en distintas poblaciones étnicas puede constituir un problema.

Paul Klatser (Biomédica Investigación KIT, Ámsterdam, Holanda) presentó una revisión sobre el estado de la serología. Actualmente, existen evidencias aportadas por distintos estudios que los convivientes anti-PGL-I positivos de los pacientes de lepra presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar lepra, sobre todo de tipo MB, comparado con los contactos seronegativos.

Aunque la serología no constituye un marcador universal para la lepra, sí que descubre pacientes con una mayor carga bacteriológica y que no ha detectado la baciloscopia. Los pacientes PB seropositivos presentan mayor riesgo de que falle el tratamiento. Muchos estudios han demostrado que la seropositividad constituye un mejor reflejo de la carga bacilar que la del índice bacteriológico cutáneo.

La intensidad del contacto es muy importante para la transmisión. El riesgo de padecer lepra es mayor entre los contactos cercanos de los pacientes de lepra, como los convivientes, sin descartar los vecinos y contactos sociales, sobre todo de pacientes MB. El cribaje de los contactos de pacientes de lepra que detecta los que están en riesgo incrementado de desarrollar la lepra, debe prevenir la transmisión y abrir nuevos caminos para un programa nacional de erradicación. La serología es útil para este fin. Recientemente, se ha descrito un test inmunocromatográfico para la detección de anticuerpos anti-PGL-I y que puede reemplazar el ELISA y extender la aplicación de la serología a los programas de control de lepra.

Taller de pruebas diagnósticas

Las revisiones en este grupo se concentraron en las pruebas diagnósticas, tanto basadas en anticuerpos como en análisis de células T. En general, se admite que se requieran ambas técnicas para diagnosticar pacientes de lepra a través del espectro de la enfermedad. Se debatieron las características ideales de un test

diagnóstico y se le asignaron las siguientes cualidades: especificidad, coste-efectivo, sencillo, seguro y posible de realizar en el campo.

Actualmente se está utilizando o están en fase de desarrollo las siguientes técnicas. baciloscopias para bacilos BAAR, PCR *M. leprae* en diversas muestras, detección de antígenos (inmunológicamente) y detección de anticuerpos anti-PGL-I. Se puede utilizar cualquiera de estos tests en combinación con el examen clínico.

PRUEBAS BASADAS EN ANTICUERPOS

La única prueba basada en la detección de anticuerpos y ya disponible es la detección de anti-PGL-I. Sus positividads constituyen un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad con un 40 % de contactos positivos que desarrollan la enfermedad. La técnica diferencia los casos MB y PB. Sin embargo, una gran proporción de pacientes tuberculoides son PGL-I seronegativos y sería deseable disponer de un segundo test con mayor especificidad/sensibilidad.

Se recomienda por tanto el cribaje de todos los antígenos recombinantes nuevos para identificar las nuevas dianas utilizables en las analíticas basadas en anticuerpos.

Se señalaron los siguientes planes de actuación:

1. Cribaje de las nuevas proteínas recombinantes

- Ampliar los estudios sobre las aplicaciones de PGL-I.
- Cribaje de nuevos antígenos potenciales mediante la utilización de las nuevas proteínas/péptidos.

2. Estandarización

- Definiciones estándar de contactos (su historia como contactos) e información clínica sobre los pacientes, incluyendo su estado reaccional.
- Formar un banco de muestras de suero procedentes de individuos bien definidos.
- Estandarización de protocolos y procedimientos.
- Desarrollo de tests.
- Validación/evaluación de los tests.

3. Desarrollo de pruebas prácticas para el campo

- Compara las dos técnicas inmunocromatográficas, la producida por KIT Biomedical Research de Ámsterdam y la del Dr. Sang-Nae Cho de la Universidad de Yonsei en Seúl.
- Desarrollo de tests inmunocromatográficos por antígenos recombinantes.
- Hacer los tests PGL-I más sensibles.

4. Evaluación/validación

- Validación de las pruebas con suero muy definido.
- Evaluación en el campo.
- Enlaces con otros estudios en el campo o intervenciones.

DETERMINACIONES BASADAS EN CÉLULAS T

Ya hay disponibles varios antígenos específicos de *M. leprae*. Se acepta como prioritario el análisis y comprobación de estos antígenos.

Se señalaron los siguientes planes de actuación.

1: Identificación de antígenos células T diana.

Actualmente, se están evaluando más de 41 antígenos recombinantes distintos. Además, hay 35 péptidos adicionales para cribaje. El grupo estimó que estos antígenos diana potenciales deben ser cribados en distintas poblaciones. Se han identificado 39 ORF "únicos". También, se cree que el cribaje de péptidos solapados puede identificar mejor los epítopes celulares T. Sin embargo, se advirtió que existen actualmente programas más sofisticados para predecir epítopes celulares T y hay que considerar ambos planteamientos ya que quizás no sea posible cribar gran cantidad de péptidos solapantes por motivos presupuestarios.

2: Cribaje con los antígenos actualmente disponibles en distintas poblaciones

Entre el grupo hay consenso sobre el IFN- γ como el mejor biomarcador disponible para predecir infecciones. Actualmente, hay distintas pruebas para detectar IFN- γ en células estimuladas. Estos incluyen la estimulación de PBMC, test ELISPOT, tinción intracelular de citocinas y la prueba QuantiFeron para ensayos con sangre entera, pero no hay acuerdo sobre el test más óptimo. Hay consenso sobre la estimulación de PBMC durante 5 días y detecta IFN- γ en los sobrenadantes es el mejor método para detectar la activación de células T de memoria específicas. La opinión generalizada es que las comprobaciones en distintos puntos requiere una gran coordinación en términos de estandarización de los protocolos y procedimientos, así como la utilización de bases de datos. Actualmente, las siguientes zonas endémicas están participando en el cribaje de antígenos recombinantes y péptidos específicos: Brasil, Pakistán y Nepal. Habría que buscar más países. Uno de los principales problemas es la estandarización del protocolo IFN- γ . Un planteamiento debatido y consensuado es que debe haber un cribaje de primera línea en un solo laboratorio para concentrarse en unos pocos antígenos/péptidos específicos y posteriormente estudiar su utilización en un segundo frente y explorar su uso en otras comunidades/poblaciones.

3: *Definición de otros biomarcadores*

Después de la última selección de las pruebas células T más específicas que están asociadas con protección y/o patologías, se debatió la posibilidad de ensayar otros antígenos/péptidos. Los más interesantes fueron: IL-10, IL-4, TGF- β y TNF- α . Se consideró como muy importante un mejor conocimiento del desarrollo de la enfermedad, así como los modelos de animales que deben ser utilizados, como el mono y el armadillo. Estos modelos deben permitir el desarrollo y exploración de nuevas tecnologías, como ensayos con perlas multiplex BD, PCR-RT en tiempo real y citometría de flujo multiparamétrica (marcadores de activación, CD4 y CD8, BrDU) para afrontar cuestiones fundamentales de la biología de esta enfermedad.

4: *Desarrollo de una técnica compatible en el campo*

Se cree que esto se llevaría a cabo en colaboración con algún laboratorio comercial con experiencia, como la casa QuantiFeron que recientemente ha desarrollado un ensayo fácil de aplicar en el campo para detectar infección latente con tuberculosis.

5: *Validación/evaluación en el campo*

Se identificaron como importantes los siguientes temas: formas de apoyo y sostenibilidad, desarrollo de protocolos/procedimientos, temas estadísticos, temas de manejo de datos, otros temas relacionados con investigación y producción y a parte de ciencias sociales.

6: *Paquete de apoyo social*

Accesibilidad, comunicación y consejos para la comunidad.

Epidemiología molecular, estado del arte

Stewart Cole (Instituto Pasteur, París, Francia) inició su presentación con una sesión epidemiológica revisando nuestros conocimientos sobre la composición y organización del genoma del *M. leprae*. Él supuso que la decadencia génica a través de la presión selectiva ha producido una bacteria con los genes necesarios para sobrevivir como patógeno. Se presentaron resultados con otros genomas micobacterianos y se identificaron al menos 130 genes *M. leprae* específicos con potencial para futuros desarrollos en el área del diagnóstico.

El Dr. Cole presentó evidencias recientes de su laboratorio que sugieren que *M. leprae* es clonable y un patógeno humano que ha divergido recientemente. Estas conclusiones están basadas en el análisis de un número significativo de cepas de *M. leprae* de alrededor del mundo, utilizando:

- Análisis DNA microarray en que no se observan inserciones o deleciones.
- El PCR cuantitativo basado en secuencias repetitivas DNA (REPLEP, LE-PREP y RLEP) y no presentan variaciones en el número de copias entre las cepas evaluadas.
- Análisis secuencial de una unidad micobacteriana repetitiva dispersa (MIRU) y que no presenta diversidad.

El polimorfismo nucleotídico único (SNP) apoya la naturaleza clonal de las cepas a nivel global y puesto de manifiesto cuatro grupos mayoritarios de *M. leprae*. Se presentó un modelo sobre la diseminación global del *M. leprae* fue presentado en base a los marcadores SNP con sugerencias sobre los posibles orígenes y relaciones históricas/temporales pertinentes a la diseminación a nivel mundial de la lepra.

Finalmente los resultados de los distintos estudios empleando una batería de repeticiones variables tándem (VNTR) sugieren que debido al grado extremo de variabilidad, algunas de estas unidades repetitivas, pueden utilizarse para controlar la transmisión en casos de relaciones próximas.

Shinzo Izumi (Universidad de Airlangga, Surabaya, Indonesia) resumió los estudios epidemiológicos efectuados en Indonesia durante los últimos años. La lepra en Indonesia, como en muchos otros países, presenta una distribución desigual con bolsas de prevalencia de hasta 4,25/10.000. Las zonas en estudio presentan índices de prevalencia del 40 % y alrededor del 27 % positividad para *M. leprae*-PCR en secreciones de tomas nasales.

Se llevaron a cabo estudios en distintas aldeas para evaluar la distribución de cepas de *M. leprae* con el marcador de cepas VNTR mediante el TTC.

Se evaluó la estabilidad de la unidad repetitiva TTC mediante pasajes en serie de 11 cepas de *M. leprae* en ratones desnudos y se comprobó que eran estables en el tiempo, apoyando su potencial de aplicación para estudios epidemiológicos. Para evaluar estos TTC se emplearon tanto secreciones nasales como frotis cutáneos. Los resultados obtenidos revelaron que los genotipos de *M. leprae* recuperados de las cavidades nasales de varios miembros familiares eran discordantes, sugiriendo que la exposición en estas aldeas puede provenir de múltiples fuentes. La comprobación de TTC de *M. leprae* aislados de nuevos casos en cinco hogares con un miembro afectado de lepra reveló que sólo tres convivientes resultaron infectados con *M. leprae* con el mismo número de repeticiones TTC que los casos índice. Las repeticiones TTC *M. leprae* de los otros dos convivientes no concordaban con sus respectivos casos índice, sugiriendo que la exposición de los convivientes al *M. leprae* no es exclusivo de la cepa del caso índice y que hay que considerar otros factores de transmisión.

Se analizaron los depósitos locales de agua potable para investigar un punto medioambiental potencial para la contaminación con *M. leprae*. Se detectó DNA *M. leprae* en muestras de agua de zonas con baños comunes, sugiriendo la posibilidad de que algunos sitios medioambientales pueden estar implicados en la transmisión de la lepra en algunas aldeas de Indonesia.

Varalakshmi Vissa (Universidad Estatal de Colorado, Fort Collins, USA) explicó el porqué de utilizar el análisis VNTR múltiple (MLVA) para estudiar la epidemiología de las enfermedades infecciosas y expuso algunos ejemplos de su utilidad en distintas enfermedades causadas por *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *B. pertussis* e *Y. pestis*. Describió la tecnología desarrollada para la utilización de MLVA y presentó un análisis de tipificación VNTR con un panel de nueve cepas de *M. leprae* y 25 loci VNTR separados. Las cepas eran de India, Brasil, EE. UU. y Tailandia y el MLVA presentó potencial discriminatorio en la mayoría de loci VNTR proporcionando una rica y variada disposición de posibles marcadores para uso en estudios epidemiológicos.

Con el MLVA se evaluaron las relaciones genéticas de cepas *M. leprae* desconocidos conservados de tejido de armadillo *M. leprae* infectados. Algunas cepas no presentaron una genealogía clara cuando se compararon con las cepas conocidas de *M. leprae*. Sin embargo, en un caso las comparaciones MLVA hicieron factibles algunas puntos de unión entre cepas de tejidos conservados a la cepa TN de *M. leprae*. Esta aplicación sugiere que varios loci VNTR pueden ser útiles para establecer lazos entre cepas y útiles, por tanto, para estudios de transmisión.

Otro dato importante obtenido de sus resultados, sugiere que los mini satélites VNTR presentan menos dispersión alélica en las cepas *M. leprae* estudiados. Estas observaciones indican que seleccionar un grupo mínimo de alelos VNTR útiles para estudios epidemiológicos puede requerir distintas cribaciones de locis VNTR para afrontar cuestiones concretas referentes a transmisión u otras incógnitas sobre la ecología de la enfermedad. Quizás, se necesita tanto loci VNTR muy variables como menos variables para futuros estudios de estas y otras regiones del genoma *M. leprae*.

También, afirmó de sus estudios en China y Columbia que el DNA de las baciloscopias cutáneas y secreciones nasales son válidas para la tipificación VNTR, pero los resultados y la eficacia PCR son factores limitados. Finalmente, de su trabajo se deduce que las reacciones múltiples pueden constituir una posibilidad que reduciría la necesidad de grandes cantidades de muestras de los pacientes.

Sang-Nae Cho (Universidad de Yonsei, Seúl, Corea del Sur) presentó resultados de los estudios sobre tipificación molecular llevados a cabo en Cebu, Filipinas. Se utilizaron tres marcadores (GTA, GCACCT y TTC) para tipificar cepas de *M. leprae* de pacientes MB relacionados epidemiológicamente. Se estableció la frecuencia alélica para cada VNTR y los resultados revelaron que TTC es la más alélica y GCACCT la menor. De los 59 pacientes estudiados se identificaron 41 tipos distintos de *M. leprae*. De las agrupaciones obtenidas de 17 aldeas, sólo ocho (47 %) presentaron tipos moleculares similares de *M. leprae*. De las dos agrupaciones familiares examinadas ninguna resultó completamente emparejada. Finalmente, se identificaron en tres ciudades diez tipos principales de *M. leprae* en 56 pacientes.

Taller sobre epidemiología molecular

El grupo de trabajo analizó la situación del estado del arte en términos de instrumentos disponibles para investigar la epidemiología molecular de la lepra. Tom Gillis resumió las presentaciones el primer día del taller, de los distintos grupos desde el punto de vista de su aplicación en el campo. El grupo organizó una agenda y protocolos futuros. El fundamento de la genotipificación del *M. leprae* es comprender la transmisión de la enfermedad para diseñar mejores estrategias de intervención para cortar la cadena de transmisión. El aclarar las relaciones históricas, geográficas y fenotípicas del *M. leprae* puede mejorar nuestra comprensión del proceso global de la enfermedad.

La genotipificación del *M. leprae* presentó un potencial para convertirse en un instrumento efectivo para aplicaciones clínicas y epidemiológicas. Un sistema sólido de tipificación beneficiaría el control de la lepra a través de una mejor comprensión de cómo se transmite el organismo y conlleva el desarrollo de métodos que interrumpen de forma efectiva la transmisión y reduzca el número de nuevos casos.

IMPEDIMENTOS ACTUALES

Al observar detenidamente el estado actual de los marcadores buscando en la literatura y los datos presentados por primera vez en el taller, se apreció que con los instrumentos y técnicas disponibles ya se pueden contestar algunas preguntas relacionadas con la evolución y migración global de este patógeno (SNPs) y por otro lado, demostrar una diversidad bastante amplia en un grupo relativamente pequeño de pacientes (VNTRs). Sin embargo, para seguir de manera efectiva la transmisión, hay que disponer de técnicas con una resolución adecuada, como el poder de discriminación y la estabilidad que requiere la cuestión que se persigue. Actualmente, se trabaja en muchos laboratorios para caracterizar marcadores potenciales en múltiples loci del genoma de *M. leprae*. Existe la necesidad de cribar VNTRs particularmente en áreas intragénicas y descubrir nuevas secuencias de dianas útiles para la aplicación clínica y epidemiológica.

La falta de protocolos, nomenclatura y materiales de estudio estandarizados constituye un importante motivo de preocupación para el grupo. Se enfatizó el hecho de disponer de un modelo de *M. leprae* con una cantidad conocida de pasajes en animales y procedimientos estandarizados de actuación. La información obtenida de este panel de trabajo podría quedar expuesta en una web para uso del grupo. Los protocolos para analizar diversas muestras humanas (biopsias, secreciones nasales, linfa cutánea y otros) y sus procedimientos (número de "ciclos", protocolo de extracción, etc.) deben formalizarse. También, resulta esencial establecer un número mínimo de marcadores para constituir un sistema de tipificación robusto y sólido. Desde un centro designado se podrían distribuir los paneles (con el Programa Nacional de la Enfermedad de Hansen, USA) como especímenes de control para estandarización de los sistemas.

COMPROBACIONES EN EL CAMPO

En cuanto al área de trabajo en el campo, el grupo debatió las diversas opciones disponibles en términos de posibles áreas de actuación y posible selección de criterios. Estos incluyen la cantidad de pacientes en un período de tiempo, proporción de casos MB, disponibilidad de instalaciones de laboratorio, documentación, almacenamiento de muestras o su archivo, comunicación, personal formado/experiencia, etc. La elección de los puntos y zonas de estudio vendrán determinados por la necesidad relativa de diversidad geográfica (global, regional, local), nivel de endemia, variables socio-demográficas y variables culturales y otros factores de riesgo importantes para diseñar el estudio en cuestión. Se revisó el significado de identificar las recidivas o re-infecciones. Se argumentó que, mientras el organismo sea susceptible a la multiterapia farmacológica, ambas condiciones no constituyen una verdadera amenaza para el control de la lepra. El estudio de la transmisión entre contactos familiares se identificó como una aplicación importante de los instrumentos moleculares.

MUESTRAS

El grupo debatió diversas alternativas para la recogida de muestras. Muchos centros disponen de material archivado y trabajo de investigación que podrían servir como fuente de obtención de muestras en un estudio planificado. También, se enfatizó la necesidad de disponer de los correspondientes permisos éticos. La mayor parte del trabajo molecular puede analizarse en los puntos donde se obtienen las muestras. Sin embargo, sí que hay necesidad de establecer lazos de trabajo con laboratorios de referencia para el análisis de datos e investigación más avanzada. La capacidad de fortalecimiento y consolidación en los puntos de trabajo sería una actividad importante entre los colaboradores.

Se sugiere que el material de archivo puede servir para la caracterización y validación de los instrumentos y proporcionar un modelo de "lectura" epidemiológica sobre la diversidad del *M. leprae*. Se podrían realizar estudios prospectivos con pacientes de la misma zona para ver cómo encaja en el modelo identificado.

El grupo opinó que las mejores muestras para la epidemiología molecular serían biopsias de tipo punch de 4 mm en 70 % de etanol (evitando formalin) seccionados como máximo en 2-3 partes. Sin embargo, los frotis cutáneos en medio de conservación de DNA también son útiles. También se menciona la utilización de sangre entera como posible fuente de DNA *M. leprae*.

Otros temas revisados fueron el de pasaje en animales para comprobación de la estabilidad en las secuencias diana, estudios de resistencia y genes de susceptibilidad humanos. La resistencia medicamentosa no se considera actualmente un problema. Tampoco todas las mutaciones se trasladan en resistencias *in vivo*. También hay que considerar que la utilización de muestras humanas para estudios genómicos puede ser motivo de preocupaciones éticas.

ESQUEMA GENERAL PARA LA INVESTIGACIÓN

El grupo presentó un esquema para la investigación. El planteamiento previsto era el enfoque sobre el desarrollo de marcadores durante el primer año en los laboratorios establecidos como de referencia ya activos en dichas áreas, buscando más secuencias diana en el genoma *M. leprae*, además de caracterizar de manera exhaustiva las que ya están en la línea de trabajo. Paralelo y siguiendo el desarrollo de las técnicas, hay que trabajar sobre la estandarización de las definiciones, estandarización de los métodos de laboratorio y validación de los instrumentos sobre un panel definido de cepas de *M. leprae* aislado de diversas fuentes originales, incluyendo el pasaje con animales y muestras humanas recientes. Durante el transcurso de estas iniciativas surgieron múltiples cuestiones de carácter muy específico sobre la investigación.

Los hallazgos de estas investigaciones, durante el tercer año del proyecto, desarrollaron hipótesis sobre transmisión del *M. leprae* para su comprobación en el campo con las técnicas nuevas y recién validadas y el resultado debe tener un impacto sobre el control de la enfermedad.

Durante la preparación de este trabajo en el campo se enfatizó el hecho de una mayor participación e interacción entre los participantes a través de las reuniones, talleres así como la creación de una página web con su mantenimiento por la Asociación Internacional de la Lepra y podría ser un depositario de información para uso del grupo.

Comité de Dirección

El Comité de Dirección para IDEAL está formado por: Profesor Patrick Brennan (coordinador), Profesora Hazel Dockrell (vice-coordinadora), Dra. Linda Oskam (secretaria), Dr. Abraham Aseffa, Profesor Rabia Hussain, Dr. Abraham Joseph, Dr. Jan Hendrik Richardus y Dr. Euzenir Sarno.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de la Fundación Heiser para la Investigación en Lepra y Tuberculosis de la New York Community Trust para la realización de este taller.

Anexo: lista de participantes

- | | | |
|---|-----------------|---|
| 1 | Abraham Aseffa | Instituto de Investigación Armauer Hansen, Addis Ababa, Etiopía |
| 2 | Patrick Brennan | Universidad Estatal de Colorado, Fort Collins, USA |
| 3 | Warwick Britton | Universidad de Sydney, Sydney, Australia |
| 4 | Ruth Butlin | Misión Danesa y de Bangladesh para la Lepra, Nilphamari, Bangladesh |

- 5 Nora Cardona-Castro Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Antioquia, Colombia
- 6 Sang-Nae Cho Universidad de Yonsei, Seúl, Corea del Sur
- 7 Stewart Cole Instituto Pasteur, Paris, Francia
- 8 Hazel Dockrell Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, R. Unido
- 9 Howard Engers Instituto de Investigación Armauer Hansen, Addis Ababa, Etiopía
- 10 Robert Gelber Leonard Wood Memorial, Cebu, Filipinas
- 11 Thomas Gillis Programas Nacionales de la Enfermedad de Hansen, Baton Rouge, USA
- 12 Willem Hanekom Universidad de Miami, Miami, USA
- 13 Mohammed Hatta Universidad de Hasanuddin, Macasar, Indonesia
- 14 Radia Hussain Universidad Aga Khan, Karachi, Pakistan
- 15 Shinzo Izumi Universidad de Airlangga, Surabaya, Indonesia
- 16 Rupendra Jadhav Laboratorios Stanley Browne, Miraj, India
- 17 Abraham Joseph Centro de Investigación y Educación Schieffelin, Karigiri, India
- 18 Paul Klatser Investigación Biomédica KIT, Ámsterdam, Holanda
- 19 James Kranenbuhl Programas Nacionales de la Enfermedad de Hansen, Baton Rouge, USA
- 20 Diane Lockwood Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, R. Unido
- 21 Murdo Macdonald Hospital para la Lepra de Anandaban, Katmandú, Nepal
- 22 Yumi Maeda Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Tokio, Japón
- 23 Robin Mason Institutos Nacionales para la Salud, Bethesda, USA
- 24 Peter Nicholls Universidad de Aberdeen, Aberdeen, R. Unido
- 25 Linda Oskam Investigación Biomédica KIT, Ámsterdam, Holanda
- 26 Thomas Ottenhoff LUMC, Leiden, Holanda
- 27 Cristina Pessolani FIOCRUZ, Río de Janeiro, Brasil
- 28 Benjamin Phetsuksiri Edificio Sasakawa del Ministerio de Salud, Bangkok, Tailandia
- 29 Stephen Reece IDRI, Seattle, USA
- 30 Jan Hendrik Richardus Erasmus MC, Centro Médico Universitario de Róterdam, Holanda
- 31 Paul Saunderson American Leprosy Missions, Greenville, USA
- 32 Christine Sizemore Institutos Nacionales para la Salud, Bethesda, USA
- 33 John Spencer Universidad Estatal de Colorado, Fort Collins, USA
- 34 Mariane Stefani Universidad de Goias, Goiania, Brasil
- 35 Lavanya Suneetha Centro de Investigación Blue Peter, Hyderabad, India
- 36 Varalakshmi Vissa Universidad Estatal de Colorado, Fort Collins, USA

COMPORTAMIENTO DEL ESTUDIO SEROLÓGICO DE LEPRA. PROVINCIA CAMAGÜEY. AÑO 1999 - 2003

NIEVES ATRIO MOURIÑO*, M.^a LETICIA COSTA GARCÍA**,
CARLOS GARCÍA MARTÍNEZ***, MAGALYS MENA FERNÁNDEZ****,
IRIS VIDAL CAMERO*****, NATACHA PINO LÓPEZ DEL CASTILLO*****

RESUMEN

Teniendo en cuenta lo expresado en la Declaración de Caracas, durante el desarrollo de la Tercera Conferencia Regional de la OPS/OMS sobre la Eliminación de la Lepra de las Américas, en la que se planteó como una necesidad el “disponer de nuevas tecnologías apropiadas que permitan lograr un diagnóstico más temprano a fin de influir sobre la transmisión hasta lograr la interrupción de la misma”, se decidió poner en práctica esta experiencia de pesquiasaje serológico en la Provincia de Camagüey; provincia que mantenía una endemia leprosa por encima del nivel de eliminación como problema de salud con el objetivo de determinar el comportamiento clínico epidemiológico de la infestación por el *Mycobacterium leprae* en la Provincia de Camagüey durante los años 1999 - 2003.

Se divide la intervención en tres etapas; en los años 1999 - 2000 se realiza el estudio de forma general en toda la provincia y de acuerdo a los resultados se decide hacer en los años 2001 - 2002 sólo a las personas residentes en los municipios con prevalencia superior a 1×10.000 , que residen en la cuadra y manzana donde se notificó un caso nuevo de Hansen. Con estos resultados se decide realizar la serología en el 2003 como norma a todas las personas que tienen relación con un caso nuevo de lepra y además seguir los positivos de serología por 5 años.

* Especialista de 2.º grado en Dermatología. Jefa del Grupo Provincial de Dermatología. Jefa del Programa de Lepra en la Provincia.

** Especialista 1.º grado en Epidemiología.

*** Especialista 1.º grado en Microbiología. Jefe del Laboratorio de Lepra Centro Provincial de Higiene y Epidemiología.

**** Profesora titular en Informática Médica.

***** Lic. en Enfermería.

***** Alumna de 6.º año en Medicina.

Se realiza serología a 21.397 personas de población expuesta; de estas 768 personas con serologías positivas de Hansen (por encima del nivel de corte: valores > 0,300) a las que se les realiza baciloscopia, negativa o débil respuesta inmunológica (lepromina por debajo de 5 mm), o al repetir la serología a los 6 meses aumenta el título, sin lesiones cutáneas, ni toma neural: tratamiento profiláctico con dapsona y rifampicina por 6 meses y seguimiento serológico cada seis meses por un año.

Si baciloscopia y lepromina, positivas o negativas, con lesiones cutáneas compatibles: casos nuevos de lepra complementando el estudio con biopsia de piel.

De las 768 personas fueron tratadas 87 y resultaron enfermos 12. Conclusiones: Se detectó una baja positividad en el estudio serológico efectuado a población de riesgo, siendo los municipios con mayor riesgo de transmisión de la enfermedad: Camagüey, Sierra de Cubitas y Santa Cruz del Sur. Predominó el grupo de edad entre 25 y 34 años, el sexo femenino y la raza blanca, la mayoría de los estudiados poseen nivel de escolaridad medio y se encuentran vinculados laboralmente. Prevalció la población de riesgo y la fuente de infección ignorada. No se encontraron lesiones cutáneas en la mayor parte de individuos estudiados. En la mayoría de las personas con serologías por encima del nivel de corte se les realizó Mitsuda, se encontró elevada positividad en el test de lepromina y resultados negativos en la baciloscopia, lo que comprueba la baja infectividad, no obstante se detectaron personas enfermas por el estudio serológico. La mitad de las personas que recibieron tratamiento negativizaron la serología 6 meses después de la intervención. Se trataron 87 personas como PB por 6 meses. Resultaron enfermos 12 personas.

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad infecto-contagiosa crónica, cuyo nombre proviene de la palabra griega UKHEDU (escama) y constituye uno de los males más antiguos que recuerda la humanidad (1). Es producida por el *Mycobacterium leprae*, bacilo ácido-alcohol-resistente en forma de bastón, el cual se reproduce muy despacio, por lo que los síntomas visibles pueden tardar de 3 a 5 años en aparecer y hasta 20 años (2), afectando principalmente la piel, los nervios, la mucosa de las vías respiratorias superiores, además de algunas otras estructuras y los ojos, reportándose como la tercera causa de ceguera en el mundo (3, 4). Ella es, entre las afecciones crónicas la que sigue siendo, si no se atiende precoz y eficazmente, la principal causa de deformidades e incapacidades en la población mundial, al ser el *Mycobacterium leprae* el único bacilo que invade los nervios periféricos y consigue permanecer allí evadiendo la destrucción por el huésped, lo que implica una gran repercusión social (5, 6).

Sin embargo, la misma no es más que una dolencia escasamente contagiosa y totalmente curable, sobre todo cuando se diagnostica precozmente (8, 9), pero desgraciadamente su elevado potencial para producir deterioro neural conlleva a

la discapacidad, constituyendo entre las enfermedades transmisibles del mundo, una de las principales causas de discapacidad física permanente (10). Además, al afectar normalmente a individuos en su fase de edad más productiva impone una carga significativa a la sociedad (11).

Los primeros casos de lepra que se conocen en Cuba datan de 1613 y posteriormente se van incrementando con el comercio de esclavos y la inmigración europea, sobre todo de españoles y franceses. Puerto Príncipe, nombre oficial de la provincia de Camagüey en cuanto a la evolución de la endemia de lepra es, después de La Habana, la región de Cuba donde desde más antigua se conoce esta enfermedad (22, 23, 1).

En 1942 se efectúa el primer censo de lepra en Cuba, en el que se registraron 1.900 casos (tasa 0,4 x 1.000 habitantes). Según datos de las oficinas del Negociado Estadístico y Censo del Patronato, hasta el primero de marzo de 1948 existían en Cuba 3.001 enfermos (tasa de 0,2 x 1.000 habitantes): 2.358 ambulatorios y 310 hospitalizados en el Sanatorio Nacional de San Luis de Jagua en la provincia de Oriente; del total de casos, 303 (10,9%) correspondían a la provincia de Camagüey (23, 1).

Con la implantación de este programa, ya en 1993 Cuba logra erradicar la lepra como problema de salud, al ser la tasa inferior a 1 x 10.000 (28). En nuestra provincia se logra erradicar la lepra como problema de salud en el 2003, teniendo en cuenta todo lo anterior y a pesar de no ser la lepra un problema de salud en Cuba ni en nuestra provincia, pero sí en el municipio S.C.S. (29). Lo que motivó la realización de esta investigación para identificar aquellos pacientes que presentan bacilos del *Mycobacterium leprae* a través del estudio serológico, empleando el UMELISA HANSEN, ensayo inmunoenzimático indirecto, patentado en Cuba, en el cual se utiliza como fase sólida tiras de ultramicroElisa (diez mil por pocillo) revestidos previamente con antígeno sintético: Glucólípido fenólico I (PGL-I) especie específico de *Mycobacterium leprae* y su intensidad de fluorescencia permitirá detectar la presencia de anticuerpos IgM al *Mycobacterium leprae* (30); teniendo gran utilidad en el diagnóstico precoz de nuevos casos por su especificidad al agente, ya que la seropositividad precede al diagnóstico en la mayoría de los casos y principalmente en los pacientes lepromatosos que tienen muy altos títulos de anticuerpos (Ag). Al momento del diagnóstico clínico, la respuesta serológica a estos antígenos (Ag), es de tipo IgM; disminuyendo los niveles de estos anticuerpos específicos con la quimioterapia (30-34). Es por ello que, teniendo en cuenta lo expresado en la Declaración de Caracas, durante el desarrollo de la Tercera Conferencia Regional de la OPS/OMS sobre la Eliminación de la Lepra de las Américas, en la que se planteó como una necesidad el “disponer de nuevas tecnologías apropiadas que permitan lograr un diagnóstico más temprano a fin de influir sobre la transmisión hasta lograr la interrupción de la misma” (16), se decidió poner en práctica esta experiencia de pesquisaje serológico en la provincia de Camagüey; provincia que mantiene una endemia leprosa por encima del nivel de eliminación como problema de salud.

OBJETIVOS

General:

Determinar el comportamiento clínico epidemiológico de la infestación por el *Mycobacterium leprae* en la Provincia de Camagüey durante los años 1993-2003.

Específicos:

- Identificar personas infectadas por el *Mycobacterium leprae* en la población expuesta al riesgo.
- Describir el comportamiento de la edad, sexo, raza, escolaridad, ocupación, posible fuente de infección y hallazgo del examen dermatoneurológico en las personas con serologías positivas.
- Precisar los municipios con mayor riesgo para la transmisión de la enfermedad.
- Relacionar la respuesta inmunológica, el título serológico y la baciloscopia.
- Comparar los títulos serológicos antes y después de la intervención.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio de intervención para determinar el comportamiento clínico epidemiológico de la infestación por el *Mycobacterium leprae* en la provincia de Camagüey durante los años 1993 - 2003. El universo poblacional se divide la intervención en tres etapas; en los años 1999 - 2000 se realiza el estudio de forma general en toda la provincia y de acuerdo a los resultados se decide hacer en los años 2001 - 2002 sólo a las personas residentes en los municipios con prevalencia superior a 1×10.000 , que residen en la cuadra y manzana donde se notificó un caso nuevo de lepra. Con estos resultados se decide realizar la serología en el 2003 como norma a todas las personas que tienen relación con un caso nuevo de lepra y además seguir los positivos de serología por 5 años.

Se realizaron 21.397 pruebas serológicas a población expuesta. De éstas resultaron 768 personas con serologías positivas de lepra (por encima del nivel de corte: valores $> 0,300$) a los que se les realiza baciloscopia y lepromina para detectar casos preclínicos y conocer la respuesta inmunológica ante el *Mycobacterium leprae*. Los que tienen baciloscopia negativa o débil respuesta inmunológica (lepromina por debajo de 5 mm), o al repetir la serología a los 6 meses aumenta el título, sin lesiones cutáneas, ni toma neural se le dio tratamiento profiláctico con dapsona y rifampicina por 6 meses y seguimiento serológico cada seis meses por un año. Si baciloscopia y lepromina, positivas o negativas, con lesiones cutáneas compatibles casos nuevos de lepra complementando el estudio con biopsia de piel. Se tuvieron en cuenta las variables independientes: lugar de procedencia, causas de la pesquisa, posible fuente de infección, examen dermatoneurológico,

resultado de la baciloscopia, lepromina y seguimiento serológico y variables dependientes: positividad serológica. Procesamiento estadístico: estadística descriptiva, distribución de frecuencias y test de hipótesis de proporciones.

Resultado del Estudio Serológico. Camagüey. 1999 - 2000

Realizadas	Reactivas	%	Lepromina (-)	%	Tratadas	%	Enfermos	%
4.061	124	3	24	19,3	24	19,3	1	0,8

Se realizaron 4.061 serologías resultando reactivas 124 (3%) a éstas se les realiza lepromina y resultan negativas 24 (19,3%) por lo que se le pone tratamiento como lepra PB y uno resultó enfermo (0,8%).

Resultado de la investigación epidemiológica. Camagüey. 1999 - 2000

Ignorado	Prov. de riesgo	Cuñado	Esposa	Hermana	Abuelos	Comp. de trabajo	Vecino
21	3	1	1	1	3	4	14

Al realizar la encuesta epidemiológica vemos que 21 casos ignoraban haber tenido relación con un caso de lepra y predominaron los vecinos con 14 casos entre los que aceptaban haberse relacionado con un caso de lepra, si tenemos en cuenta que estas 24 personas tuvieron contacto con el *Mycobacterium leprae* y además eran lepromino negativo, de no haberse tratado hubieran desarrollado en los próximos 5 años la enfermedad.

Investigación epidemiológica en menores de 15 años. Camagüey. 1999 - 2000

Ignorado	Prov. de riesgo	Abuelos	Compañeros de trabajo	Vecino
5	3	2	1	3

Al analizar el resultado de los menores de 5 años llama la atención el caso de un compañero de trabajo y es que el padre trabajaba con un caso LL cuando tenía baciloscopia positiva y la amistad era tanta que celebraban los cumpleaños de sus hijos juntos, pero no lo declaró en su encuesta y no fueron chequeados.

Resultado del Estudio Serológico. Camagüey. 2001 - 2002

Serologías realizadas	Reactivas	Lepromina (-)	Tratadas	Enfermos
13.434	347	53	53	11

Del 2001 al 2002 se realizaron 13.434 serologías, de estas resultaron reactivas 347 y de estas lepromina (-) 53, por lo que se le impuso tratamiento y 11 resultaron enfermos.

Distribución según fuente de infección

Fuente de infección N = 347	Serologías > de 0,300	
	N.º	%
Padres	6	1,72
Madres	10	2,88
Hermanos	4	1,15
Abuelos	15	4,32
Esposos	4	1,15
Hijos	3	0,86
Tíos	21	6,05
Primos	4	1,15
Suegros	7	2,01

De los casos que pudimos detectar la posible fuente de infección vemos que el mayor porcentaje correspondió a tíos y abuelos, con 6.05 y 4.32 respectivamente.

Distribución según resultado serológico por encima del nivel de corte

Municipios	Serologías > de 0,300	No tratados		Tratados		Enfermos	
		N.º	%	N.º	%	N.º	%
S. Cubitas	25	16	64,00	0	36,00	2	8,00
Minas	7	7	100,00	-	-	-	-
Nuevitas	24	22	91,66	2	8,33	-	-
Sibanicú	14	14	100,00	-	-	-	-
Camagüey	227	189	83,25	38	16,74	8	3,52
Florida	12	11	91,66	1	0,33	-	-
Vertientes	8	7	87,50	1	12,50	-	-
SCS	30	28	93,33	2	6,66	1	3,33
Total	347	294*	84,72	53*	15,27	11	3,17

Como podemos observar, de los 347 casos por encima de 0.300 sólo necesitaron tratamiento el 15.27% y resultaron enfermos 11 casos para un 3.17%.

Comparación de los resultados serológicos antes y después de la intervención

Microelisa	Antes del tratamiento		Después del tratamiento	
	N.º	%	N.º	%
-0,300	–	–	25**	50,00
0,300-0,399	19*	35,84	11**	22,00
0,400-0,499	9*	16,98	6	12,00
0,500-0,599	8	15,09	2	4,00
0,600-0,699	7	13,20	1	2,00
0,700-0,799	3	5,66	2	4,00
0,800-0,899	2	3,77	1	2,00
0,900-0,999	–	–	1	2,00
1,0 y +	5	9,43	1	2,00
Total	53	100,00	50	100,00

Teniendo en cuenta el resultado de la Microelisa antes y después del tratamiento, se comprobó que 25 personas (50%) negativizaron la prueba serológica y todos los casos disminuyeron sus cifras después de la intervención.

Resultado Estudio Serológico. Camagüey 2003

Realizadas	Reactivas	%	Tratadas	%	Enfermos
3.902	297	7,6	10	3,3	0

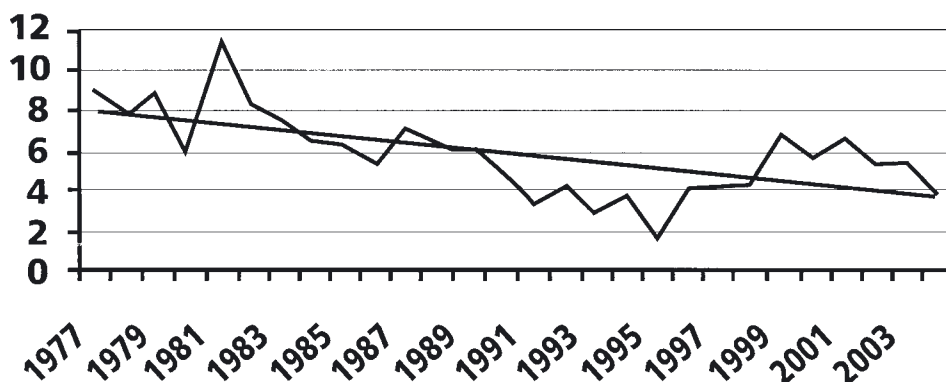
El porcentaje de reactividad es de 7,6 y de estas sólo necesitó tratamiento el 3,3%.

Resultado Estudio serológico. Camagüey 1999 - 2003

1999 - 2000						
Realizadas	Reactivas	%	Tratadas	%	Enfermos	%
4.061	124	3	24	19,3	1	0,8
2001 - 2002						
Serologías realizadas						
13.434	347	2,5	53	15,2	11	3,1
2003						
Realizadas						
3.902	297	7,6	10	3,3	0	0
Total realizadas	768	3,5	87	11,3	12	1,5

Como podemos ver en los 5 años del estudio se trataron 87 personas que pudieran haber estado encubando una lepra o estar en un período preclínico.

Comportamiento de la tasa de Prevalencia. Camagüey 1977 – 2003



Como podemos ver en el gráfico, hay un descenso significativo en la incidencia que pudiera ser el resultado de la intervención de estos 5 años. Esto no podemos considerarlo hasta los próximos 5 años.

CONCLUSIONES

Se detectó una baja positividad en el estudio serológico efectuado a población de riesgo, siendo los municipios con mayor riesgo de transmisión de la enfermedad Camagüey, Sierra de Cubitas y Santa Cruz del Sur.

Prevalció la población de riesgo y la fuente de infección ignorada.

En la mayoría de las personas con serologías por encima del nivel de corte que se le realizó Mitsuda se encontró elevada positividad en el Test de lepromina y resultados negativos en la baciloscopia, lo que comprueba la baja infectividad; no obstante se detectaron personas enfermas por el estudio serológico.

La mitad de las personas que recibieron tratamiento negativizaron la serología 6 meses después de la intervención.

Se trataron 87 personas como PB por 6 meses.

Resultaron enfermos 12 personas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GONZÁLEZ PRENDES, M. A. – Historia de la lepra en Cuba. – La Habana, Cuba, Editorial Cenit. 1963.
2. Anónimo. – El proceso de lucha contra la Lepra. – Bol. Oficina Sanit. Panam., 1996; 121: 348-349.
3. SAUNDERSON, P.; GEBRE, S. – Reversal reactions in the skin lesions of AMFES patients: Incidence and risk factors. – Lepr. Rev. 2000. Sep.; 71 (3): 309-17.

4. LÓPEZ SIFONTES, M. E.; CARRAZANA HERNÁNDEZ, G. B.; CASTAÑO HERNÁNDEZ, S. – Indicadores epidemiológicos de la incidencia de lepra en un distrito de salud. – Rev. Leprol. Fontilles 1995; 20: 625-643.
5. CARRAZANA HERNÁNDEZ, G. B.; FERRÁ TORRES, T. M.; PILA PÉREZ, R. – Estudio de las incapacidades causadas por la lepra. – Rev. Leprol. Fontilles, 1990; 17: 547-555.
6. SENGUPTA, V. – Inmunopatología de la lepra: Estado actual. – Indian J. Lepr., vol. 72 (3), 2000: 381-91.
7. MAURANO, F. – Tratado de leprología. Tomo 1. Pág. 18. – Imp. Servicio Nacional de Lepra. 1950. Río de Janeiro.
8. TERCIO DE LAS AGUAS, J. – Todos contra la lepra (Editorial). – Rev. Leprol. Fontilles, 1996; 20: 935-936.
9. ALABI, G. A.; **et al.** – Guía para la eliminación de la lepra como problema de la salud pública: Organización Mundial de la Salud, 1995. – Publication núm. WHO/LEP/95/6-7.
10. NAAFS, B. – Punto de vista actual sobre las reacciones en la lepra. – Indian J. Lepr., vol. 72, núm. 1 (2000), págs. 97-122.
11. LEPROSY ELIMINATION PROJEC, WHO. – Desafíos para la consecución de la eliminación de la lepra. – Indian J. Lepr., vol. 72, núm. 1 (2000), págs. 33-45.
12. ESTRADA PARRA, S. **et al.** – Algunos aspectos de la bacteriología de *Mycobacterium leprae*. – Rev. Cubana Med. Trop. 1993; 45: 8-15.
13. SERRANO ESPINOSA, A. – Estado actual de la lepra. Revisión bibliográfica. – Dermatología. Rev. ME 1997; 41: 120-122.
14. ROBERTSON, L. M.; NICHOLLS, P. G.; BUTLIN, R. – Delay in presentation and start of treatment in leprosy: experience in an out-patient clinic in Nepal. – Lepr. Rev. 2000 Dec.; 71(4): 511-6.
15. FLOYD-RICHARD, M.; GURUNG, S. – Stigma reduction through group counselling of persons affected by leprosy: a pilot study. – Lepr. Rev. 2000 Dec.; 71(4): 499-504.
16. NOORDEEN, SK. Eliminación de la lepra como problema de salud. Boletín de la OMS; 73 (1), págs. 1-6. 1995.
17. PÉREZ LÓPEZ, M. – La lepra, la enfermedad olvidada. ¿Acabaremos algún día con ella? – Rev. Leprol. Fontilles, vol. XXIII, núm. 1, Ene-abr., 2001: 5-6.
18. AL-QUBATI, Y.; AL-KUBATI, A. S. – Multiterapia. El camino hacia la eliminación global de la lepra. – Indian J. Lepr., vol. 72, núm. 4 (2000), págs. 477-488.
19. SEQUEIRA, J.; MARTINS, C.; MARQUÉS, C.; MACHADO, A.; BAPTISTA, A. P. – Leprosy. Comparative study of old and new patients. – Acta Med. Port. 2000 Jan.-Apr.; 13(1-2): 13-7.
20. RAO, P. V.; BHUSKADE, R. A.; DESIKAN, K.V. – Modified leprosy elimination campaign (MLEC) for caser detection in a remote tribal area in the State of Orissa, India. – Lepr. Rev. 2000, Sep.; 71 (3): 377-81.
21. SMITH, C. M.; CAIRRS, W.; SMITH, S. – Análisis del impacto de la investigación: marcando la diferencia. – Rev. Leprol. Fontilles, 2001, 23(1): 73-6.

22. TERCENIO DE LAS AGUAS, J. – El origen de la lepra en América y su situación actual. – Rev. Leprol. Fontilles, 1998; 17(2): 157-63.
23. FERRÀ TORRES, T.M.; CARRAZANA HERNÁNDEZ, G. B. – Lepra en la ciudad de Camagüey, Cuba. – Rev. Leprol. Fontilles, 2001; 23(1): 37-50.
24. CARRAZANA HERNÁNDEZ, G. B.; FERRÀ TORRES, T.M. – Estudio de la incidencia de lepra en la ciudad de Camagüey, Cuba. Rev Leprol Fontilles, 1990; 17(4): 353-62.
25. FERRÀ TORRES, T.M.; CARRAZANA HERNÁNDEZ, G. B. – Incidencia de lepra en la ciudad de Camagüey, Cuba. – Rev. Leprol. Fontilles 2001, 23(1): 37-50.
26. DNE. MINSAP Cuba. – Programa de Control de la Lepra en Cuba. Mimeo-grafiado del MINSAP. – Ciudad de La Habana, 1994; Págs. 48-72.
27. ROJAS Y LÓPEZ DEL RINCÓN, V.; GARCÍA, S.; DÍAZ, J. M. – Algunas características psicosociales y epidemiológicas de enfermos de lepra en Artemisa. – Rev. Cub. Med. Trop., 42(1), enero-abril 1990, págs. 53-68.
28. Organización Mundial de la Salud. – Lepra al día. Boletín. Eliminación de la Lepra en las Américas. – N.º 9. 2001, págs. 1-2.
29. Cuba. Ministerio de Salud Pública. – Anuario estadístico. Incidencia y Prevalencia de Lepra según provincias. – La Habana. Infomed. 2001.
30. RAMÍREZ, R.; RODRÍGUEZ, I.; RECALDE, H.; BASUALDO, D.; MURASIOLI, D.; COLOMBO, M. – Estudio seroepidemiológico de la lepra en Formosa, República Argentina. – Rev. Leprol. Fontilles, vol. 23(2). Mayo-agosto, 2001 : 159-170.
31. FERREIRA, J.; MENGUE, S. S.; WAGNER, M. B.; DUNCAN, B. B. – Estimación de la prevalencia oculta de la enfermedad de Hansen a través del retraso en el diagnóstico y grado de irresponsabilidad en el momento del diagnóstico. – Int. J. Lepr., vol. 68, núm. 4 (2000), págs. 464-473.
32. DOCKRELL, H. M.; BLACK, G. F.; WEIR, R. E.; FINE, P. E. – Whole blood assays for interferon-gamma: practicalities and potential for use as diagnostic tests in the field. – Lepr. Rev. 2000. Dec.; 71 (Suppl): S60-2.
33. CHO, S. N.; CELLONA, R. V.; VILLAHERMOSA, L. G.; FAJARDO, T. T.; BALAGON, M. V. – Detection of Phenolic Glycolipid I of *Mycobacterium leprae* in Sera from leprosy patients before and after start of Multidrug Therapy. Department of Microbiology, Yonsei University College of Medicine. – Int. J. Dermatol. 2000. Nov.; 39 (11): 837-9.
34. SHIN, Y. C.; LEE, H.; WAISH, G. P.; KIM, J. D.; CHO, S. N. – Variable numbers of TTC repeats in *Mycobacterium leprae* DNA from leprosy patients and use in strain differentiation. – J. Clin. Microbiol. 2000. Dec.; 38 (12) : 4535-8.

RETOS DEL DETERIORO NEURAL EN LEPROA

MORTEN HARBOE*, ABRAHAM ASEFFA** & RUTH LEEKASSA***

RESUMEN

La base del deterioro neural en la lepra es la tendencia del *Mycobacterium leprae* de invadir las células Schwann. El $\alpha\beta$ -dístroglicano sobre la membrana basal de las células Schwann se une a la laminina α_2 , que a su vez se une a receptores situados sobre la superficie del *M. leprae*, incluyendo una proteína tipo histona y el glicolípido fenólico-I. Cuando se observó que este deterioro neural durante las reacciones de reversión estaba asociado con el repentino incremento de la hipersensibilidad de tipo retardado frente a determinados antígenos de *M. leprae* liberado por las células Schwann, se postuló que se afecta el nervio como testigo inocente de la respuesta inmunológica. Esto favorece la administración de terapia farmacológica basada en la inmunosupresión combinado con la anti-micobacteriana. La lisis de las células Schwann con determinantes antigénicos *M. leprae* por células T CD4+ activadas y la interacción de los receptores tipo Toll de las células Schwann con el *M. leprae* son mecanismos adicionales también implicados en el deterioro neural. La persistencia de antígenos *M. leprae* en las lesiones locales después de la administración de MDT es un factor de riesgo importante para las reacciones tardías. A pesar de los grandes adelantos en el suministro global de MDT, el diagnóstico precoz, junto al tratamiento eficaz de la enfermedad y el deterioro neural asociado con él siguen constituyendo un desafío para los servicios sanitarios. La disminución de la prevalencia como consecuencia de la MDT no debe ser tomada como indicador de que los desafíos que presenta esta enfermedad están disminuyendo ya que mientras no se controle el deterioro neural y los índices de nuevas detecciones no disminuyan hay que seguir en guardia.

* *Institute of Immunology, University of Oslo, Rikshospitalet and Rikshospitalet University Hospital, Oslo, Norway*

** *Armauer Hansen Research Institute, Addis Ababa, Ethiopia*

*** *All África Leprosy, Tuberculosis, Rehabilitation, Research and Training Centre, Addis Ababa, Ethiopia*

Correspondencia a: M. Harboe, Institute of Immunology, Rikshospitalet University Hospital, NO-0027 Oslo, Norway (e-mail: morten.harboe@labmed.uio.no)

Este trabajo es una reproducción de "Leprosy Review", vol. 76, núm. 1, marzo de 2005, págs. 5-13.

SUMMARY

The basis of nerve damage in leprosy is the unique tendency of *Mycobacterium leprae* to invade Schwann cells. $\alpha\beta$ -Dystroglycan on the basement membrane of Schwann cells binds to laminin α_2 , in turn binding to receptors on the *M. leprae* surface, comprising a histone-like protein and phenoglycolipid-1.

When nerve damage during reversal reactions was found to be associated with an abrupt increase in delayed type hypersensitivity against *M. leprae* antigenic determinants released from Schwann cells, it suggested that the nerve is damaged as an innocent bystander during the immune response. This strongly influenced the introduction of therapy based on immunosuppression combined with continued anti-mycobacterial medication. Lysis of Schwann cells presenting *M. leprae* antigenic determinants by activated CD4+ T cells and interaction of *M. leprae* with Toll-like receptors on Schwann cells are additional mechanisms implicated in nerve damage. Persistence of *M. leprae* antigen in local lesions after regular multiple drug therapy (MDT) is an important risk factor for late reactions. In spite of significant advances in the provision of MDT globally, early diagnosis, together with effective treatment of the disease and associated nerve damage at initial presentation remains a major challenge for the health services. Reduced prevalence as a result of MDT should not be taken to indicate that the challenges of leprosy control are diminished as long as nerve damage is not controlled and new case detection rates are not declining.

INTRODUCCIÓN

El deterioro neural, la más grave consecuencia de la lepra, se presenta normalmente unido a dos tipos distintos de reacciones inmunológicas. En las reacciones de reversión tipo 1 en la lepra borderline, la hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) es el evento principal. En los eritemas nodosum leprosum (ENL) hacia el extremo lepromatoso del espectro, la reacción tipo 2 se considera como prototipo de un episodio por inmunocomplejos, aunque la DTH también desempeña un papel esencial.

Esta revisión se centra en la importancia de las reacciones inmunológicas y sus mecanismos moleculares y el deterioro neural. Actualmente se comprenden mejor los mecanismos patogénicos con el desarrollo de nuevos principios en terapia y profilaxis. Esto refuerza la necesidad y la función de los estudios básicos del laboratorio asociados con la atención clínica rutinaria del paciente, como se ilustra por los estudios conjuntos entre el Instituto de Investigación Armauer Hansen (AHRI) y el Centro de Formación, Investigación y Rehabilitación de Toda África para Lepra y Tuberculosis (ALERT), en Addis Ababa, Etiopía.

Afinidad neural del *Mycobacterium leprae*

El principal implicado en el desarrollo del deterioro neural en la lepra es la característica excepcional del *M. leprae* de invadir el sistema nervioso periférico. Los mecanismos básicos de esta interacción han sido un misterio durante décadas, aunque eran bien conocidas las características clínicas de la neuropatía leprosa. Se han desvelado características y mecanismos esenciales de la interacción durante la última década, quedando definida la unión entre el bacilo y su principal hábitat, la célula Schwann de los nervios periféricos.

Lo más destacable fue descubrir el mecanismo por el que el *M. leprae* se une al dominio G de la cadena α_2 -laminina (LN- α_2) que se expresa en la superficie de la unidad celular Schwann axon (1, 2). En contraste con otras isoformas, la cadena LN- α_2 presenta una distribución tisular limitada sobre la célula Schwann, músculo estriado y trofoblasto de la placenta (3), que se correlacionan con los puntos naturales de la infección *M. leprae*.

El $\alpha\beta$ -dístroglicano (DG) en la lámina basal actúa como un receptor de la célula Schwann formando un complejo laminina- α_2 /*M. leprae* (2). También puede haber otros receptores comprometidos en la interacción *M. leprae* - célula Schwann, ya que el bloqueo del complejo DG con α DG purificado en ensayos de competición no inhibe completamente la adhesión del *M. leprae* (2).

El tercer paso fue definir el receptor del *M. leprae* que se une a la laminina-2, revelándose como una proteína tipo histona de 21 kDa (4, 5). Esta proteína LBP21, codificado por el gen ML1683, es un antígeno mayor del *M. leprae* de superficie, que probablemente actúe por adhesión por su interacción con nervios periféricos (4). Las características de esta interacción tienen que ser determinados ya que la proteína LBP21 del *M. leprae* presenta una gran homología con una proteína tipo histona de otras micobacterias. Diferencias mínimas en los aminoácidos de la parte C - terminal de la cadena polipeptídica son responsables probablemente de la elevada especificidad de la unión del *M. leprae* a la cadena LN- α_2 .

Además, el trisacárido terminal del antígeno de superficie, glicolípido fenólico-1 (PGL-1) también se une a la laminina-2 (6). Por tanto, el PGL-1 también está comprometido en la invasión de las células Schwann a través de la lámina basal en una vía laminina-2 dependiente. Se cree que actúa como un segundo receptor sobre el *M. leprae* en que la acción combinada de LBP21 y PGL-1 proporciona suficiente energía de unión para asegurar la entrada del *M. leprae* en la célula de Schwann (6).

Mecanismo del deterioro neural durante las reacciones

La reacción de reversión se asocia con un incremento brusco de las reacciones inmunológicas mediadas por células frente a los antígenos micobacterianos, demostrados inicialmente por cultivo linfocítico *in vitro* por Godal *et al.* (7) y Bjune *et al.* (8). Histológicamente, las lesiones están invadidas por células mononucleares asociadas a edema e hiperemia. Estos hechos precisan indicar que las

reacciones DTH se inducen frente a determinantes antigénicos *M. leprae* liberados en células Schwann, conllevando al deterioro del nervio que sería un testigo inocente del hecho. Estas observaciones de laboratorio y clínicas influenciaron la introducción de nuevos principios terapéuticos basados en la inmunosupresión combinado con quimioterapia anti-micobacteriana.

Estas observaciones siguen siendo válidas actualmente. Se inmunizaron conejos con *M. leprae* seguido por inyecciones de sonicado *M. leprae* en los nervios ciáticos durante el punto máximo de la hipersensibilidad. Tres días después, el examen histológico reveló que el infiltrado de células mononucleares y degeneración axonal tiene lugar como consecuencia de la hipersensibilidad frente a determinantes antigénicos intraneurales de *M. leprae* (9).

Posteriormente se confirmó el incremento muy acentuado de citocinas tipo 1 y reactividad DTH en las lesiones cutáneas durante las reacciones de reversión (10-12).

Se ha demostrado la presencia en el nervio de mRNA TNF- α y proteína TNF- α neural durante las reacciones de reversión por hibridación in situ y técnicas de anticuerpos mononucleares. El mRNA TNF- α es más abundante que la proteína TNF- α y se cree que esto refleja la rápida renovación de la proteína TNF- α en una situación "inmunológicamente muy dinámica" (13). Los determinantes antigénicos *M. leprae* comprometidos en la reacción de reversión han sido posteriormente evaluados por inmunohistoquímica. El antígeno 28 kDa, ML0091, era el más abundante en las lesiones. El Lipoarabinomano (LAM) también se tiñe fuertemente y persiste después del tratamiento (14). Se necesita más información sobre los determinantes antigénicos específicos comprometidos en estas reacciones. La autoinmunidad mediada por células frente a antígenos similares en células huésped y *M. leprae* también constituye una posibilidad que requiere más estudios (15).

Rambukkana *et al.* (16) describen una desmielinización contacto dependiente inducido por el *M. leprae* en cultivos tisulares neurales y ausencia de células inmunológicas sugiriendo un papel para mecanismos de tipo no inmunológicos durante la fase inicial de la infección y el compromiso neural en la lepra. En una revisión reciente se insiste en este punto de vista (17). Se emplearon dos sistemas experimentales, uno un sistema de co-cultivo con una célula Schwann mielinizante con un ganglio neural de raíz dorsal (DRG) y un ratón knockout inmunodeficiente *Rag 1* (*Rag 1* $-/-$) que adolece de linfocitos B y T maduros como modelos *in vitro* e *in vivo* respectivamente (16). Sin embargo, no es muy seguro hasta qué punto estos modelos se correlacionan con la lepra. Por otro lado, los estudios clínicos y de laboratorio combinados atribuyen un papel predominante a la hipersensibilidad de tipo retardado y por tanto de la inmunidad de tipo adaptativa en el desarrollo posterior de la infección con la inducción de sistemas clínicos de deterioro neural durante las reacciones (7, 8, 10-14, 18, 19). Este punto de vista es corroborado por la reacción tan pronunciada de la terapia inmunosupresora durante las reacciones con neuritis.

Las reacciones tipo 2 en ENL se presentan en el extremo lepromatoso del espectro y se les considera como prototipo de enfermedad por inmunocomplejos (20-22).

Durante la formación de un ENL agudo con un patrón de citocinas tipo 2 en ocho pacientes se halló un incremento dinámico y selectivo de mRNA IL-6, IL-8 e IL-10 y expresiones de mRNA IL-4 e IL-5 persistentes en estas lesiones (11). El ENL crónico implica frecuentemente deterioro neural probablemente inducido por deposición local de inmunocomplejos con atracción granulocítica que conlleva deterioro tisular y activación complemento (23). Todavía se cuestiona el papel de la auto-inmunidad. La formación de anticuerpos frente a antígenos neurales tiene lugar con mucha frecuencia en la ENL, pero puede constituir un epifenómeno.

Células de Schwann como células presentadoras de antígenos

La presencia de proteína MHC clase II sobre la superficie de la célula determina si un tipo determinado de célula puede inducir respuestas inmunológicas en células T en reposo. En principio, el antígeno HLA clase II no se encontraba sobre células Schwann de tejidos en controles normales, pero sí se pudo demostrar en biopsias neurales de pacientes con neuropatías periféricas (25,26). En las ratas, la γ -INF y TNF- α induce la expresión clase II sobre células Schwann (27-29). Estudios anteriores de lepra resultaron confusos ya que dieron tanto resultados positivos (31) como negativos (30).

Otra hipótesis para un “mecanismo inmunopatogénico de deterioro de las células Schwann y nervios periféricos en lepra” es que células Schwann infectadas procesan y presentan determinantes antigénicos de *M. leprae* a células T antígeno-específico de Tipo 1 y que estas células T posteriormente determinan y lisan las células Schwann infectadas (32).

En un modelo murino, las células T CD8+ reconocían y lisaban células Schwann que presentaban antígenos *M. leprae* en el contexto de la clase I (33, 34).

Spierings *et al.* proporcionaron nuevos hallazgos experimentales en relación a lisis de células Schwann humanas mediado por células T CD4+ con determinantes antigénicos *M. leprae* (18). En cultivos de células Schwann humanas se pudo detectar la expresión de MHC clase I y II, moléculas de superficie ICAM-1 y CD80 comprometidos en la presentación antigénica. Las células Schwann humanas procesan y presentan *M. leprae*, así como proteínas recombinantes *M. leprae* y péptidos a células T CD4+ - MHC clase II restringidas y resultaron inactivados por células T activadas. Estos hallazgos dejan entrever la existencia de otro mecanismo comprometido en la muerte de las células Schwann, que daría como resultado deterioro neural durante las reacciones de reversión.

Influencia de la inmunidad innata y receptores tipo Toll

La familia de receptores tipo Toll (TLR) se han conservado a través de la evolución y resultó esencial para las respuestas inmunológicas innatas y protección frente a las infecciones desde los insectos hasta los humanos. También es responsable de las respuestas inmunológicas adaptativas en los vertebrados (35). Las funciones de los TLR “receptores de reconocimiento de patrones” son reconocer una

amplia clase de ligandos microbianos. El TLR-2 reconoce lipoproteínas micobacterianas (36,37). Los TLR-2 y TLR-1 están más expresados en lesiones tuberculoides que lepromatosas (38).

Una mutación en el residuo 677 que sustituye arginina por triptofano en el TLR-2 presenta susceptibilidad a la lepra lepromatosa, pero no a la tuberculoide (39). Posteriormente, se observó que esta mutación elimina la señalización micobacteriana y activación NF- κ B después de la exposición de distintos tipos de células a *M. leprae* y *M. tuberculosis* (40). Oliveira *et al.* demostraron TLR-2 sobre células Schwann humanas (línea de células ST88-14) y sobre células Schwann en muestras de biopsias cutáneas de pacientes de lepra. La activación de las células Schwann *in vitro* con un lipopéptido sintético ML1966 *M. leprae* 19 kDa lipoproteína 1pqH desencadena la apoptosis nuclear y también se demostró que las células Schwann en las lesiones sufren apoptosis (41). Estas observaciones indican que la activación de TLR-2 sobre células Schwann contribuyen al deterioro neural en la lepra y son de gran interés cuando se compara el significado y función de la inmunidad innata y adaptativa en el deterioro neural.

Como *M. leprae* es un parásito intracelular obligado, las reacciones inmunológicas mediadas por células T son esenciales para la protección posterior a la infección. Las células T también pueden inducir deterioro tisular, dependiendo del tipo y calidad de las citoquinas liberadas, por lo tanto se le considera un arma de doble filo. La inmunidad innata está implicada tanto en la protección como en el deterioro tisular. Una mejor comprensión de esta dicotomía es el desafío principal para el trabajo actual sobre la infección micobacteriana, siendo una cuestión esencial ya que es muy similar en lepra y tuberculosis (42, 43).

Deterioro neural después de completar la multiterapia farmacológica (MDT)

En 1998 se inició en Etiopía el estudio de la evaluación en el campo de la MDT ALERT (AMFES) y se ha controlado y seguido a 594 nuevos pacientes durante 6-11 años después del inicio de la MDT, incluyendo una evaluación cada seis meses de la función neural. Comparado con estudios similares en India y Bangladesh, el grupo etíope se diagnosticó tarde, con un elevado índice de discapacidad (55 % para grado 1 y 2 combinado), un elevado índice de enfermedad tipo multibacilar (51 %) y de neuropatía (43 %). La neuropatía aguda presenta un buen pronóstico cuando se trata con una pauta estandar de esteroides y se detecta una recuperación completa en el 88 % de los nervios (44). Esta respuesta a los esteroides se explica por ser un grupo con una elevada frecuencia de discapacidad en el momento del diagnóstico comparado con los índices de respuesta normales de los esteroides del 44-60 % (45, 46). En el grupo etíope, la neuropatía crónica y recurrente presentaba un peor pronóstico, necesitando una pronta identificación y cuidados con nuevas pautas de esteroides o nuevos medicamentos (44).

La incidencia de la reacción de tipo reversión es mayor en el primer año y disminuye de manera constante después del inicio del tratamiento, pero el primer episodio se presentó hasta 5 años después del diagnóstico tanto en paucibacilares

(PB) como multibacilares (MB) (47). Las reacciones de reversión pueden presentarse hasta 16 años después de iniciar el tratamiento antibacteriano con dapsona y rifampicina en lepra BL (48).

En el estudio AMFES 16 pacientes (5,3 % de 300 nuevos pacientes MB) presentaron reacciones ENL. En general las reacciones ENL aparecen posteriormente, siendo la incidencia mayor durante el segundo y tercer año después de iniciar el tratamiento. Diez (3,3 %) de los 16 casos presentaron episodios neurales y cinco (1,6 %) tuvieron al menos 5 episodios durante un período de más de 2 años (49).

Las reacciones tardías que se presentan después de finalizar la MDT merecen una atención aparte y deben ser estudiadas tanto clínica como con las últimas tecnologías en inmunología y biología molecular. En la lepra PB, la diferencia entre reacción y recidiva resulta difícil y se requieren más estudios para comprender mejor la patogénesis.

Después de completar la MDT, la OMS recomendó que no se utilizase más el término “paciente de lepra” para el archivo de los casos individuales (50). Los pacientes se consideran curados de su afección y se denominan “personas afectadas por la lepra”. Esto disminuye el estigma de la enfermedad y enfatiza que la enfermedad es infecciosa y curable, pero al mismo tiempo implica una relajación en la atención prestada a las reacciones tardías con consecuencias discapacitantes. Hay que enfatizar los cuidados después de la curación. Hay que conseguir una estrategia consistente en tratar casos de neuritis, reacción de reversión y ENL después de finalizar y completar el tratamiento estándar MDT. Resulta fundamental formar al personal sanitario para que reconozca la neuritis e iniciar labores de prevención de discapacidades.

Durante el tratamiento el *M. leprae* desaparece de las lesiones, evidenciado por la disminución de los bacilos ácido-alcohol resistentes. Cuando no se detectan bacilos ácido-alcohol resistentes, el examen inmunohistoquímico todavía revela antígenos *M. leprae*, de tipo Lipoarabinomano (LAM) (14). La información sobre otros constituyentes antigénicos está todavía limitado, pero los antígenos *M. leprae* persisten en la lesión durante mucho tiempo con un riesgo de estimulación continuado del sistema inmune y síntomas clínicos de reacción incluso después de haberse inactivado la mayoría de los bacilos (51).

Epidemiología actual de la lepra

Después de la implementación durante más de 20 años ya de la MDT, el número de casos registrados de lepra, por ejemplo la prevalencia, ha disminuido drásticamente (52). En parte ha sido influenciada por un cambio en las definiciones empleadas para la clasificación, registro y período del tratamiento. En Etiopía, se ha detectado una disminución de la prevalencia desde 1983 a 1996 con una estabilización final de las curvas (53), situación parecida a la detectada en muchos países (54).

La incidencia de infección con *M. leprae* es difícil de evaluar ya que *M. leprae* presenta un tiempo largo de generación y la infección se desarrolla lenta-

mente con un inicio clínico insidioso. Se han empleado métodos indirectos y se utiliza el número de casos nuevos como indicador principal (55). Recientemente, Meima *et al.* han elaborado series en el tiempo de los casos de lepra detectados desde 1985-1998 para un conjunto de 33 países muy endémicos que contribuyeron con el 99 % y 98 % del total del deterioro en 1994 y 1998, respectivamente. La contribución de estos 33 países no ha variado en el período 1985-1998 y su conclusión es: "No hay una disminución general en la detección de casos hasta la fecha y varios países importantes todavía presentan niveles altos de detección de casos". La prevalencia es un indicador irrelevante para controlar los cambios epidemiológicos en la lepra (56). Para una enfermedad de tipo transmisible como la lepra, una disminución de la prevalencia mientras que el índice de detección de casos nuevos permanece constante, es indicativo de que la infección se transmite a nivel comunitario, lo cual es motivo de grave preocupación (53, 54, 57, 58).

En Etiopía, la discapacidad de grado 2 se detecta en el 15 % de los nuevos casos, que indica que los pacientes se diagnosticaron tarde (59). Por lo tanto, el reconocimiento precoz con tratamiento adecuado y evaluación del deterioro neural, asociado al momento de presentación inicial permanece un gran desafío para los servicios sanitarios. Un enfoque sesgado con solamente índices de prevalencia puede subestimar los desafíos de una detección precoz y cuidados después de completar la MDT con un apropiado y precoz control de las neuritis y su rehabilitación en la labor de control de la lepra.

Oportunidades emergentes

La validación de los casos nuevos es fundamental, porque se cree que hay muchos casos mal diagnosticados, registros de casos ya antiguos y casos no existentes como pacientes registrados (60). Se está desarrollando una nueva generación de reactivos de *M. leprae* basado en los estudios y comparaciones entre los genomas de *M. leprae*, *M. tuberculosis* y otras micobacterias (61), y se espera que sean muy específicos para el diagnóstico de la infección.

Se les debe conceder alta prioridad a la aplicación de estos preparados en distintas situaciones epidemiológicas, por ejemplo en Brasil e India, dos países muy endémicos y en Indonesia, donde ya se ha alcanzado la meta de la prevalencia <10/10.000 a nivel nacional, aunque permanecen bolsas de elevada endemia (62). Los tandem polimórficos cortos y repetitivos (STR) también permiten la discriminación molecular entre especímenes de *M. leprae* para estudios sobre transmisión (63). Un diagnóstico más sensible y específico de la infección también proporcionarán una nueva base para la comprensión de la lepra, epidemiología con desarrollo y aplicación de nuevas estrategias para interrumpir la transmisión y como resultado una mejor prevención del deterioro neural y deformidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RAMBUKKANA, A.; SALZER, J. L.; YURCHENCO, P. D.; TUOMANEN, E. I. – Neural targeting of *Mycobacterium leprae* mediated by the G domain of laminin- α_2 chain. – *Cell*, 1997; **88**: 811-821.
2. RAMBUKKANA, A.; YAMADA, H.; ZANAZZI, G.; *et al.* – Role of α -dystroglycan as a Schwann cell receptor for *Mycobacterium leprae*. – *Science*, 1998; **282**: 2.076-2.079.
3. LEIVO I., ENGVALL, E. – Merosin, a protein specific for basement membranes of Schwann cells, striated muscle, and trophoblast, is expressed late in nerve and muscle development. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988; **85**: 1.544-1.548.
4. SHIMOJI, Y.; N. G., V.; MATSUMURA, K. *et al.* – A 21-kDa surface protein of *Mycobacterium leprae* binds peripheral nerve lamini-2 and mediates Schwann cell invasion. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; **96**: 9.857-9.862.
5. MARQUÉS, M. A.; MAHAPATRA, S.; SARNO, E. N.; *et al.* – Further biochemical characterization of *Mycobacterium leprae* laminin-binding proteins. – *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2001; **34**: 463-470.
6. N. G, V.; ZANAZZI, G.; TIMPL, R.; *et al.* – Role of cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. – *Cell*, 2000; **103**: 511-524.
7. GODAL, T.; MYRVANG, B.; SAMUEL, D. R.; *et al.* – Mechanism of “reactions” in borderline tuberculoid (BT) leprosy. – *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A Suppl.*, 1973; **236**: 45-53.
8. BJUNE, G.; BARNETSON, R. St. C.; RIDLEY, D. S; KRONVALL, G. – Lymphocyte transformation test in leprosy; correlation of the response with inflammation of lesions. – *Clin. Exp. Immunol.*, 1976; **25**: 85-94.
9. MSHANA, R. N.; HUMBER, D. P.; HARBOE, M.; BELEHU, A. – Nerve damage following intraneural injection of *Mycobacterium leprae* into rabbits pre-sensitized to mycobacteria. – *Clin. Exp. Immunol.*, 1983; **52**: 441-448.
10. COOPER, C. L.; MUELLER, C.; SINCHASRI, T. A.; *et al.* – Analysis of naturally occurring delayed-type hypersensitivity reactions in leprosy by in situ hybridization. – *J. Exp. Med.*, 1989; **169**: 1.565-1.581.
11. YAMAMURA, M.; WANG, X. H.; OHMEN, J. D.; *et al.* – Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage. – *J. Immunol.*, 1992; **149**: 1.470-1.475.
12. VERHAGEN, C. E.; WIERENGA, E. A.; BUFFING, A. A.; *et al.* – Reversal reaction in borderline leprosy is associated with a polarized shift to type 1 –like *Mycobacterium leprae* T cell reactivity in lesional skin: a follow-up study. – *J. Immunol.*, 1997; **159**: 4.474-4.483.
13. KHANOLKAR-YOUNG, S.; RAYMENT, N.; BRICKELL, P. M.; *et al.* – Tumour necrosis factor- α (TNF- α) synthesis is associated with the skin and peripheral nerve pathology of leprosy reversal reactions. *Clin Exp Immunol*, 1995; **99**: 196-202.
14. LOCKWOOD, D. N. J.; COLSTON, M. J.; KHANOLKAR-YOUNG, S. R. – The detection of *Mycobacterium leprae* protein and carbohydrate antigens in skin and nerve from leprosy patients with type 1 (reversal) reactions. – *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2002; **66**: 409-415.

15. OLSON, J. K.; LUDOVIC CROXFORD, J.; MILLER, S. D. – Innate and adaptative immune requirements for induction of autoimmune demyelinating disease by molecular mimicry. – *Mol. Immunol.*, 2007; **40**: 1103-1108.
16. RAMBUKKANA, A.; ZANAZZI, G.; TAPINOS, N.; SALZER, J. L. – Contact-dependent demyelination by *Mycobacterium leprae* in the absence of immune cells. – *Science*, 2002; **296**: 927-931.
17. RAMBUKKANA, A. – *Mycobacterium leprae*-induced demyelination: a model for early nerve degeneration. – *Curr. Opin. Immunol.*, 2004; **16**: 511-518.
18. SPIERINGS, E.; DE BOER, T.; WIELES, B.; *et al.* – *Mycobacterium leprae*-specific. HLA class II-restricted killing of human Schwann cells by CD4+ Th1 cells: a novel immunopathogenic mechanism of nerve damage in leprosy. – *J. Immunol.*, 2001; **166**: 5.883-5.888.
19. OTTENHOFF, T. H. M. – *Mycobacterium leprae* and demyelination. – *Science*, 2002; **297**: 1.475-1.476.
20. WEMAMBU, S. N.; TURK, J. L.; WATERS, M. F.; REES, R. J. – Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of the Arthus phenomenon. – *Lancet*, 1969; **2**: 933-935.
21. BJORVATN, B.; BARNETSON, R. S.; KRONVALL, G.; *et al.* – Immune complexes and complement hypercatabolism in patients with leprosy. – *Clin. Exp. Immunol.*, 1976; **26**: 388-396.
22. SCOLLARD, D. M.; BHOOPAT, L.; KESTENS, L.; *et al.* – Immune complexes and antibody levels in blisters over human leprosy lesions with or without erythema nodosum leprosum. – *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1992; **63**: 230-236.
23. PARKASH, O.; KUMAR, V.; MUKHERJEE, A.; *et al.* – Membrane attack complex in thickened cutaneous sensory nerves of leprosy patients. – *Acta Leprol.*, 1995; **9**: 195-199.
24. PARK, J. Y.; CHO, S. N.; YOUN, J. K.; *et al.* – Detection of antibodies to human nerve antigens in sera from leprosy patients by ELISA. – *Clin. Exp. Immunol.*, 1992; **87**: 368-372.
25. MANCARDI, G. L.; CADONI, A.; ZICCA, A.; *et al.* – HLA-DR Schwann cell reactivity in peripheral neuropathies of different origins. – *Neurology*, 1988; **38**: 848-851.
26. MITCHELL, G. W.; WILLIAMS, G. S.; BOSCH, E. P.; HART, M. N. – Class II antigen expression in peripheral neuropathies. – *J. Neurol. Sci.*, 1991; **102**: 170-176.
27. ARGALL, K. G.; ARMATI, P. J.; KING, N. J.; DOUGLAS, M. W. – The effects of West Nile virus on major histocompatibility complex class I and II molecule expression by Lewis rat Schwann cells *in vitro*. – *J. Neuroimmunol.*, 1991; **35**: 273-284.
28. BERGSTEINSDOTTIR, K.; KINGSTON, A.; JESSEN, K. R. – Rat Schwann cells can be induced to express major histocompatibility complex class II molecules *in vivo*. – *J. Neurocytol.*, 1992; **21**: 382-390.
29. GOLD, R.; TOYKA, K. V.; HARTUNG, H. P. – Synergistic effect of IFN- γ and TNF- α on expression of immune molecules and antigen presentation by Schwann cells. – *Cell Immunol.*, 1995; **165**: 65-70.

30. COWLEY, S. A.; GSCHMEISSNER, S. E; NEGESSE, Y.; *et al.* – Major histocompatibility complex class II antigen expression in nerves in leprosy; an immunoelectron-microscopical study. – *Int. J. Lepr.*, 1990 ; **58**: 560-565.
31. NARAYANANRB; GIRDHAR, A.; GIRDHAR, B. K.; MALAVIYA, G. N. – Immunohistological analysis of nerve granulomas in neuritic leprosy. – *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1990; **92**: 50-55.
32. SPIERINGS, E.; DE BOER, T.; ZULIANELLO, L.; OTTENHOFF, T. H. M. – The role of Schwann cells, T cells and *Mycobacterium leprae* in the immunopathogenesis of nerve damage in leprosy. – *Lepr. Rev.*, 2000; **71**(Suppl): S121-S128.
33. STEINHOFF, U.; KAUFMANN, S. H. – Specific lysis by CD8+ T cells of Schwann cells expressing *Mycobacterium leprae* antigens. – *Eur. J. Immunol.*, 1988; **18**: 969-972.
34. STEINHOFF, U.; SCHOEL, B.; KAUFMANN, S. H. – Lysis of interferon- γ activated Schwann cell by cross-reactive CD8+ α/β T cells with specificity for the mycobacterial 65 kd heat shock protein. – *Int. Immunol.*, 1990; **2**: 279-284.
35. MEDZHITOV, R. – Toll-like receptors and innate immunity. – *Nat. Rev. Immunol.*, 2001; **1**: 135-145.
36. BRIGHTBILL, H. D.; LIBRATY, D. H.; KRUTZIK, S. R; *et al.* – Host defence mechanisms triggered by microbial lipoproteins through Toll-like receptors. – *Science*, 1999; **285**: 732-736.
37. ALIPRANTIS, A. O.; YANG, R.-B.; MARK, M. R.; *et al.* – Cell activation and apoptosis by bacterial lipoproteins through Toll-like receptor-2. – *Science*, 1999; **285**: 736-739.
38. KRUTZIK, S. R.; OCHOA, M. T; SIELING, P. A.; *et al.* – Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. – *Nature Med.*, 2003; **9**: 525-532.
39. KANG, T. J.; CHAE, G. T. – Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. – *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2001; **31**: 53-58.
40. BOCHUD, P. Y.; HAWN, T. R.; ADEREM, A. – Cutting edge: a Toll-like receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediated mycobacterial signalling. – *J. Immunol.*, 2003; **170**: 3.451-3.454.
41. OLIVEIRA, R. B.; OCHOA, M. T.; SIELING, P. A.; *et al.* – Expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: a mechanism of nerve damage in leprosy. – *Infect Immun*, 2003; **71**: 1.427-1.433.
42. VAN CREVEL, R.; OTTENHOFF, T. H. M.; VAN DER MEER, J. W. M. – Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. – *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002; **15**: 294-309.
43. TURNER, O. C.; BASARABA, R. J; ORME, I. M. – Immunopathogenesis of pulmonary granulomas in the guinea pig after infection with *Mycobacterim tuberculosis*. *Infect Immun*, 2003; **71**: 664-871.
44. SAUNDERSON, P. – The epidemiology of reactions and nerve damage. – *Lepr. Rev.*, 2000; **71**(Suppl): S106-S110.
45. LOCKWOOD, D. N. J. – Steroids in leprosy type 1 (reversal) reactions: mechanisms of action and effectiveness. – *Lepr. Rev.*, 2000; **71**(Suppl): S11-S114.

46. MANADHAR, R.; SHRESTHA, N.; BUTLIN, C. R.; ROCHE, P. W. – High levels of inflammatory cytokines are associated with poor clinical response to steroid treatment and recurrent episodes of type 1 reactions in leprosy. – *Clin. Exp. Immunol.*, 2002; **128**: 333-338.
47. SAUNDERSON, P.; GEBRE, S.; BYASS, P. – Reversal reactions in the skin lesions of AMFES patients: incidence and risk factors. – *Lepr. Rev.*, 2000; **71**: 309-317.
48. REA, T. H. – Reversal reaction occurring 16 years after beginning antibacterial treatment. – *Lepr. Rev.*, 2004; **75**: 86-90.
49. SAUNDERSON, P.; GEBRE, S.; BYASS, P. – ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors. – *Lepr. Rev.*, 2000; **71**: 318-324.
50. WORLD HEALTH ORGANIZATION. – *Guide to eliminating leprosy as a public health problem*. – Geneva 1997. WHO/LEP/97.7
51. SHETTY, V. P.; UPLEKAR, M. W.; ANTIA, N. H. – Immunohistological localization of mycobacterial antigens within the peripheral nerves of treated leprosy patients and their significance to nerve damage in leprosy. – *Acta Neuropathol (Berl)*, 1994; **88**: 300-306.
52. *Report of fifth meeting of the WHO technical advisory group on elimination of leprosy*. WHO/CDS/CPE/-CEE/2003.36.
53. HARBOE, M. – Leprosy at a turning point? – *Int. J. Lepr.*, 2000; **68**: 312-318.
54. BRITTON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. J. – Leprosy. *Lancet*, 2004; **363**: 1209-1219.
55. SMITH, W. C. – We need to know what is happening to the incidence of leprosy. – *Lepr. Rev.*, 1997; **68**: 195-200.
56. MEIMA, A.; RICHARDUS, J. H.; HABBEMA, J. D. F. – Trends in leprosy case detection worldwide since 1985. – *Lepr. Rev.*, 2004; **75**: 19-33.
57. LOCKWOOD, D. N. – Leprosy elimination-a virtual phenomenon or a reality? – *BMJ*, 2002; **324**: 1516-1518.
58. INTERNATIONAL LEPROSY ASSOCIATION TECHNICAL FORUM. – Report 25-28 February 2002, Paris, France. – *Lepr. Rev.*, 2000; **73**(Suppl): S1-62.
59. MINISTRY OF HEALTH, ETHIOPIA. – *Bi-Annual Report on TB and Leprosy – Control Program*, July 2003.
60. WORLD HEALTH ORGANIZATION. – *Report on sixth meeting of the WHO technical advisory group on elimination of leprosy*. – Geneva, 2004. WHO/CDS/CPE/CEE/2004.41.
61. OTTENHOFF, T. H. M. – Personal communication.
62. BAKKER, M. I.; HATTA, M.; KWENANG, A.; *et al.* – Epidemiology of leprosy on five isolated islands in the Flores sea, Indonesia. – *Trop. Med. Int. Health*, 2002; **7**: 780-787.
63. GROATHOUSE, N. A.; RIVOIRE, B.; KIM, H.; *et al.* – Multiple polymorphic loci for molecular typing of strains of *Mycobacterium leprae*. – *J. Clin. Microbiol.*, 2004; **42**: 1.666-1.672.

PROYECTO DE PREVENCIÓN DE DISCAPACIDADES Y REHABILITACIÓN FÍSICA PARA ENFERMOS DE LEPRA. PROVINCIA DE JIANGXI, CHINA

FÁTIMA MOLL CERVERA, FISIOTERAPEUTA; ASOCIACIÓN FONTILLES;
DR. JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA,
DIRECTOR MÉDICO LEPRA FONTILLES

RESUMEN

La Asociación Fontilles, miembro de la Federación Internacional de Asociaciones de Lucha contra la Lepra (ILEP), inicia su trabajo en China colaborando con otros miembros de dicha Federación y con el Centro Nacional para el Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y Lepra de Nanjing en el tercer estadio del Proyecto Nacional de Prevención de Discapacidades (PDD) y Rehabilitación Física en la República Popular China.

La Asociación Fontilles ha trabajado en esta provincia durante cinco años, del 2000 al 2004.

El artículo pretende describir las actividades básicas relacionadas con el Proyecto y los resultados obtenidos tras llevarlas a cabo.

INTRODUCCIÓN

La Lepra ha sido una enfermedad endémica en China durante más de dos mil años. Los primeros datos se recogen 400 años a. J.C. en un libro de medicina (Sowen), en el que se describe la enfermedad. Desde 1949 hasta el año 2003, el total de casos acumulados en el país era aproximadamente de 500.000, distribuidos en 13 provincias, entre las que estaba Jiangxi. En las décadas de los cincuenta y sesenta, 19 provincias chinas tenían prevalencias mayores de 1/10.000 y tasas de detección mayores de 1/100.000 habitantes.

Después de la proclamación de la República Popular China en octubre de 1949, el control de esta enfermedad pasó a formar parte de la agenda del Gobierno. En 1997, tuvo lugar la Primera Conferencia Nacional sobre el Control de la Lepra, donde se establecieron las bases del Programa Nacional para el Control de la misma. Dicho programa destacaba la importancia de la investigación, el tratamiento y el aislamiento como medidas para el control de esta enfermedad.

En 1981, durante la Segunda Conferencia Nacional sobre el Control de la Lepra, se establecieron como criterios la reducción de la prevalencia de lepra a menos de un por 10.000 habitantes y la incidencia a menos de 0,5 casos por 100.000 habitantes en distritos.

La multiterapia se introdujo en China en 1986. En 1987, durante la Tercera Conferencia Nacional sobre el Control de la Lepra, se introdujeron cuatro cambios en el Programa Nacional: cambio de la monoterapia a la multiterapia, cambio del tratamiento hospitalizado al control ambulatorial, cambio del tratamiento farmacológico a éste junto con la rehabilitación, cambio de los esfuerzos aislados del personal específico de lepra a coordinar esfuerzos de toda la comunidad.

En 1990, la Cuarta Conferencia Nacional sobre el Control de la Lepra fue celebrada en Nanchang, Jiangxi para seguir reforzando este Programa.

Con todas estas medidas de control, el Programa Nacional para el Control de la Lepra en China ha obtenido algunos resultados significativos:

- La tasa de detección ha pasado de ser del 5,8/100.000 en 1958 a 0,11/100.000 en 2003.
- China alcanzó la meta de prevalencia menor a 1/10.000 a nivel nacional en 1981 y a nivel provincial en 1992. A finales del 2003, un 87 % de los distritos tenían prevalencias menores de 0,1/10.000.
- La proporción de niños y discapacitados grado II al diagnóstico, pasó de ser de 10 % y 50 % en los años 50 a un 3,1 % y 21,2 % en 2003, respectivamente.

Actualmente los mayores problemas para el control de la lepra en este país son:

- La mejora e insistencia en el diagnóstico y detección de casos nuevos, puesto que en los últimos 10 años se siguen diagnosticando de 1.500 a 2.000 casos nuevos al año. Según la definición china de eliminación, con prevalencias menores de 0,1/10.000, el 13,3 % de los distritos siguen luchando por alcanzar dicha eliminación. Además, en China, la proporción de discapacitados (grado II de la OMS) entre los casos de nuevo diagnóstico sigue siendo superior al 20 %; si incluimos las discapacidades grado I, esta proporción supera el 50 %, lo cual indica que el diagnóstico está lejos de ser precoz.
- El trabajo en prevención de discapacidades y rehabilitación. Actualmente hay más 120.000 casos con discapacidades secundarias a la lepra, de los cuales unos 70.000 casos presentan pies insensibles y necesitan calzado protector, 46.000 casos necesitan cuidados en sus ojos para salvar la visión, 35.000 con úlceras plantares, 15.000 casos con necesidad de cirugía preventiva o reconstructiva, 2.000 casos que necesitan prótesis ortopédicas y unas 1.500 prótesis que necesitan reparación.

Ante estas necesidades en el trabajo de PDD y rehabilitación, el Ministerio de Sanidad Chino y, en especial el Centro Nacional para el Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y Lepra de Nanjing, ha solicitado en diversas ocasiones ayuda a organismos internacionales que trabajan en esta enfermedad, entre los que está la Asociación Fontilles.

- Disminuir el estigma que acompaña a la lepra: la lepra destruye algunos nervios periféricos causando deformidades en manos, pies y cara, con las consecuentes discapacidades secundarias a esta enfermedad. Estas discapacidades llevan a muchos de estos enfermos a ser discriminados no sólo por la comunidad donde residen, sino también muchas veces por su propia familia. Es más, en ocasiones esta discriminación se extiende más allá del mismo enfermo y también se ven afectados los familiares más cercanos, de manera que pueda resultar complicado para estos enfermos y sus familias el conseguir empleo, educación, e incluso relaciones matrimoniales.

El personal sanitario dedicado a esta patología también se ve afectado por esta discriminación, de manera que el estatus social de éstos es mucho más bajo que el del resto de los sanitarios.

PROYECTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN Y PREVENCIÓN DE DISCAPACIDADES PARA ENFERMOS DE LEPPRA.

El primer estadio del Proyecto Nacional de Rehabilitación y Prevención de Discapacidades para Enfermos de Lepra empezó en 1990 y acabó en 1993. En él participaron 8 áreas piloto de la República Popular China y tras la evaluación final se comprobó que las discapacidades asociadas a la lepra se podían prevenir mediante el diagnóstico precoz, las medidas de auto-cuidado y el uso apropiado de corticoesteroides.

Durante el segundo estadio de dicho Proyecto (1995-1998), se pretendía llevar estos conceptos hasta el nivel de Atención Primaria de Salud, a través de los promotores básicos de salud. Durante este estadio se trabajó en 14 provincias, entre las que ya se encontraba la provincia de Jiangxi, donde trabajaría Fontilles en el siguiente estadio del Proyecto.

En 1999, The Leprosy Mission International, como asociación coordinadora del Proyecto solicita ayuda técnica y soporte económico a la Asociación Fontilles para el Tercer estadio del Proyecto de Rehabilitación y Prevención de Discapacidades. En este estadio se trabajaría en 12 provincias.

La Asociación Fontilles inicia así su colaboración con la provincia de Jiangxi, donde hemos estado trabajando en estas materias durante cinco años, desde el año 2000 al 2004.

FONTILLES EN JIANGXI

La provincia de Jiangxi, cuya capital es Nanchang, está situada en la parte centro-este de China. Su dimensión de 16.000 Km². Su población es de aproximadamente 42 millones de habitantes. Su relieve montañoso está entrelazado por grandes llanuras. Su actividad básica es la agricultura, principalmente el cultivo de arroz. La provincia está dividida en 92 distritos.

El número acumulado de casos en 1998, antes de iniciar nuestra colaboración con Jiangxi era de 17.560, de los cuales aproximadamente unos 7.800 estaban vivos. Un 35 % de estos pacientes presentaba discapacidad grado II de la OMS. La tasa de prevalencia de esta provincia en los últimos años es de alrededor de 0,025/10.000 habitantes, y la de incidencia es de 0,12/100.000.

Jiangxi había participado ya en el segundo estadio del proyecto por lo que los responsables del Programa estaban capacitados para coordinar las actividades previstas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los objetivos principales del Proyecto eran disminuir la tasa de discapacidades en casos nuevos de lepra y prevenir o controlar el desarrollo o evolución de las discapacidades y deformidades ya existentes en el momento del diagnóstico.

Para ello, se trabajó durante cinco años en ocho distritos diferentes, Shanghai, Anuyuan, Dayu, Pingxiang, Yichun, Nanchang, Suichuan y Jinxian, capacitando de manera especial para el trabajo en prevención de discapacidades y rehabilitación a unos 80 profesionales sanitarios, y más básicamente en el cuidado de discapacidades a más de 300 sanitarios. Además se supervisó la evolución de los pacientes seleccionados tras haber recibido la educación sanitaria necesaria para llevar a cabo las medidas de auto-cuidado.

El trabajo, la formación y el seguimiento de estas áreas piloto tenían como finalidad que desde allí se expandiese el trabajo en PDD y RH a los demás distritos de la provincia.

Al inicio del Programa se seleccionaron los siguientes casos con los que trabajaríamos durante el desarrollo del mismo, clasificándolos en diferentes ítems, según las necesidades de los mismos. Se evaluaron, mediante fichas previamente diseñadas para ello, el grado de discapacidad (sensibilidad, fuerza motora y alteraciones tróficas en manos, pies y cara) de cada uno de estos casos.

- Necesidad de formación en auto-cuidado de manos, pies y ojos: 702.
- Necesidad de calzado protector: 652.
- Tratamiento para úlceras complicadas: 154.
- Necesidad de prótesis ortopédicas: 32.
- Pacientes en riesgo de sufrir neuritis: 22.

Desde el primer momento se pretendió trabajar con pacientes a nivel ambulatorial, realizando incluso las supervisiones en sus domicilios con la finalidad de poder adecuar las técnicas de educación sanitaria a sus hábitos de vida y trabajo. Aproximadamente un 15 % de los pacientes seleccionados residían en leproserías.

Los pacientes seleccionados para auto-cuidado fueron formados en medidas básicas para cuidarse sus manos, pies y ojos, utilizando siempre aquellos materiales y utensilios disponibles en sus comunidades. Estas medidas sencillas deberían quedar incluidas en sus hábitos de cuidado diario.

Para los pacientes con pérdida de la sensibilidad protectora de la planta del pie se financió calzado protector, puesto que la situación económica de muchos de estos pacientes era tan pobre que ni siquiera les permitía satisfacer esta necesidad principal. Se buscó calzado cuyas características se acercasen a las óptimas para estos pacientes, con suela rígida que impidiese el daño desde fuera y con interior relativamente blando para mejorar el apoyo plantar. En algunos casos se tuvo que recurrir a la utilización de plantillas adicionales que se ajustasen a la morfología del pie y a la presencia de perforantes plantares.

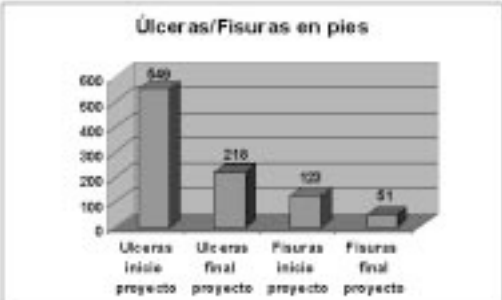
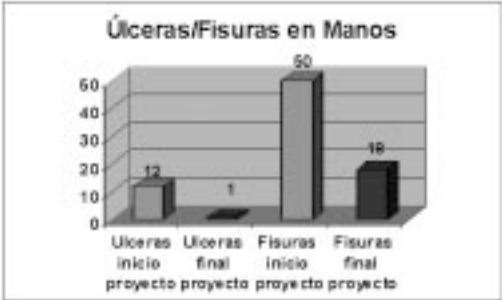
Algunos pacientes presentaban perforantes plantares o úlceras complicadas cuyo tratamiento requería algo más que las medidas de auto-cuidado. En tales casos se procedió a realizar limpieza quirúrgica de las mismas, junto con administración de tratamiento farmacológico adecuado.

En otros casos, ya con un deterioro físico muy avanzado, simplemente podíamos colaborar mediante prótesis ortopédicas, que sirvieron de gran ayuda a los pacientes, pues les permitió la deambulación independiente.

En cuanto a los pacientes en riesgo de sufrir neuritis, se capacitó a los sanitarios para que manejasen las dosis adecuadas de corticoides y la utilización de medios físicos para evitar que éstas se instaurasen.

RESULTADOS

Tras los cinco años de trabajo en la provincia de Jiangxi, los resultados obtenidos se resumen en los siguientes gráficos:



- Al final del proyecto, el 91,6 % de las úlceras y el 64 % de fisuras en manos habían curado.
- En pies, el 60,3 % de las úlceras plantares y el 58,5 % de las fisuras habían curado al final del proyecto.
- Al menos el 75 % de los pacientes que recibieron educación sanitaria realizan las actividades para el auto-cuidado de manera rutinaria.
- Fueron repartidos un total de 3.340 pares de calzado protector para enfermos con falta de sensibilidad en sus pies.
- De las 154 intervenciones de cirugía menor programadas, se realizaron 121, gran parte de ellas con éxito, sin necesidad de realizar las restantes, como se comprobó en visitas posteriores.
- En cuanto a las prótesis ortopédicas para pacientes amputados, sólo fue posible la adquisición 23 de las 32 programadas.
- De los 22 pacientes en riesgo de sufrir neuritis, ninguno de ellos empeoró a nivel neurológico hasta el momento de la evaluación final del proyecto.

CONCLUSIONES

Vistos los buenos resultados obtenidos, se recomienda incorporar en todo Programa de control de esta enfermedad las diferentes actividades de Prevención de Discapacidades y Rehabilitación Física, puesto que consisten en actividades sencillas, fáciles de poner en práctica, de bajo coste, que el paciente puede llevar a cabo sin necesidad muchas veces de depender de los demás, y que aportan importantes beneficios en la calidad de vida de estos pacientes.

La Asociación Fontilles, como miembro de ILEP, reconoce y agradece enormemente la labor que el Centro Nacional para el Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y Lepra y que el personal sanitario chino está haciendo para ayudar a estos enfermos discapacitados y muchas veces discriminados por el resto de la sociedad.



Medidas para el auto-cuidado.
Hidratación de pies.



Renovación de prótesis
ortopédicas.



Reinserción social de pacientes
de lepra.



Paciente perteneciente
al proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. SRINIVASAN, H: Prevention of Disabilities in patients with leprosy: a practical guide. TALMILEP. WHO, 1993.
2. LEHMAN L. F. et al: Avaliação Neurológica Simplificada. ALM International, Belo Horizonte, 1997.
3. XIANG-SHENG CHEN, WEN-ZHONG LI, CHENG JIANG, GAN-YUN YE: La Lepra en China: tendencias epidemiológicas entre 1993 y 1998. boletín de la OMS. Recopilación de artículos nº 5 (2001).
4. TLMI: An Evaluation Report on The National Leprosy Rehabilitation Project in the People's Republic of China. 1998.
5. [www. moh.gov.cn](http://www.moh.gov.cn)
6. CHINESE MINISTRY OF HEALTH. Tentative Document. Chinese National Leprosy Control Program (2005-2010).

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA SARCOIDOSIS

RAFAEL PILA PÉREZ,¹
RAFAEL PILA PELÁEZ,²
VÍCTOR HOLGUÍN PRIETO³
LUIS FELIPE ALZATE GIRALDO³
LISEL LÓPEZ PELÁEZ³

RESUMEN

Aunque las manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis, las agudas, pueden presentar remisiones, las crónicas pueden ser persistentes y ser motivo importante de consulta. En nuestra serie de 110 pacientes, 25 presentaron afección cutánea (22,52 %), de estos 20 tenían lesiones dérmicas específicas (18,2 %) y 5 (4,5 %) lesiones inespecíficas. Las lesiones específicas que predominaron fueron las erupciones maculopapulares y las placas y todas presentaron relaciones con estadios radiográficos de esta entidad, fundamentalmente en estadio I y II. La presencia de afectación clínica fue más representativa en forma de erupciones maculopapulares y en placas, al igual que la evolución crónica.

El estudio histopatológico, que según el órgano afectado ayudará al diagnóstico, y la piel por su accesibilidad y su especificidad con la demostración de granulomas sarcoideos, orienta a su confirmación y evita otros exámenes más agresivos y más costosos.

Palabras clave: Sarcoidosis, Afección. Cutánea.

Institución: Hospital "Manuel Ascunce Domenech", Camagüey, Cuba

¹ Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Instituto Superior de Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay" de Camagüey, Cuba.

² Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Instructor. Instituto Superior de Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay" de Camagüey, Cuba.

³ Interno de la Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM) en el Instituto Superior de Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay" de Camagüey, Cuba.

Correspondencia: Dr. Rafael Pila Pérez. General Gómez # 452. CP. 70100, Camagüey, Cuba.

SUMMARY

Although acute cutaneous manifestations of sarcoidosis may present recurrences, those chronic may persist and be important causes of patient remissions to health clinics and dermatologists. In our serie of 110 patients, 25 presented cutaneous affection (22,52 %), 20 out of them had specific skin lesions (18,2 %) and 5 (4,5 %) non specific lesions. The specific lesions that prevailed were maculopapular eruptions and plates, and all had relationships with radiographic studies of this entity, mainly in I and II stages.

The persistence of affections were more representative in maculopapular eruptions and disease, biopsy with the histopathology study which depends of the affected organ, will help to the diagnosis; and the skin due to its accessibility and specificity with the demonstration in sarcoid granulomas guides to its confirmation and prevent more aggressive and expensive exams.

KEY WORDS: Sarcoidosis. Affection. Cutaneous.

INTRODUCCIÓN

Las primeras descripciones de sarcoidosis por Besnier¹ en 1898 y Boeck² en 1899, que hacían referencia a la afectación cutánea de la enfermedad, fueron ampliadas en años sucesivos por Kreibich³, Schaumann⁴, y Jungling⁵, quienes aportaron nuevos aspectos clínicos de la misma, considerándosela en la actualidad como enfermedad de Vencer-Boeck-Schaumann⁶.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica que afecta principalmente a ganglios linfáticos, pulmones, piel, ojos, hígado, bazo y parótidas. Con menor frecuencia también puede afectar al sistema nervioso central, corazón, tracto respiratorio y hueso⁷.

El hallazgo característico de la enfermedad es la presencia de granulomas no caseificantes en los órganos afectados. Por el hecho de que un número significativo de casos son sintomáticos y por la dificultad diagnóstica de otros, en los que tal vez se efectúa un diagnóstico erróneo, es probable que la enfermedad sea más frecuente de lo que se ha descrito hasta el presente⁸.

Las manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis se presentan al inicio como signos de la enfermedad en el 10 % de los casos, pero en el curso de la misma se manifiesta, según algunos autores⁹, entre el 13 % y el 39 %; otros la reportan entre el 3 % y el 18 %¹⁰, y algunos investigadores la señalan en el 11 % de sus pacientes¹¹. La frecuencia puede variar, como hemos observado, según los estudios realizados en diferentes países y si los pacientes son atendidos por clínicos y dermatólogos.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer las manifestaciones dermatológicas de nuestra serie y señalar aspectos importantes de esta enfermedad en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y longitudinal sobre la sarcoidosis en los hospitales docentes "Manuel Ascunce Domenech" y "Amalia Simoni" de la ciudad de Camagüey, Cuba, en el período comprendido del 1.º de enero de 1978 al 1º de enero de 2004, ambos inclusive.

El diagnóstico se fundamentó en los criterios de Badrinas y Sisó,¹² mientras que las formas agudas y crónicas de la sarcoidosis se basaron en los estudios de James y Williams¹³.

Veinte casos correspondieron a las formas crónicas y cinco a las agudas. En este período se reportaron 110 casos, de los cuales 25 (22,52 %) presentaron manifestaciones cutáneas; de estos, 20 (18,2 %) tenían lesiones dérmicas específicas y que constituyeron el objetivo principal de esta investigación, y 5 (4,5 %) enfermos tenían lesiones inespecíficas representados todos por eritema nodoso (EN).

Los enfermos con manifestaciones dermatológicas, además de los estudios fundamentales de esta enfermedad, fueron estudiados por el Departamento de Dermatología, practicándose a todos los pacientes exámenes adicionales para descartar otras entidades de diagnóstico diferencial importante con la sarcoidosis. En este trabajo hemos relacionado las manifestaciones cutáneas con las manifestaciones endotorácicas, teniendo en cuenta los estudios radiológicos de la misma (Tabla 1). Al mismo tiempo, exponemos los tipos de lesiones cutáneas específicas en cuanto a su persistencia durante dos años y la cronicidad de las mismas cuando estas manifestaciones se presentan en tiempo superior al señalado anteriormente.

Tabla 1. Estadios Radiográficos del tórax

Estadio	Afectación
0	Normal
I	Adenopatía hiliar bilateral o linfadenopatía paratraqueal derecha
II	Adenopatía hiliar bilateral o linfadenopatía paratraqueal derecha con infiltrados pulmonares
III	Infiltrados pulmonares solamente
IV	Fibrosis Pulmonar

RESULTADOS

De los 20 pacientes que presentaron lesiones específicas, 13 eran mujeres (65 %) y 7 Hombres (35 %). Las edades límites fueron 25 años y 71 años y la distribución por edades fue bastante homogénea, pero con predominio en pacientes menores de 50 años.

La enfermedad fue más frecuente en los pacientes de piel blanca, en 12 casos (60 %), seguidos por el color de piel negra en 7 (35 %) y sólo 1 era mestizo

Tabla 2. Relación entre lesiones cutáneas y estadios radiográficos

	N.º (%)					
	N.º	Estadio	Estadio	Estadio	Estadio	Estadio
		0	I	II	III	IV
Maculopapular	8	1 (12.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	–
NS	3	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	–	–
Escaras	2	–	1 (50)	1 (50)	–	–
Placas	5	–	1 (20)	3 (60)	1 (20)	–
Lupus pernio	1	–	–	–	1 (100)	–
Lesión inusual	1	–	–	–	–	1 (100)

Fuente: Expedientes clínicos. NS = Nódulos subcutáneos.

(5 %). En la Tabla 2 se aprecia que la lesión cutánea que prevaleció fue la erupción maculopapular en 8 casos (40 %) y se encontró con mayor frecuencia en el estadio radiográfico I en 5 pacientes (62,5 %). Siguió en orden de frecuencia la lesión en placa en 5 oportunidades (25 %) con estadio radiológico II en 3 ocasiones (60 %). Los nódulos subcutáneos y las escaras se constataron en el 15 % y el 10 % respectivamente. En uno de nuestros casos se presentó una lesión dérmica no reportada, inusual en esta enfermedad (acné queloidea) que la nombramos como lesión inusual.

En la Tabla 3 observamos que 2 enfermos (20 %) con lesiones maculopapulares, presentaron persistencia de la lesión de piel 2 años después del diagnóstico, las escaras en un caso (50 %), seguida de la placa en 2 (40 %), el lupus pernio y la lesión inusual en el 100 % de los casos respectivamente.

Tabla 3. Persistencia de las lesiones cutáneas y cronicidad de la sarcoidosis (después de dos años de seguimiento)

	Nº (%)		
	N.º	Persistencia de la lesión cutánea	Cronicidad de la sarcoidosis
Maculopapular	8	2 (25)	3 (37.5)
NS	3	1 (33.3)	2 (66.6)
Escaras	2	1 (50)	1 (50)
Placas	5	2 (40)	3 (60)
Lupus pernio	1	1 (100)	1 (100)
Lesión inusual	1	1 (100)	1 (100)

Fuente: Expedientes clínicos.

La cronicidad de la enfermedad se constató de la siguiente forma: la erupción maculopapular en el 37,5 %, los nódulos subcutáneos en el 66 % y las placas en el 60 % respectivamente. El lupus pernio y la lesión inusual se presentaron por mucho mayor tiempo en el 100 % de estos pacientes.

DISCUSIÓN

La sarcoidosis fue identificada hace más de 100 años por dos dermatólogos trabajando independientemente; el Dr. Jonathan Hutchison en Inglaterra y el Dr. César Boeck en Noruega, por lo que recibió uno de los epónimos de esta entidad; enfermedad de Hutchison o Boeck¹⁴.

El término sarcoidosis describe las erupciones de la piel que son frecuentemente causadas por la enfermedad. Las lesiones de la piel se clasifican como específicas cuando el examen histológico presenta granulomas sarcoides típicos (Fig. 1); de éstas, las más representativas son el lupus pernio (LP), las placas infiltradas, las erupciones maculopapulares, los nódulos subcutáneos e infiltración de cicatrices viejas. La lesión no específica más relevante es el EN, y la asociación con adenopatía hiliar es conocida como síndrome de Löfgren, siendo esta la forma más expresiva de la sarcoidosis aguda¹⁵. Sin embargo, se pueden presentar diferentes tipos de lesiones cutáneas como ulceraciones, placas psoriasiformes, hipopigmentación, lesiones verrugosas, papulomatosas, ictiosiformes, foliculitis postular, etc¹⁶. Se ha señalado que en algunas oportunidades pueden asociarse varios tipos de lesiones cutáneas en el mismo enfermo¹¹. Las lesiones cutáneas se presentan entre el 10 % y el 100 % de los pacientes, según sea el internista o el dermatólogo quien observe el caso¹⁷. Bower¹⁸, señala que las manifestaciones cutáneas son el signo de inicio de la enfermedad en el 10 % de los casos, pero Paller y cols.⁹ afirman que durante el curso de la enfermedad las manifestaciones dermatológicas se pueden preciar entre el 13 % y el 39 % de los casos.

Las implicaciones cutáneas específicas oscilan del 9 % al 37 % según algunos autores¹⁹, y entre el 3 % y el 18 % según otros¹⁰; Mañá y cols.¹⁴ y Viskum y Vestbo¹¹, refieren un 11 % de estas lesiones en sus respectivas series; nosotros reportamos estas lesiones en el 18 % de nuestros enfermos. Las lesiones cutáneas específicas pueden ser las primeras manifestaciones del paciente, o el hallazgo primario de la enfermedad sistémica, como lo pudimos apreciar en algunos de nuestros casos. En 14 (70 %) las lesiones dérmicas específicas estaban presentes al inicio de la enfermedad, de estos 10 (50 %) tenían manifestaciones sistémicas, mientras 6 (30 %) presentaban lesiones específicas y desarrollaron afectación sistémica entre los cuatro y veintiséis meses posteriores; cuatro enfermos presentaron lesión cutánea granulomatosa entre los once meses y los diez años, después del diagnóstico inicial de la enfermedad. La erupción maculopapular (Fig. 2) puede localizarse en cualquier parte del cuerpo, aunque lo hagan con más frecuencia en la cara, alrededor de los ojos y surco nasogeniano; estas lesiones pequeñas, sobreelevadas, son de superficie lisa, translúcidas, rojas o parduscas y en-

tre 2 y 5 mm de diámetro; al comienzo, las lesiones papulosas pueden confundirse con verrugas planas o acné vulgar. Las pápulas pueden agruparse formando anillo, simulando una afección banal¹⁸. Estas lesiones en ocasiones están asociadas con las formas agudas, tales como adenopatías hiliares, uveítis aguda, adenopatías periféricas, etc., y desaparecen en un tiempo menor de dos años²⁰. En esta serie esta lesión estuvo presente en 8 casos (40 %) de 20 y el 62 % se presentaron en estudio radiológico I. Al igual que Mañá y cols.¹⁴ podemos afirmar que esta lesión dérmica es un signo de buen pronóstico, pues sólo 3 enfermos (37,5 %) evolucionaron a la forma crónica. Los nódulos subcutáneos (Fig. 3) son lesiones menos frecuentes, como se reporta en nuestro trabajo, donde sólo 3 pacientes (15 %) fueron encontrados. Mañá y cols.¹⁴ en una serie de 37 enfermos, sólo exponen 5 pacientes, mientras que Stahl y cols.¹⁹ no reportan ningún paciente en su trabajo de 87 casos con afección dermatológica. Los nódulos muestran predilección por las extremidades y el tronco, como lo pudimos apreciar en nuestro caso. En ellos, la translucidez no es característica, pero sí el color rojo o purpúreo. Los nódulos se originan en la dermis profunda y tejido subcutáneo con diámetros que oscilan de 0,5 a 2 cm. Aunque los nódulos profundos de la sarcoidosis son denominados con frecuencia sarcoide de Darier-Roussy, esta denominación es incorrecta. La sarcoide de Darier-Roussy es un término utilizado por los dermatólogos para describir afecciones inflamatorias inespecíficas que afectan al tejido inflamatorio subcutáneo¹⁷. Los nódulos pueden asociarse al EN y a adenopatías hiliares bilaterales¹⁵, y ocurren tardíamente en la enfermedad, junto a otras manifestaciones sistémicas, Kalb y cols.²¹ reportan que no tienen una significación de importancia. Nuestros casos se presentaron en una sola oportunidad en los estadios radiológicos 0, I, II de la enfermedad, mientras uno presentó persistencia de la lesión en piel alrededor de dos años y los otros dos llegaron a la cronicidad. Los nódulos profundos pueden confundirse con los de linfoma maligno¹⁷.

Las escaras crónicas (Fig. 4) son hallazgos característicos de esta enfermedad; vale la pena hacer una biopsia de cualquier lesión, por trivial que sea, en todo paciente sospechoso de esta enfermedad. Las cicatrices quirúrgicas son localizaciones predilectas de la sarcoidosis cutánea, al igual que traumas, tatuajes, acné e incluso cicatrices antiguas pueden sufrir reacción granulomatosa (Fig. 5). Estas lesiones son induradas de color rojo o púrpura; pueden presentarse después del EN o asociarse con lesiones pulmonares o afectación del mediastino, uveítis, adenopatías o parotiditis²². Nuestros dos enfermos presentaron imágenes radiográficas en estadio I y II; uno de ellos presentó persistencia de lesión de piel y el otro curso a la forma crónica; Stahl y cols.¹⁹ reportaron 18 de sus 19 pacientes con estas lesiones, mientras que Mañá y cols.¹⁵ exponen dos casos de sus 37 enfermos.

Las placas de sarcoidosis son siempre violáceas y translúcidas, de bordes mal definidos en su superficie; pueden manifestarse amplias telangiectasias, por lo que algunos autores^{17,18}, le llaman placas angiolutoides y pueden encontrarse en los labios, cara, nariz, pelo y en el cuello. Son lesiones profundas y de curso más crónico que las erupciones maculopapulares; pueden presentar forma anular especialmente en la frente¹⁶ (Fig. 6), con alopecia permanente del cráneo^{16,17}. Las



Una pieza esencial...

...en el tratamiento de las infecciones bacterianas cutáneas

Plasimine

Mupirocina 2%

15g / 30g



Plasimine Mupirocina Composición: Pomada 2% Cada gramo contiene: Mupirocina (DCI) 20 mg Excipientes: polietilenglicoles, c.s. Propiedades Mupirocina, principio activo de PLASIMINE Pomada, es un antibiótico de amplio espectro obtenido por fermentación a partir de *Pseudomonas fluorescens*, cuya estructura química y mecanismo de acción no están relacionados con los de otros antibacterianos. Inhibe "in vivo" la síntesis bacteriana de proteínas mediante ligazón específica y reversible a la isoleucil-tRNA sintetasa bacteriana. Este mecanismo de acción y su estructura probablemente favorecen la ausencia de resistencias cruzadas con otros antibióticos. Mupirocina, a concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) presenta acción bacteriostática, sin embargo, a concentraciones mayores (alcanzables con la administración tópica) es bactericida. Debe utilizarse exclusivamente por vía tópica. Aunque los estudios realizados revelan una buena penetración en el estrato córneo de la piel, la absorción sistémica del antibiótico tras su administración tópica es muy escasa. Mupirocina pomada es soluble en agua y no mancha la piel ni la ropa. Indicaciones PLASIMINE Pomada (Mupirocina) está indicada en el tratamiento tópico de infecciones cutáneas bacterianas primarias: impétigo, folliculitis y furunculosis. Actividad antibacteriana Mupirocina es activa "in vitro" frente a los microorganismos responsables de la mayoría de las infecciones cutáneas. Su acción es especialmente potente frente a Gram positivos pero las altas concentraciones alcanzadas en piel tras su administración tópica, permiten incluir también Gram negativos en su espectro. Entre los microorganismos sensibles se incluyen:

Aerobios Gram positivos: *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas productoras de Betalactamasas y cepas Meticilin resistentes), *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*. Aerobios Gram negativos: *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pasteurella multocida*. Posología y forma de administración Adultos y niños. Debe aplicarse una pequeña cantidad de pomada sobre la zona afectada hasta 3 veces al día durante 5-10 días, según sea la respuesta terapéutica. En caso necesario puede cubrirse la zona tratada con un vendaje oclusivo o de gasa. Los pacientes que no manifiestan una respuesta clínica, en el plazo de 3 a 5 días de tratamiento, deberán ser reevaluados. Contraindicaciones Hipersensibilidad a mupirocina o a otras pomadas que contengan polietilenglicol. Precauciones PLASIMINE Pomada contiene polietilenglicol, que se absorbe a través de heridas o piel alterada y se excreta por el riñón. Por este motivo, PLASIMINE Pomada debe utilizarse con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia renal moderada o severa. No debe utilizarse para administración intranasal ni oftálmica. Como ocurre con otras formulaciones tópicas, debe evitarse el contacto directo de la pomada con los ojos. No mezclar PLASIMINE Pomada con otras pomadas para uso tópico. Embarazo y lactancia: La administración de mupirocina a dosis elevadas en estudios de experimentación animal, no ha mostrado efectos teratógenos. Sin embargo, no existe suficiente evidencia de seguridad para recomendar su uso durante la gestación y la lactancia. Efectos secundarios En los ensayos clínicos realizados, se han descrito algunos efectos adversos menores, localizados en el área de aplicación, como escozor, quemazón, eritema, prurito y sequedad de la piel. Intoxicación y su tratamiento No se han descrito cuadros de intoxicación. En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono (91) 562.04.20. Presentaciones y conservación Tubo de 15 g de pomada al 2%. Tubo de 30 g de pomada al 2%. Conservar a temperatura ambiente (inferior a 25°C). La pomada restante al final del tratamiento debe desecharse. Precio y condiciones de dispensación Tubo de 15 g: PVP IVA 4%: 4,89€ M.R. Tubo de 30 g: PVP IVA 4%: 9,67€ M.R. Incluido en la Seguridad Social. Aportación normal. Licencia GSK. LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. Laboratorios Isdin, S.A. Av. Diagonal, 520 08006 Barcelona

 ISDIN

placas de la piel son usualmente persistentes y se asocian con formas crónicas de la enfermedad. En nuestros cinco enfermos pudimos apreciar lesiones endotorácicas, fundamentalmente en estadio II y en 3, y de ellos, 2 (40 %) presentaron lesión de piel de forma persistente, mientras que 3 (60 %) continuaron con formas crónicas de la enfermedad. Para Stahl y cols.¹⁹ fue la forma específica más común, ya que la reportaron en 25 de sus 89 pacientes; por otro lado, Mañá y cols.¹⁴ la señalaron en 14 (38 %) de sus 37 casos.

El LP es la lesión cutánea más característica de esta entidad, observándose con mayor frecuencia en mujeres negras y en pacientes con padecimiento de larga fecha de la enfermedad¹⁰; nuestro caso era una mujer negra, asociado a fibrosis pulmonar, como es reportado por otros autores¹⁸, y con afectación del tracto respiratorio superior, como es señalado por Neville y cols.²³ quienes reportan 17 casos con LP y 9 presentaron lesiones del tracto respiratorio superior; nuestra paciente presentó afectación laríngea con granulomas sarcoides de dicho órgano.

El LP es inodoro de color rojo púrpura o violáceo, indurado, que afecta nariz, mejillas, labios, oídos y frente¹⁷. El LP de los dedos produce dedos en forma de "salchichas" y se asocia siempre con formaciones quísticas de las falanges¹⁸. Cuando el LP afecta la punta de la nariz, la mucosa puede estar afectada, produciéndose un catarro purulento y síntomas de obstrucción nasal. El LP sigue siempre un curso crónico; nuestro caso continuó desde 1980 al año 2000 con lesión; Veien y cols.²⁴ reportaron 22 enfermos, los cuales mostraron actividad por más de dos años de seguimiento. Stahl y cols.¹⁹ en su serie reporta el 12,36 % de sus manifestaciones dérmicas como formas inusuales cutáneas de la afección; nosotros reportamos un solo paciente que se trataba de una mujer de 48 años, negra, que ingresó por uveítis posterior, estadio radiológico IV y con persistencia de lesión en región occipital que se trataba de un acné queiloideo (Fig. 7). La biopsia de la lesión informó como un granuloma sarcoideo típico y resolviendo con prednisona a razón de 1 mg/Kg de peso.

El EN ha sido reconocido como una entidad, desde la primera descripción de William en 1798; en 1866 Hebra añadió algunos caracteres; es un signo inespecífico de sarcoidosis. El EN con adenopatías hiliares, artralgias, fiebre y escalofríos es con frecuencia la manifestación inicial de la enfermedad, puede presentar adeopatía paratraqueal derecha con o sin infiltrados pulmonares, siendo conocida esta asociación como síndrome de Löfgren¹⁵. Cuando el EN se presenta, ésta se comporta como una afección autolimitada benigna. Esta manifestación ocurre con más frecuencia en mujeres entre los 20 y 35 años, siendo la incidencia mucho mayor en los países escandinavos y en España, donde se presenta en más de 40 % de los casos¹⁵, James y cols.²⁵ en una investigación realizada por todo el mundo, reportan un 17 % de frecuencia. Romer²⁶, la observó entre el 15 % y el 20 %, mientras que Vislum y Vestbo¹¹, la reportan en el 9 %. De los 110 casos estudiados por nosotros, 5 presentaron EN (4, 5), lo que representa una menor incidencia que la reportada en otros países; sin embargo, Sones e Israel²⁷ la reportan en un 3 % en Norteamérica. El EN es la manifestación extrapulmonar que ha tenido más atención en relación al pronóstico, el cual es bueno pues más del 80% de los casos resuelven espontánea-

mente en un tiempo de tres a seis semanas, aunque puede prolongarse durante seis o diez meses¹⁸. El EN es doloroso y desaparece espontáneamente, localizándose preferentemente en la región anterior de la tibia, y desaparece sin dejar cicatriz¹⁷. El EN se puede presentar en otras enfermedades como tuberculosis, colitis ulcerativa, fiebre reumática, reacciones medicamentosas, etc.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Juan Mañá por la bibliografía suministrada.

FIGURAS

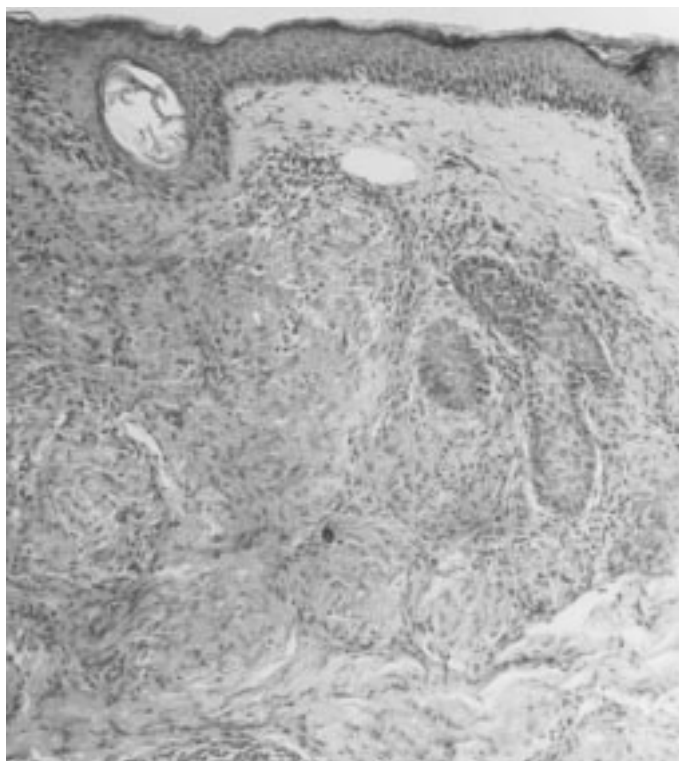


Fig. 1. Histopatología: fragmento de piel en el que se observa granulomas epitelioides característicos en el dermis superior, ausencia de necrosis (H y E x 100).



Fig. 2. Lesiones maculopapulares de límites bien definidos en la pierna izquierda.



Fig. 3. Pápulas y nódulos pequeños localizados en el antebrazo.

Fig. 4. Placa infiltrada donde se observan algunas lesiones en forma cicatrizal con máculas hiperpigmentadas y queloides.



Fig. 5. Placa de aspecto cicatrizal y queoide en la flexura del codo.



Fig. 6. Lesión circinada de centro deprimido en región fronto-temporal.

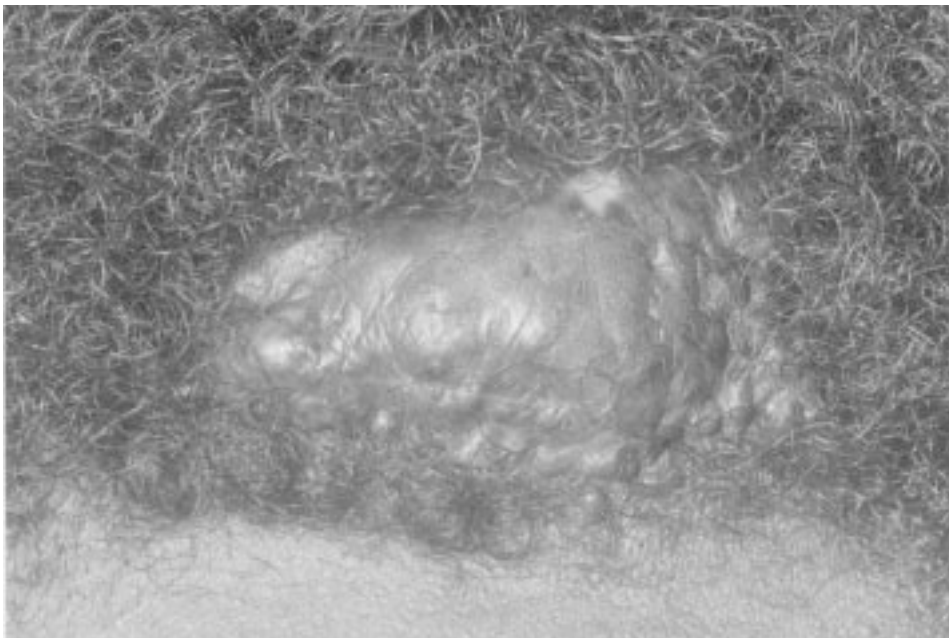


Fig. 7. Lesión en la región occipital que clínicamente se corresponde con acné queiloideo.

REFERENCIAS

1. BESNIER, E.: *Lupus pernio de la face*. Ann. Dermatol. Syph, 1898, 10: 333.
2. BOECK, C. J.: Cutan Dis, 1899; 17: 543.
3. KREIBICH, K.: *Über lupus pernio*. Arch. Dermatol. Syph, 1904; 71: 3.
4. SCHAUMANN, J.: *Estudes histopatologuiques et bacteriologiques sur les manifestations medullaires du lynphogranulome benign*. Ann. Dermatol. Syph, 1919 ; 7: 385.
5. JUNGLINIG, O.: *Osteitis tuberculosa multiplex cystica (Eine, eigenartige form der knocken tuberkulose)*. Fortschr Rontgenstr 1920; 27: 375.
6. COCA PAYERAS, A.; FERRER ROCA, O.; SEGURA, F.; SORIANO, E.: *Miopatía sarcoidea*. Rev. Clin. Esp. 1980; 159: 383-7.
7. MAÑÁ REY, J.: *Diagnóstico de la sarcoidosis*. JANO 1997; 53: 450-2.
8. CRISTAL, R. G.: *Sarcoidosis in Harrison´s Principles of Internal Medicine*. Braundwald, E.; Wilson, J.; Martin, J.; Fauci, A.; Kasper, D. (eds). MacGraw-Hill, 15th ed., Washington DC, 2001, págs. 1969-1974.
9. PALLER, A.; SUREK, C. H.; SILVA WALSH, I.; KRESPI, Y.; FREINKEL, R.: *Cutaneous sarcoidosis of the upper air way*. Arch. Dermatol. 1983; 119: 592-6.
10. SCADDING, J.; MITCHELL, D.: *Sarcoidosis of the skin*. In Scadding J, Mitchell D., eds. Sarcoidosis. London, England: Chapman and Hall Medical, 1985; 181-206.
11. VISKUM, K.; VESTBO, J.: *The prognosis of extra pulmonary sarcoidosis*. Sarcoidosis, 1994; 11: 73-5.
12. BADRINAS, F.; SISÓ, C.: *Metódicas diagnóstica: criterios válidos para el diagnóstico de sarcoidosis*. Barcelona. Ed. Doyma 1989; 323-334.
13. JAMES, D. G.; WILLIAMS, W. J.: *Multisystemic clinical features. Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. WB Saunders, Philadelphia, 1985; pp. 38-48.
14. MAÑÁ, J.; MARCOVAL, J.; GRAELLS, J.; SALAZAR, A.; PEYRI, J.; PUJOL, R.: *Cutaneous involvement in Sarcoidosis*. Arch. Dermatol. 1997; 133: 882-8.
15. MAÑÁ, J.; GÓMEZ VAQUERO, C.; MONTERO, A.: *Löfgren´s syndrome revisited: a study of 186 patients*. Am. J. Med. 1999; 107: 240-5.
16. KERDEL, F.; MOSCHELLA, S.: *Sarcoidosis: an update review*. J. Am. Acad. Dermatol. 1987; 123: 1531-4.
17. BRAVERMAN, I.: *Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas*. Cap X, Ed Torray, Barcelona, 1973, pp 278-287.
18. COGER, J.: *Pulmonay evaluation of patients with dermatological manifestations of sarcoidosis*. Int J Dermatol 1991; 20: 385-9.
19. STAHL, D.; VEIEN, N.; BRODTHAGEN, H.: *Cutaneous manifestations of sarcoidosis*. Proc. 8th International Conference of Sarcoidosis, Cardiff, 1978. Alpha Omega, Cardiff, 551-57.
20. RIZZATO, G.; FRAIOLI, P.; MONTEMURRO, L.: *Clinical features of extrapulmonary sarcoidosis*. Eur. Respir J., 1993; 6 (Suppl 17): 517.
21. KALB, R.; EPSTEINS, W.; GROSSMAN, M.: *Sarcoidosis with subcutaneous nodules*. Am. J. Med. 1988; 85: 731-6.

22. NEWMAN, L.; ROSE, C.; MAIR, L.: *Sarcoidosis*. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 1224-1234.
23. NEVILLE, E.; MILLS, R.; JASH, D.: *Sarcoidosis of the upper respiratory tract and its association with lupus pernio*. Thorax 1976; 31: 660-4.
24. VEIEN, N.; STAHL, D.; BRODTHAGEN, H. : *Cutaneous sarcoidosis in Caucasians*. J. Am. Acad. Dermatol. 1987; 16: 534-540.
25. JAMES, D.; NEVILLE, D.; SILTZBACH, L.: *A worldwid review of sarcoidosis*. Ann. NY Acad. Sci. 1976; 278: 321-334.
26. ROMER, F.: *Presentations of sarcoidosis and out-com of pulmonary changes*. Dan. Med. Bull. 1992; 29: 27-32.
27. SONES, M.; ISRAEL, H.: *Course and prognosis of sarcoidosis*. Amer. Rev. Resp. Dis., 1971; 84: 60-5.

NOTICIAS

XLVIII CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA PARA PERSONAL PARAMÉDICO

Durante los días 3 al 7 de octubre de 2005 se ha celebrado en el Sanatorio San Francisco de Borja, Fontilles, el XLVIII Curso Internacional de Leprología para Personal Paramédico, dirigido por el Dr. J. R. Gómez Echevarría. Han participado en él 25 cursillistas, DUEs, junto a Farmacéuticos, Antropólogos, Biólogos, Ortopedas, Auxiliares de Clínica y Misioneros provenientes de ONG's organizaciones de voluntarios, organizaciones religiosas que trabajan en países en vías de desarrollo.

Entre los cursillistas destacamos la presencia de 4 extranjeros, 3 de origen portugués, un boliviano, una brasileña . El resto de los cursillistas de diferentes lugares del Estado español y en su mayoría participan o tienen previsto participar en actividades sanitarias relacionadas con el mundo de la cooperación.

El profesorado contó con la colaboración de V. Buigues (oftalmólogo) y Dr. J. R. Gómez, Dra. B. Ratto (psiquiatra), Dr. P. Torres (farmacéutico analista), J. M. Rodríguez, C. Ferrer (técnico laboratorio), F. Moll (fisioterapeuta).

Durante el Curso se trataron tanto temas relacionados tanto con Lepra como 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 y a la Asociación Fontilles el respaldo para que el XLVIII 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.

Dr. José Ramón Gómez
Director Médico Lepra Sanatorio de Fontilles

XLII CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA PARA MÉDICOS 21 AL 25 DE NOVIEMBRE DE 2005

Del 21 al 25 de noviembre se ha desarrollado en el Sanatorio de Fontilles el 42 Curso Internacional de Leprología para Médicos en el que han participado 37 médicos.

El curso va orientado al personal que trabaja sobre el terreno, en países en que la lepra sigue siendo un problema importante de salud pública. El objetivo es que los participantes adquieran conocimientos prácticos sobre el control de la enfermedad y enfermedades dermatológicas tropicales que constituyen frecuente causa de asistencia a las consultas médicas de estos países.

Dentro del profesorado debemos destacar la presencia de la Dra. Rossilene Cruz (dermatóloga del Hospital Alfredo da Matta – Manaus – Brasil), Dr. Mariano Pérez Arroyo (profesor titular de la Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Elche. Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica. Clínica Vista hermosa. Instituto de Neurociencias), Dr. Benicio Sanz (diplomado en Medicina Tropical en Liverpool, director de la Unidad de Enfermedades de Transmisión Sexual de Barcelona), Dr. Jesús Cuevas Santos (Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de Guadalajara), Dr. Juan José Camarena (profesor titular Facultad de Valencia. Servicio de Microbiología) y el Dr. Diego Valverde (cirujano ortopédico Hospital Peset - 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, 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, Angola, Brasil, Bolivia, Italia, Taiwán) y la elevada participación de médicos españoles que guarda 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 Curso, al igual que el interés que todos los participantes mostraron en el mismo.

Dr. José Ramón Gómez Echevarría
Director Médico del Curso

VIII CURSOS DE RESIDENTES R-3

Del día 29 de septiembre al 2 de octubre de este año se ha celebrado en nuestro Sanatorio el VIII Curso para Residentes de Dermatología R-3 de toda España. Al mismo acudieron 35 participantes. El Curso, como los anteriores, ha sido organizado por Novartis. Durante el mismo se tuvo una especial atención a la Lepra tratándose diferentes temas tales como Manifestaciones Clínicas, Laboratorio, Diagnóstico, Diagnóstico Diferencial, Prevención y tratamiento, estos temas fueron impartidos por el personal sanitario del Centro.

Juntamente a la formación en esta actividad se trataron temas como actualización en la Psoriasis y un taller práctico de Micología. Para estas facetas se desplazaron profesores del Hospital General Universitario de Alicante, el Hospital General de Valencia y el Hospital de la Fe de Valencia.

Como todos los años anteriores la convivencia de estos residentes en el Sanatorio donde pudieron conocer el Centro y también a los enfermos ingresados, resultó muy agradable.

Agradecemos a Novartis su respaldo a este Evento.

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

ENCUENTRO CUBA – FONTILLES SEMINARIO INTERNACIONAL DE LEPROSA

Del 11 al 13 de octubre tuvo lugar en La Habana (Cuba) un Encuentro Internacional entre los profesionales que trabajan en el programa de Lepra de Cuba y personal sanitario de Fontilles (España).

En el Seminario participaron 51 cursillistas: 24 dermatólogos, 18 médicos epidemiólogos, 2 licenciados en Estadística, 2 microbiólogos, un médico de familia, un licenciado en Enfermería, un patólogo, un neumólogo y una licenciada en Informática.

En la docencia participaron 8 profesores que representaban 4 al personal del Programa de Lepra cubano y 4 a Fontilles.

En la reunión se trataron los siguientes temas:

“Situación epidemiológica mundial de la enfermedad” y “Situación epidemiológica de la Lepra en Cuba”. “Historia de la lepra en Cuba en los últimos 5 siglos”. “Importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad”. “Formas de presentación y espectro clínico de la lepra”. “Leprorreacciones”. “Manifestaciones Neurológicas”. “Prevención y rehabilitación de discapacidades”. “Diagnóstico bacteriológico”. “Inmunología”. “Estudio serológico”. “Diagnóstico diferencial”. “Prevención y tratamiento”.

También se trató intensamente otros temas como son la patología cutánea provocada por otras micobacterias y el tema Úlcera de Buruli en el que el personal sanitario está muy interesado, pues muchos de sus médicos trabajan actualmente en muchos países castigados por esta enfermedad.

Debemos agradecer al personal sanitario cubano que organizó el evento, a todos los participantes que mostraron durante el mismo su gran conocimiento en el control de esta enfermedad, el trato recibido y su hospitalidad que nos dieron en estas fechas.

SEMINARIO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA Y OTRAS MICOBACTERIAS.

Fontilles 3 y 4 de febrero de 2006

Fontilles desarrolla su actividad docente desde hace más de 50 años. Ante la gran cantidad de solicitudes que se reciben cada año para acudir a dichos cursos, y al diferente nivel de los asistentes, los responsables de los mismos, se han visto incentivados y animados en organizar un **SEMINARIO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA Y OTRAS MICOBACTERIAS**, en la línea que la Dra. Mary Fafutis, responsable del Departamento de Inmunología de la Universidad de Guadalajara (México) celebrado el mes de enero del pasado año 2004.

En esta edición se incluye el siguiente programa y con los siguientes ponentes de reconocido renombre internacional:

- Dra. Diana Lockwood, epidemióloga en el Instituto de Medicina Tropical de Londres.
- Dr. Patrick Brennan y John Spencer, del Departamento de Microbiología, Inmunología y Patología de la Universidad de Colorado (USA).
- Dr. John Stanford, del Departamento de Bacteriología de la Universidad de Londres.
- Dr. Félix Contreras, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital La Paz de Madrid.
- Dra. Mary Fafutis, responsable del Departamento de Inmunología del Centro Dermatológico de la Universidad de Guadalajara (México).
- Dr. Mariano Pérez Arroyo, neurofisiólogo de la Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante).
- Dr. Jesús Cuevas, Jefe de Servicio del Departamento de Anatomía Patológica de Guadalajara (España).

El programa incluirá temas como:

- Epidemiología molecular de la lepra y sus implicaciones.
- Progresos en el desarrollo de tests de diagnóstico rápido para la detección precoz de la lepra.
- Aspectos actuales en la inmunología de la lepra.
- Neurofisiología de la Enfermedad de Hansen.
- Actualización en el tratamiento y en las reacciones de la enfermedad de Hansen.
- Úlcera de Buruli, una enfermedad importante causada por una micobacteria ambiental.

El Seminario va dirigido a todos aquellos profesionales que en la actualidad se sientan atraídos por el estudio de las micobacterias de forma profunda y detallada.

Cabe señalar que el Dr. Félix Contreras ha sido una de las personalidades con las que Fontilles ha contado en todos sus cursos. Además le unen diferentes lazos con esta Institución, por lo que esta edición será nuestro homenaje a su persona y a su categoría profesional.

Los asistentes llegarán al Sanatorio de Fontilles el día 2 de febrero, hospedándose en el mismo durante los días de su celebración.

Contamos con el apoyo de todos para un resultado lo más positivo posible para el bien de todos los enfermos, familiares y la sociedad en general.

ÍNDICE DE REVISTAS

Bacteriología e Inmunología

Dres. Jadhav, R. S.; Kamble, R. R.; Shinde, V. S.; et al. – La PCR transcriptasa reversa para la detección del *Mycobacterium leprae* en frotis cutáneos de los pacientes de lepra. – «*Use of reverse transcription polymerase chain reaction for the detection of Mycobacterium leprae in the slit-skin smears of leprosy patients*». – Indian J Lepr, vol. 77, núm. 2 (2005), págs. 116-127.

Resumen:

Está ya muy comentado la importancia del índice bacteriológico (IB) para el pronóstico de los pacientes de lepra en tratamiento, ya que no proporciona una idea muy clara y evidente de la viabilidad de la bacteria en pacientes en tratamiento. En este trabajo hemos utilizado frotis cutáneos de pacientes de lepra para evaluar su utilidad para analizar la viabilidad del *M. leprae* mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR). Formaron parte del estudio 13 pacientes multibacilares (MB) (8 lepromatosos y 5 borderline lepromatosos) De ellos, 7 eran recidivas y 3 estaban en tratamiento (MB-MDT), 2 eran casos nuevos y 1 había completado su tratamiento. Se extrajo el RNA mediante el reactivo Trizol (Life Technologies, UK) de las muestras de frotis cutáneo de estos pacientes. La preparación RNA se utilizó para la PCR-RT con sondas *M. leprae* específico para el fragmento RNA ribosómico 16s. Las muestras de los casos nuevos, los 4 casos sospechosos de recidivas y 1 paciente en tratamiento presentaron resultados PCR-RT positivos. A 6 pacientes cuyos PCR no resultaron positivos se les había administrado MB-MDT desde 8-30 meses. La utilidad de esta técnica necesita ser validada por medio de la técnica de inoculación en almohadilla plantar, evaluando también la eficacia del tratamiento y la presencia de otras micobacterias en los frotis cutáneos.

Dres. Sharma, Pankaj; Mukherjee, Rama; Talwar, G. P.; et al. – *Efectos inmunoproliféricos del efecto de la vacuna contra la lepra Mw en convivientes de pacientes de lepra: ensayos clínicos con un seguimiento de hasta 8-10 años.* – «*Immuno-prophylactic effects of the anti-leprosy Mw vaccine in household contacts of leprosy patients: clinical trials with a follow up of 8-10 years*». – *Lepr. Rev.*, vol. 76, núm. 2 (2005), págs. 127-143.

Resumen:

Se informa de un ensayo contra la lepra inmunoproliférico y a doble ciego basado en *Mycobacterium w* (Mw) en un área endémica de Kanpur Dehat, Uttar Pradesh, India. De una población de 420.823 diseminados por 272 aldeas se cribaron 1.226 casos de lepra multibacilares (MB) y 3.757 paucibacilares (PB). Se cribaron un total de 29.420 convivientes (HHC) para detectar lepra activa o inactiva. Después de la exclusión de 1.622 contactos por cualquiera de los motivos de exclusión establecidos, un total de 24.000 HHC pudieron ser vacunados o recibir placebo de manera codificada (20.194 administraron dos dosis y 3.866 recibieron una sola). La vacuna contenía 1×10^9 bacilos inactivados (Mw) en medio salino para la primera dosis y mitad de la segunda dosis (p. ej. 5×10^8 bacilos para la segunda dosis) administrado a los 6 meses después de la primera. El placebo era una dosis de 1/8 de la dosis normal de toxoide tetánico. Tanto la vacuna como el placebo se administraron por sistema de doble ciego. Se controlaron los contactos durante tres estudios a los 3, 6 y 9 años después de la vacunación inicial para detectar casos post-vacunación (PVCs) y observaron cualquier efecto secundario causa de la vacunación. Se descifraron los códigos el 24 de enero de 2001, después del análisis de los datos, al completar el tercer y último seguimiento. Cuando recibieron la vacuna Mw los contactos, se reveló una eficacia protectora (PE) del 68,6 % al fin del primero, 54 % al final del segundo y 39,3 % al final del tercer período. Cuando acabó, contactos y pacientes recibieron la vacuna y la eficacia protectora fue del 68 %, 60 % y 28 % al final del primer, segundo y tercer seguimiento, respectivamente. Cuando los pacientes y no los contactos recibieron la vacuna, un PE de 42,9 % en el primero, 31 % en el segundo y 3 % en el tercero. Estos resultados sugieren que la vacunación de los contactos es la que consigue mayor efecto inmunoproliférico y los efectos de la vacuna son más evidentes en niños (comparado a adolescentes y adultos) que forman el grupo más receptivo. El efecto de la vacuna se mantiene 7-8 años después de los cuales hay que potenciar con una dosis de refuerzo.

Dres. Yushin, M. Yu; Dyachina, M. N.; Bochanosvsky, V. A.; et al. – *Detección de anticuerpos de M. leprae en la saliva de pacientes de lepra.* – «*Detection of antibodies to M. leprae in saliva of leprosy patients*». – *Klin Lab Diag*, núm. 1 (2005), págs. 52-54.

Resumen:

Se cribaron las muestras de saliva de 116 pacientes de lepra para la detección de anticuerpos mediante ELISA (con *M. leprae* cultivado *in vitro* como antígeno) para elaborar un test diagnóstico no invasivo para lepra. Los hallazgos con ELISA y la comparación "saliva-suero" de algunos pacientes reveló un nivel incrementado de anticuerpos tanto en suero como saliva en el 39,7 % de los casos y el emparejamiento de los resultados (positivos y negativos) se detectó en el 73,3 % de los pacientes. Se observó un incremento del nivel de anticuerpos específicos durante la intensificación de la enfermedad en el suero simultáneamente con su incremento en saliva. El diagnóstico no invasivo de la lepra es prometedor para exámenes de personas contactos y población de regiones endémicas, así como para la evaluación de la eficacia de la terapéutica farmacológica antileprosa.

Patología, Fisiopatología y Bioquímica

Dres. Couri, C. E.; Foss, N. T.; Dos Santos, C. S.; et al. – Hipercalcemia secundaria a la lepra. - «*Hypercalcemia secondary to leprosy*». – *Am. J. Med. Sci.* **328(6)** (2004) 357-359. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), pág. 47.

Resumen:

A pesar de la elevada prevalencia de la lepra en países no desarrollados, la hipercalcemia secundaria a la lepra es poco frecuente. Uno de los mecanismos más importantes y responsables de este desarreglo parece ser la elevada concentración de 1,25-dihidroxitamina D producida de forma extrarenal por el tejido granulomatoso. Nunca se ha analizado los niveles séricos de la proteína relacionado con la hormona paratiroide (PTHrP). En este trabajo se describe un caso de hipercalcemia en un paciente de lepra. Los niveles séricos de 1,25-dihidroxitamina D eran normales a pesar de los bajos niveles de 25-dihidroxitamina D y fallo renal agudo. También destacan los niveles séricos suprimidos de hormona paratiroide y PTHrP. En este caso, la PTHrP no parece desempeñar un papel en la patogénesis de la hipercalcemia. Nuestros datos indican que este desorden puede atribuirse, al menos en parte, a la producción anormal de calcitriol por el tejido granulomatoso. Se requieren más trabajos sobre la investigación, prevalencia y patogénesis de este tipo de hipercalcemia.

Dres. Khan, A.; Koranne, R. V.; Bajaj, P.; et al. – Correlación clínico-histopatológica de la piel y el nervio en la lepra. – «*Clinico-histopathological correlation of skin and nerve in leprosy*». – *J. Dermatol.* **31(8)** (2004) 632-636. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), pág. 49.

Resumen:

Se correlacionaron las características histopatológicas de las secciones de biopsia en pacientes clínicamente diagnosticados de lepra con las características histopatológicas de las muestras neurales obtenidas de los mismos pacientes. Se incluyeron en este estudio 50 pacientes no tratados que atendían el Departamento Ambulatorio del Departamento de Dermatología y Enfermedades de Transmisión Sexual de Smt. Sucheta Kriplani y Kalawati Saran Hospital Infantil de Nueva Delhi, India. Al correlacionar las características histológicas de la piel y sección tisular, los hallazgos concordantes se hallaron en 24 de los 50 pacientes (48 %), pero la discordancia entre las características histopatológicas de piel y nervio fueron de 26 e los 50 (52 %). De estos 26 casos, la histología neural se comparó con la histología cutánea y presentó características más hacia el extremo lepromatoso de la lepra en 17 (34 %) casos. Siete de los 50 pacientes (14 %) presentaron características histológicas de la lepra más hacia el extremo tuberculoide en las secciones neurales en comparación con las cutáneas. Un paciente LL clínicamente presentó características histopatológicas de lepra histoide en las secciones cutáneas y LL en las secciones neurales. Otro paciente demostró características de lepra TT en las secciones cutáneas, mientras que en las secciones neurales presentó signos no-específicos. Las características histológicas de las secciones de tejido cutáneo eran consistentes con el diagnóstico clínico en 33 de los 50 (66 %). Cuando se correlacionaron las características histológicas de las secciones neurales tisulares, se encontró concordancia en 30 de 50 casos (60 %). Al comparar características histológicas de piel y secciones de nervio con el diagnóstico clínico, la concordancia era todavía menor; 19 de 50 casos (38 %). Por lo tanto, las características histológicas de las secciones cutáneas correlacionaron mejor con el diagnóstico clínico que las de las secciones neurales. La importancia de la histología neural está en el hecho que presenta un mayor IB y una menor graduación histológica en algunos casos y si no se lleva al cabo de cierto tiempo puede resultar en un tratamiento inadecuado, resistencia farmacológica e incluso recidiva.

Dres. Kumaran, Muthu Sendhil; Dogra, Sunil; Kaur, Inderjeet; et al. – Liqueen escrofulosomo en un paciente con lepra lepromatosa posterior a inmunoterapia BCG. – «*Lichen scrofulosorum in a patient with lepromatous leprosy after BCG immunotherapy*». – *Lepr. Rev.*, vol. 76, núm. 2 (2005), págs. 170-174.

Resumen:

El liquen escrofuloso es una presentación extraña de tuberculoide observado en niños y adolescentes. Las lesiones cutáneas son erupciones papulares típicas y asomáticas, asociadas a una fuerte reacción Mantoux, tuberculosis de nódulos linfáticos y/u otros órganos o después de vacunación BCG. Descubrimos un caso poco frecuente de liquen escrofuloso posterior a inmunoterapia BCG en un paciente con lepra lepromatosa.

Dr. Mukhopadhyay, A. K. – Lesiones tipo molluscum contagiosa en lepra lepromatosa. – «*Molluscum contagiosum-like lesions in lepromatous leprosy*». – Indian J Lepr, vol. 77, núm. 2 (2005), págs. 156-161.

Resumen:

Se presenta un varón de 32 años con lesiones papilo-nodulares múltiples y asintomáticas algunas ubicadas simulando las características clínicas del *molluscum contagiosum*. Al examinarlo clínicamente se observó que el paciente padecía lepra lepromatosa. El frotis cutáneo presentó un IB de 6+ y el examen histopatológico de la lesión nodular presentó características de lepra lepromatosa. Al paciente se le administró MDT-MB presentando en los primeros meses una mejoría considerable.

Dres. Rao, Raghavendra; Shenoj, S. D.; Rao, S. N. – Coexistencia de lepra lepromatosa y miastenia gravis. – «*Co-existence of lepromatous leprosy and myasthenia gravis*». – Indian J Lepr, vol. 77, núm. 2 (2005), págs. 148-151.

Resumen:

Es un hecho demostrado que los pacientes de lepra presentan distintos autoanticuerpos. Sin embargo, la asociación con enfermedades autoinmunes está poco documentada. Aquí se informa de una asociación de dicho tipo de la lepra lepromatosa con miastenia gravis.

Dres. Satapathy, Jasmita; Kar Bikash, Ranjan; Job, CK. – Presencia de *Mycobacterium leprae* en células epidérmicas cutáneas de pacientes lepromatosos y su significado. – «*Presence o Mycobacterium leprae in epidermal cells of lepromatous skin and its significance*». – Indian J Dermatol Venereol Leprol, vol. 71, núm. 4 (2005), págs. 267-269.

Resumen:

Un varón de 49 años con lepra lepromatosa tratado con monoterapia dapsona durante 12 años (1967-1979) se presentó en el hospital durante 2003 con una recidiva. El frotis cutáneo reveló un índice bacteriológico de 4+. Las biopsias antes y después del tratamiento revelaron características de lepra lepromatosa. Ambas biopsias presentaron globos de bacilos en células epidérmicas demostrando claramente que la diseminación de *M. leprae* se puede presentar incluso a través de la piel intacta. La presencia de globos en la epidermis es un indicador de que la piel es una ruta potencial de transmisión de la enfermedad.

Dres. Van Brakel, W. H.; Nicholls, P. G.; Das, L.; et al. - Estudio de cohortes INFIR: investigación sobre la predicción, detección y patogénesis de la neuropatía y reacciones en lepra. Métodos y resultados de base de un cohorte de pacientes de lepra multibacilares en el norte de la India. – «*The INFIR cohort study: investigating prediction, detection and patogénesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in North India*». – *Lepr. Rev.*, vol. 76, núm. 1 (2005), págs. 14-34.

Resumen:

El objetivo de este estudio es hallar factores predictivos, determinar los métodos más sensibles para detectar la neuropatía periférica, estudio de la patogénesis de la neuropatía y las reacciones y crear un banco de muestras, apoyado por una documentación clínica detallada. Se siguió un estudio multi-céntrico sobre un cohorte de 303 multibacilares en el Norte de la India durante 2 años. Todos los nuevos pacientes MB admitidos requerían un tratamiento completo de MDT, que resultaron frotis positivos y/o presentaron 6 o más lesiones cutáneas y/o 2 o más troncos nerviosos comprometidos. Se efectuaron historias clínicas, exámenes físicos y neurológicos. Se evaluó la función neural en cada visita mediante la determinación de la conducción neural, detección de umbrales frío/caliente, vibrometría, dinamometría, monofilamentos y evaluación de los músculos voluntarios. Como los dos últimos son muy utilizados en las clínicas, de lepra se consideran el “estándar de oro” para determinar el deterioro sensitivo y motor. Otros episodios destacables son reacciones de tipo 1 y 2 y las neuritis. Se tomaron biopsias cutáneas a todos los individuos al entrar en el estudio y registrarse, se repitió en el momento de sobrevenir otro episodio, junto a una biopsia neural. Se examinaron con una gran variedad de técnicas inmunológicas. Se obtuvieron muestras de sangre a intervalos de cada 4 semanas. En el momento del diagnóstico, 115 pacientes presentaron un episodio de evolución reciente. Muchos presentaron lesiones sobre un tronco nervioso principal, asociado a un incremento

significativo de deterioro sensorial o motor. La proporción ajustada para el deterioro motor fue: facial 4,5 (1,3 – 16) y cubital 3,5 (1,0 – 8,5); para deterioro sensitivo fueron: cubital 2,9 (1,3 – 6,5), mediano 3.6 (1.1 – 12) y tibial posterior 4,0 (1,8-8,7). Se encontró engrosamiento neural en el 94 % de los pacientes, mientras que sólo el 24 % y el 3 % presentaron parestesia y deterioro neural con la palpación, respectivamente. Éstos incrementaron el riesgo de infección sólo de forma marginal. Siete individuos presentaron reflejos anormales en el tendón. En todos los casos, excepto uno, estos deterioros se acompañaban de 2 o más test de función neural y por tanto esto parece indicar más gravedad neuropática. En el diagnóstico, el 38 % del cohorte de nuevos pacientes MB recién diagnosticados presentaron reacciones recientes o nuevas, o deficiencia neural en el momento de iniciar el estudio. El principal factor de riesgo para desarrollar neuropatías en este análisis es la presencia de lesiones cutáneas sobre los troncos neurales. Incrementaron el riesgo de deterioro sensitivo o motor en el nervio afectado por 3-4 veces. Para algunos nervios, los signos reaccionales de las lesiones incrementaba todavía más este riesgo (6-8 veces) en comparación con el que no presentó lesiones. Hay que controlar a los pacientes con lesiones cutáneas sobre troncos neurales periféricos por su probabilidad de desarrollar deterioro sensitivo o motor.

Lepra experimental

Dr. Kai, M. – Resistencia a la diaminodifenilsulfona de *Mycobacterium leprae* por mutaciones en el gen dihidropteroato sintetasa. – «*Diaminodiphenylsulfone resistance of Mycobacterium leprae due to mutations in the dihydropteroate synthase gene*». – *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi* **73(3)** (2004) 221-226. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), pág. 67.

Resumen:

La relación entre la resistencia a la diaminodifenilsulfona (dapsona) y mutaciones puntuales del gen de la dihidropteroato sintetasa (DHPS) se analizó mediante *M. leprae* resistente obtenido de pacientes de lepra japoneses. Se halló una mutación en los aminoácidos residuales 53 ó 55 de la DHPS. Estos hallazgos sugieren que dos mutaciones específicas en el gen DHPS están comprometidas en la resistencia a la dapsona en *M. leprae*.

Dr. Maeda, S. – *Mycobacterium leprae* multi-resistente de pacientes con lepra. – «Multi-drug resistant *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy». – *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi*. **73(3)** (2004) 227-233. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), págs. 67-68.

Resumen:

Las secuencias DNA de *Mycobacterium leprae* en ciertas regiones de los genes *gyrA*, *rpoB* y *folP* son responsables de la resistencia frente a las nuevas quinolonas, rifampicina y dapsona, respectivamente. Entre 88 cepas de *M. leprae* procedentes de pacientes de lepra en Japón, Haití, Indonesia, Pakistán y Filipinas, once cepas presentaron cambios mutacionales en 2 genes (resistencia a 2 medicamentos) y 2 cepas (Shinsei-1 y Zensho-4) revelaron mutaciones en 3 genes (resistencia a los 3 medicamentos). Estos hallazgos sugieren un fenómeno emergente de *M. leprae* multi-resistente.

Dres. Parkash, O.; Singh, H. B.; Rai, S.; et al. – Detección de DNA *Mycobacterium leprae* para la proteína 36kDa en la orina de pacientes de lepra: informe preliminar. – «Detection of *Mycobacterium leprae* DNA for 36kDa protein in urine from leprosy patients: a preliminary report». – *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. **46(5)** (2004) 275-277. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), pág. 68.

Resumen:

Se ha intentado hallar DNA *Mycobacterium leprae* de la proteína 35kDa en orina mediante una técnica PCR *M. leprae* específica. Se incluyen en el estudio un número limitado de 16 pacientes (de los cuales 11 eran de lepra lepromatosa y 5 lepra tuberculoide) y 8 eran contactos sanos. La cantidad de muestras de orina positivas por PCR eran 36,4% (4/11) en lepra lepromatosa y 40 % (2/5) en pacientes tuberculoides. Ninguna muestra de los contactos sanos resultó positiva. Creemos que estos resultados detectan, por primera vez, la presencia de DNA *M. leprae* en la orina de los pacientes de lepra. Otro hallazgo importante es que entre los pacientes tratados 66,6% (4/6) eran positivos mientras que sólo 20 % entre los no tratados (2/10). De estos datos se deduce que el tratamiento mejoraría los resultados PCR con muestras de orina. Por tanto, el planteamiento puede ser útil para controlar la respuesta al tratamiento de los pacientes de manera individualizada, aunque requiere más evaluación con mayor número de pacientes.

Clínica y Diagnóstico

Dres. Bianconcini Trindade, M.^a Ángela; Penteadó Manini, Marli Izabel; Masetti, José Homero; et al. – Lepra y co-infección HIV en cinco pacientes. – «*Leprosy and HIV co-infection in five patients*». – Lepr. Rev., vol. 76, núm. 2 (2005), págs. 162-166.

Resumen:

En un estudio retrospectivo se informó de cinco pacientes que podían padecer la co-infección *Mycobacterium leprae*/HIV y fueron tratados para su infección HIV con HAART. En cuatro pacientes esta circunstancia puso de manifiesto la lepra e indujo leprorreacciones de tipo 1. Se volvieron a evaluar dos pacientes que resultaron lepromina negativos después de un año de tratamiento antiretroviral y que al final viraron a positivos.

Dres. Brandsma, J. W.; Yoder, L.; MacDonald, M. – Lepra por inoculación en traumatismo de rodilla. – «*Leprosy acquired by inoculation from knee injury*». – Lepr. Rev., vol. 76, núm. 2 (2005), págs. 175-179.

Resumen:

Se revisa un caso de presentación de lepra clínica en una mujer caucasiana de un país no endémico, que contrajo la enfermedad mientras vivía en un país endémico. En la consiguiente presentación y discusión, se repasaron algunos factores relevantes y se debatirá su papel en la transmisión, susceptibilidad y desarrollo clínico de la enfermedad.

Dr. Degtyaryov, O. V. – Diagnóstico serológico de pacientes de lepra en fase de regresión clínica. – «*Serological diagnosis in patients with lepra at the stage of clinical regression*». – Vestn Dermatol Venerol, núm. 5 (2005), págs. 23-29.

Resumen:

Se incluyeron en el estudio a 240 pacientes hospitalizados en el Instituto de Investigación para estudios de Lepra de Astrakhan. Todos presentaron lepra lepromatosa (LL) o lepromatosa borderline (BL). Se detectó que la respuesta humoral tanto al antígeno DiS-BSA, *M. leprae* natural, y antígeno de *M. avium* y *M. lufu* con reactividad cruzada se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad y sus complicaciones. El uso de este complejo antigénico para determinar los títulos

de antígenos en pacientes bacteriológicamente negativos en fase de regresión clínica permite identificar individuos seropositivos en riesgo de activación y exacerbación del proceso patológico en caso de tratamiento farmacológico inadecuado.

Dres. Farshchian, M.; Kheiankish, A. – Estudio clínico-patológico de 12 casos de pacientes con lepra admitidos en el Hospital Sina, Hamadan, Irán, desde 1991 a 2000. – «*Clinico-pathological study of 12 cases of patients with leprosy admitted to Sina Hospital, Hamadan, Iran, from 1991 to 2000*». – *Int. J. Dermatol.* **43(12)** (2004) 906-910. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), págs. 47-48.

Resumen:

ANTECEDENTES: La lepra es una condición discapacitante y crónica. Todavía no se conocen algunos aspectos clínicos e inmunológicos de la enfermedad.

OBJETIVO: El estudio clínico-patológico y hallazgos de laboratorio de pacientes con lepra admitidos en el Hospital Sina, Hamadan, Irán, desde 1991 a 2000.

MÉTODOS Y PACIENTES: Este es un estudio de carácter retrospectivo. El estudio comprendía a todos los pacientes diagnosticados de lepra. Este diagnóstico es clínico y confirmado por patología (biopsia cutánea) y técnicas de laboratorio (frotis periféricos).

RESULTADOS: En este estudio, la enfermedad es más prevalente en varones que en hembras, con una edad media de 48.5 ± 16.2 años. La mayoría de los pacientes eran mayores de 40 años. De los 12 casos, seis pacientes eran urbanos y seis rurales. Seis casos vivieron en la provincia de Hamadan y dos emigraron a la provincia de Hamadan (uno de ellos de Afganistán y el otro del Kurdistán). Se confirma el diagnóstico clínico por la patología en 11 casos, pero en un caso el diagnóstico clínico no concordaba con la patología. En cuatro casos, el diagnóstico clínico no se correlacionaba con el frotis. Se admitieron ocho casos una sola vez. Cuatro casos presentaron historiales de recurrencia y readmisión (dos pacientes una recurrencia y los otros dos pacientes, dos recurrencias). No había diferencias significativas entre la primera presentación y la recurrencia. Desde el punto de vista de las complicaciones y discapacidades, la discapacidad de las extremidades era más común que la discapacidad ocular. El incremento grave de las complicaciones se detectó en pacientes con un diagnóstico tardío y un tratamiento incompleto.

CONCLUSIÓN: Este estudio reveló que se necesita un diagnóstico rápido y correcto y el tratamiento completo era necesario para la prevención de las complicaciones y discapacidades de pacientes con lepra. También la exactitud de la patología (biopsia cutánea) en el diagnóstico es superior al frotis periférico. Se recomienda una biopsia cutánea para confirmar todos los casos de lepra. En ausencia de patología, los pacientes deberían ser considerados como multibacilares y tratados como tales.

Dres. Faye, O.; N'Diaye, H. T.; Keita, S.; et al. – Elevada prevalencia de manchas hipocrómicas no-lepra entre niños de una zona rural de Malí, África Oeste. – «*High prevalence of non-leprotic hypochromic patches among children in a rural area of Mali, West Africa*». – *Lepr. Rev.*, vol. 76, núm. 2 (2005), págs. 144-146.

Resumen:

La identificación de una o varias manchas hipocrómicas (HP) sobre la piel es un factor clave en el diagnóstico de la lepra en personas de color. Sin embargo, se presentaron manchas HP que no son la lepra. Se llevó a cabo un estudio para determinar la prevalencia y causa de HP entre niños de un área rural de Mali en noviembre de 2001. Se cribaron en dos aldeas a todos los niños menores de 15 años por dos dermatólogos. De entre los 1.729 niños cribados, en 71 se identificaron manchas HP con una prevalencia de 4,1 %. La causa más frecuente de HP era tinea versicolor presente en el 39,4 % de los niños con HP, seguido por la pitiriasis alba en el 31 %, nevus acrómicus en 24 % y vitíligo en el 5,6 %. No se detectó ningún caso de lepra. Nuestro estudio revela varias preguntas con consecuencias prácticas para la detección de los casos de lepra: la elevada prevalencia de la HP no-lepra comparada con la lepra, la fiabilidad del diagnóstico clínico de lepra y el papel del personal sanitario en la detección de casos de lepra. La prioridad aparente es ayudar a los que están comprometidos en la detección y diagnóstico diferenciado de los casos verdaderos de otros desórdenes hipocrómicos.

Dres. Jena, S.; Swain, J. P.; Mishra, S. – Estudio del nódulo histoide por FNAC: instrumento para el diagnóstico precoz. – «*FNAC study of histoid nodule: an early tool for diagnosis*». – *Indian J Lepr*, vol. 77, núm. 2 (2005), págs. 135-139.

Resumen:

La lepra histoide, una variedad de la lepra lepromatosa, se origina por alteraciones en el nódulo de crecimiento del *Mycobacterium leprae*, posiblemente por pérdida de su inmunidad en áreas localizadas. La distinción es por la morfología celular al demostrar la distribución en especial de los histiocitos de forma fusiforme y en multicepa. La citodiagnos por aspiración con aguja fina es por tanto un instrumento de tipo precoz para reconocer la variedad histoide, diferenciándolo del nódulo LL convencional, ya que es un procedimiento simple y menos traumático.

Dr. Kumar, Sudhir. – Síndrome Guillain-Barre en pacientes de lepra. – «*Guillain-Barre syndrome in leprosy patients*». – *Indian J Lepr*, vol. 77, núm. 2 (2005), págs. 162-168.

Resumen:

La lepra afecta frecuentemente los nervios periféricos y craneales. Este compromiso frecuentemente se manifiesta con neuropatía periférica, como resultado directo de la invasión de los nervios por el bacilo. La neuropatía mediada-inmunológicamente se presenta en lepra como parte de las leproreacciones. Aquí describimos dos casos de síndrome Guillain-Barre que se presentan en pacientes con lepra sin evidencia clara de leproreacción.

Terapéutica

Dres. Prasad, P. V. S.; Babu A.; Kaviarasan, PK.; et al. – Terapia MDT-MB en la lepra paucibacilar: Evaluación clinicopatológica. – «*MDT-MB therapy in paucibacillary leprosy: A clinicopathological assessment*». – Indian J Dermatol Venereol Leprol, vol. 71, núm. 4 (2005), págs. 242-245.

Resumen:

ANTECEDENTES: La Organización Mundial de la Salud recomienda las pautas farmacológicas para la lepra paucibacilar (PB) y multibacilar (MB), que difieren en su duración y composición. Resulta esencial por tanto, la clasificación de la enfermedad. Para superar las dificultades diagnósticas, se recomienda la administración de multiterapia uniforme (U-MDT).

PROPÓSITO: Evaluar el beneficio de añadir clofazimina a los regímenes paucibacilares de los pacientes de lepra: evaluando su resolución clínica e histológica.

MÉTODOS: Se incluyeron 44 pacientes paucibacilares en el estudio. A 22 pacientes se les administró MDT-PB y a los restantes MDT-MB durante 6 meses. Se tomaron biopsias cutáneas antes y después del tratamiento. Se evaluaron clínica e histológicamente a los pacientes de acuerdo con los criterios estándar. Se analizaron los resultados con el test de Fisher y V de Crammers.

RESULTADOS: Se observó mejoría clínica en el 90,9 % del grupo MB comparado con el 27,3 % del grupo PB. Se detectó regresión de la inflamación neural en el 70 % del grupo MB y en 37,5 % del grupo PB, mientras que la resolución histológica fue del 72,8 % y 54,5 % respectivamente.

CONCLUSIONES: El añadir la clofazimina ayuda a resolver las lesiones de lepra tanto clínica como histológicamente, justificando el concepto de MDT-U para todos los pacientes.

Dres. Reid, S. E.; Reid, C. A.; Vermund, S. H. – La terapia antiretroviral en África sub-sahariana: lecciones de tuberculosis y lepra. – «*Antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: adherent lessons from tuberculosis and leprosy*». – *Int. J. STD AIDS*. **15(11)** (2004) 713-716. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), pág. 43.

Resumen:

La disminución de los costes de la medicación y los incrementos en los donantes internacionales conllevan una mayor disponibilidad en los programas de tratamiento antiretroviral para personas afectadas del virus de la inmunodeficiencia humana en áreas de África sub-sahariana. Conseguir una adherencia adecuada al tratamiento antiretroviral es uno de los principales desafíos para una correcta implantación en África, donde viven el 70 % de las personas infectadas. La tuberculosis y la lepra son dos importantes enfermedades a nivel global cuyos programas de control pueden proporcionar importantes recomendaciones para desarrollar estrategias para la adherencia de antiretrovirales. Este trabajo examina los distintos planteamientos utilizados en el control de la lepra y la tuberculosis que pueden contribuir a una adherencia antiretroviral en zonas con los recursos limitados.

Dres. Showkath Ali, M. K.; Thorat, D. M.; Subramanian, M.; et al. – Estudio sobre la tendencia de las recaídas en la lepra y factores que los influenciaron. – «*A study on trend of relapse in leprosy and factors influencing relapse*». – *Indian J Lepr*, vol. 77, núm. 2 (2005), págs. 105-115.

Resumen:

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de la información obtenida de una zona operativa rural del Instituto Central para la Enseñanza e Investigación de la Lepra, Chengalpattu, Tamil Nadu, para determinar la magnitud de las recaídas después de la MDT y su significado con estas variables. El estudio incluye a 3.248 pacientes de lepra que han completado satisfactoriamente el tratamiento durante 1987-2003 de los cuales 2.892 eran PB y 356 MB. Se detectan un total de 58 casos de recaídas que proporcionaron un índice acumulativo de recaídas de 1,78 % durante el período de 16 años de seguimiento y los índices para PB y MB eran 1,9 % y 0,84 %, respectivamente. Con respecto de los casos PB, el 68 % de las recaídas tienen lugar durante los 3 primeros años de la RFT. El índice de recaídas persona/año se correlacionaba con el número de lesiones cutáneas ($p < 0,0002$) y compromiso neural ($p < 0,0002$). El índice de recaídas persona/año no difiere significativamente entre lepra PB y MB, varón o hembra y casos de infantiles y adultos. Los datos sobre recaídas RFT revelan que la introducción de la pauta terapéutica MB-MDT para lepra PB ha resultado en la reducción de las reci-

divas entre casos PB después de 1998. El índice de recidivas con referencias al período de tiempo después de la RFT revela que las recidivas disminuyen con el paso del tiempo de RFT. El riesgo de recidiva es muy bajo tanto en lepra PB como en MB. La mayoría de recidivas tiene lugar en los primeros 3 años después de la RFT. El número de lesiones cutáneas y compromiso neural son los principales factores de riesgo para recidivas.

Dres. Vaquero, N. L.; Soto, I. – Tratamiento de los estados reaccionales de la lepra. – *Rev arg dermatol*, vol. 86, núm. 2 (2005), págs. 92-100.

Resumen:

Los estados reaccionales de la lepra son episodios agudos que se producen en el transcurso de la evolución crónica de la enfermedad, como resultado de la activación brusca de la inmunidad celular (reacción tipo 1), o de una inapropiada estimulación de la inmunidad humoral (reacción tipo 2).

Su tratamiento integral comprende, además de la terapia medicamentosa, medidas fisioterapéuticas adecuadas para evitar futuras secuelas discapacitantes: técnicas sencillas de inmovilización con férulas, ejercicios terapéuticos, parafinoterapia, electroestimulación.

En la reacción tipo 1, muy frecuentemente acompañada de neuritis aguda, es de elección la corticoterapia junto al manejo del daño neural.

En las reacciones tipo 2, que comprenden una amplia gama de manifestaciones clínicas de distinta severidad tanto en piel como en otros órganos y sistemas, las drogas más eficaces siguen siendo la talidomida, los corticoides y la clofazimina.

Recientes publicaciones proponen la utilización de otras drogas como la pentoxifilina, zafirlukaste y tenidap, con escasa experiencia todavía en lepra.

En los episodios reaccionales crónicos de ambos tipos, y con el objetivo de disminuir la dosis y dependencia a los corticoides, utilizamos habitualmente la clofazimina. En caso de falta de respuesta se recomiendan los inmunosupresores azatioprina y ciclosporina, con resultados variables.

Cirugía, Fisioterapia y Rehabilitación Física

Dres. Buxton, M.; Hanney, S.; Jones, T. – Cálculo del coste para las sociedades del impacto de la investigación sanitaria: una revisión crítica. – «*Estimating the economic value to societies of the impact of health research: a critical review*». – *Bull. World Health Org.* **82(10)** (2004) 733-739. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), pág. 77.

Resumen:

Calcular el valor económico para las sociedades dedicadas a la investigación sanitaria es complejo, pero un paso esencial para establecer y justificar niveles inexistentes o inadecuados de fondos para investigación. Las dificultades prácticas son: identificar y evaluar las entradas de información (cuando distintos apartados de la investigación pueden contribuir a la mejor clínica); describiendo de manera adecuada el impacto de la investigación y evaluando correctamente el valor económico atribuido. En esta revisión, se agrupan evidencias e informaciones recogidas de la literatura en cuatro categorías consistentes en estudios que evalúen los costes y pueden surgir de investigaciones que conlleven tratamientos nuevos y coste-efectivos o a desarrollos tipo vacunas que disminuyen el número de pacientes que requieren tratamiento. La segunda categoría agrupa estudios que consideren el valor de la economía de un grupo sanitario de trabajo. De acuerdo con este planteamiento de “capital humano”, se originan ahorros indirectos cuando la salud evita la pérdida productiva. La tercera categoría incluye estudios que examinaron ganancias para la economía en términos de desarrollo de productos, consiguiendo empleo y ventas. El estudio de la cuarta categoría mide el valor intrínseco para la sociedad de los beneficios sanitarios al definir la vida mediante conceptos económicos. La revisión no identifica la consistencia de la metodología, pero el cuarto planteamiento presenta mejor perspectiva como método de valor social. Muchos de los estudios provienen de países industrializados y es propósito de las actuales revisiones buscar una iniciativa internacional, que abarque países en desarrollo y en vías de desarrollo para entender mejor el análisis metodológico y las evaluaciones.

Dr. Cross, Hugh. – Consenso Delphi sobre criterios para contraindicaciones, indicadores de evaluación y resultados esperados para la cirugía de la Transferencia Tibial Posterior. – «*A Delphi consensus on criteria for contradictions, assessment indicators and expected outcomes related to Tibialis Posterior Transfer surgery*». – *Int. J Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), págs. 13-21.

Resumen:

Para este estudio se contactó a un equipo de expertos en el campo de la cirugía reconstructiva para personas afectadas de lepra. Usando el método Delphi, se realizó un ejercicio para saber si el equipo podía llegar a un consenso sobre los criterios e indicadores esenciales para la Transferencia Tibial Posterior (TTP). En este artículo se describe el ejercicio de Delphi y se proporcionan los resultados obtenidos en cada etapa del desarrollo del consenso. El resultado final del ejercicio fue que hubo concordancia en los criterios esenciales, incluyendo las con-

trindicaciones de la cirugía, las valoraciones pre- y post-operatorias, y los resultados esperados. Se presentan los criterios y las recomendaciones del estudio.

Dres. Jardim, M. R.; Chimelli, L.; Faria, S. C.; et al. – Estudios clínicos electroneuromiográficos y morfológicos de lepra neural pura en un centro de referencia brasileño. – «*Clinical, electroneuromyographic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre*». – *Lepr. Rev.* **75(3)** (2004) 242-253. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), pág. 48.

Resumen:

Se analizaron diecinueve pacientes con lepra neural pura mediante examen clínico, electroneuromiografía e histopatología mediante biopsias neurales. El examen clínico reveló pérdida sensorial (78,9 %), parestia (78,9 %), engrosamiento neural (68,4 %) y dolor neural (42,1 %). El estudio electromiográfico reveló un modelo axonal en 18 pacientes (94,7 %) y otro desmielinizante en uno (0,5 %). La mononeuropatía multiplex era la forma más corriente de presentación (78,9 %) seguido por la mononeuropatía simple (10,5 %) y polineuropatía (10,5). El estudio histopatológico reveló la presencia de un infiltrado inflamatorio compuesto de granuloma epitelioides (42,1 %), infiltrado mononuclear (36,8 %) o macrófagos positivos por bacilos (21 %). Había fibrosis en el 78,9 % de las biopsias. El examen de las secciones en punta reveló que junto a la infiltración inflamatoria, hay pérdida de fibras mielínicas (94,7 %), remielinización (42 %), degeneración axonal (10 %), así como regeneración (31,5 %). Basado en estos resultados, la patogénesis de la neuropatía de la lepra se revisa en este grupo de pacientes.

Epidemiología. Prevención y Control

Dres. Kamath, G. H.; Nandakishore, B. – Escenario de la lepra en la parte sur del Distrito Dakshina Kannada, Karnataka, a los 16 años de su seguimiento. – «*Leprosy scenario in Southern part of Dakshina Kannada District, Karnataka, after 16 years of control work*». – *Indian J Lepr.*, vol. 77, núm. 2 (2005), págs. 128-134

Resumen:

Este artículo examina los cambios ocurridos en los índices epidemiológicos durante un período de 16 años después de la introducción de la MDT en la ciu-

dad de Ullal, sur de Mangalore, con una población de 130,000 habitantes. El análisis indica que los índices de detección de nuevos casos y de prevalencia revelan una tendencia declinante debido al tratamiento con MDT. Se produjo una reducción de hasta diez veces en el índice de prevalencia durante los 6 primeros años, desde 23 en 1987 (230 casos) a 2,76 por 10.000 (29 casos) al final de los 16 años. La cantidad de casos multibacilares entre las reacciones detectadas indica una disminución (desde 28 casos en 1987 a 5 en 2001). También disminuye la cantidad de nuevos casos con lesión única.

Dres. Pandey, A.; Jamal Uddin, M.; Patel, R. – Cambios epidemiológicos de la lepra en un distrito rural de la India central después de la introducción de la multiterapia (abril 1986 a marzo 1992 y abril 1992 a marzo 2002). – «*Epidemiological shift in leprosy in a rural district of central India following introduction of multi-drug therapy (April 1986 to March 1992 and April 1992 to March 2002)*». – *Lepr. Rev.*, vol. 76, núm. 2 (2005), págs. 112-118.

Resumen:

Este estudio compara el patrón epidemiológico de la lepra en los períodos pre-(abril 1986 a marzo 1992) y post-(abril 1992 a marzo 2002) de la introducción de la multiterapia (MDT) mediante análisis retrospectivo de 3.274 casos registrados de lepra en el área rural de campo del Instituto Regional de Lepra para la Formación e Investigación (RLTRI), situado en el distrito de Raipur de la provincia de Chattisgarh de la India central. El área es muy endémica para la lepra. Durante el período post-MDT, el índice de prevalencia (PR) disminuyó hasta menos de 1 en 10, mientras que el Caso de Detección de nuevos casos permaneció casi estático durante los dos períodos. Del total de nuevos casos registrados, el 30,1 % se registraron durante el período pre-MDT y el 69,9 % durante el período post-MDT. La comparación de las variables claves entre los casos nuevos registrados reveló un incremento 2 veces superior en la proporción de casos MB (14,8 versus 27,6 %), un 3,0 % de incremento en la proporción de casos infantiles (15,3 versus 18,6%) y casos con deformidad de grado II (3,1 versus 5,9 %) y 4,0 % incremento en la proporción femenina (41,4 versus 45,7 %) durante el período post-MDT. Se detectó una disminución en la edad media de conceder el alta para MB (6,4 años) y PB (5,7 años) en el período post-MDT. Al comparar el tratamiento y las variables relacionadas, se detectó un declive significativo de 25,8 meses en la duración del tratamiento de más del 12,0% durante el mismo período. El estudio refleja que la MDT es efectiva operacionalmente, pero la continua la transmisión de la infección y el diagnóstico tardío de la enfermedad necesitan acciones correctoras.

Psicología, Educación y Rehabilitación Social

Dr. Rafferty, Joy. – Curando el estigma de la lepra. – «*Curing the stigma of leprosy*». – *Lepr. Rev.*, vol. 76, núm. 2 (2005), págs. 119-126.

Resumen:

El estigma de la lepra es un fenómeno real para la vida de muchas personas y afecta su bienestar físico, psicológico, social y económico. Hay muchas causas originan esta imagen tan perjudicante de la lepra. No hay una respuesta única ni clara para esta imagen, es algo que tiene que efectuarse enteramente entre las comunidades y los pacientes. Muchos trabajos documentan los efectos del estigma, pero muy pocos discuten o intentan soluciones. Los medios de educación y los de comunicación intentan contrarrestar los efectos nocivos sobre la lepra e incrementar la preocupación de que hay nuevos avances en este campo. El cuidado de esta enfermedad se proporciona de una manera integrada, presentando a los pacientes y sus comunidades que la lepra no es una enfermedad aparte. Resulta útil la rehabilitación física y socio-económica para restablecer la autoestima y el estatus comunitario y también facilitar que los pacientes encuentren empleo. Las reuniones en grupos ayudan a los pacientes a expresar sus emociones y experiencias. Las actitudes hacia la lepra están modificándose poco a poco, pero todavía queda mucho por hacer si se quiere eliminar el estigma. Nosotros como profesionales sanitarios debemos estar preparados para efectuar el primer paso y proporcionar el primer consejo. Sin duda alguna, se necesita más investigación. En los países muy endémicos el camino hacia la eliminación puede ser muy largo. Quizás algún día, con esfuerzo, seremos capaces de tratar la enfermedad, de curar el estigma de la lepra y facilitar el camino de su eliminación.

Generalidades e Historia

Dres. Blau, S.; Yagodin, V. – Evidencias osteoarqueológicas de lepra al oeste de Asia Central. – «*Osteoarchaeological evidence for leprosy from western Central Asia*». – *Am. J. Phys. Anthropol.* **126(2)** (2004) 150-158. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), pág. 42.

Resumen:

Los casos publicados sobre el análisis de colecciones de esqueletos de Asia Central son hasta el momento escasos. Durante el examen microscópico de esqueletos de Ustyurt Plateau, Uzbekistán, que detrás del primer milenio d. C., se detectaron características diagnósticas sugerentes de lepra en un individuo de Devkesken 6. Esta hembra adulta presentó cambios rinomaxilares indicativos de lepra: resorción del tabique nasal anterior, ensanchamiento y redondeo de la apertura nasal, erosión del margen alveolar, pérdida del incisivo maxilar y cambios inflamatorios en el paladar duro (bóveda). No se sabe el porqué de la ausencia de los huesos de las manos y pies, si fue por motivo de estrategias de recolección o pobre conservación, sí que se anotaron las lesiones que afectan la tibia y fíbula y se discuten las formas en que se relacionan con el diagnóstico de la lepra. Esto constituye la primera evidencia de lepra de Asia Central y evoca cuestiones no sólo sobre la diseminación de la enfermedad en el pasado, sino sobre las condiciones de vida de personas tradicionalmente consideradas nómadas.

Dr. Boldsen. – Lepra y mortalidad en el pueblo medieval danés de Tirup. – «*Leprosy and mortality in the Medieval Danish village of Tirup*». – *Am. J. Phys. Anthropol.* **126(2)** (2004) 159-168. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), págs. 42-43.

Resumen:

La lepra fue una enfermedad ya conocida y temida en Dinamarca en la Edad Media (1000-1536 d. C.). Una gran proporción de la población estaba afectada por la enfermedad en el siglo XIII. Este trabajo analiza la correlación entre los signos de lepra y el riesgo de morir en la pequeña aldea danesa de Tirup (1150-1350 d. C.). Se analizan siete lesiones dicotómicas osteológicas de lepra y anotando al menos una de estas condiciones en 135 esqueletos de adultos y adolescentes (≥ 14 años). Estos resultados se transformaron en estadísticas, tipo lambda, indicando la probabilidad de que la persona padeciera lepra. El análisis reveló que la prevalencia de lepra en los adultos en Tirup era del 26 % (95 % intervalo de confianza, 17-35 %). La estadística lambda revela que las personas que murieron con signos de lepra no difiere en la distribución de edades al morir de los que no presentaban estos síntomas. Los esqueletos que presentan hipoplasia del esmalte eran menos probables de pertenecer a esqueletos con elevados valores lambda. La correlación entre lambda e hipoplasia de esmalte dental indica una relación entre estrés en la infancia (1-6 años) y el subsiguiente desarrollo de los signos de lepra.

Dres. Tayles, N.; Buckley, H. R. – ¿Lepra y tuberculosis durante la Edad de Hierro en el sureste asiático?. - «*Leprosy and tuberculosis in Iron Age Southeast Asia?*». – *Am. J. Phys. Anthropol.* **125(3)** (2004) 239-256. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), pág. 43.

Resumen:

La reciente excavación donde se extrajo una muestra de 120 esqueletos humanos procedentes de la Edad de Hierro en el valle del río Mun, un afluente del río Mekong en la Meseta Khorat del noreste de Tailandia, ha proporcionado la mayor muestra de este período en esta región hasta nuestros días. Este trabajo revisa tres restos de individuos procedentes de la muestra con cambios patológicos para los que el diagnóstico diferencial incluye infección sistémica. En dos de estos, ambos varones con lesiones en manos y pies, se revisan como diagnóstico diferencial la psoriasis artrítica o la lepra, siendo el diagnóstico de lepra el más probable. En el tercer caso, una hembra con lesiones en la columna, el diagnóstico diferencial incluye la tuberculosis y la osteomielitis no-específica. La tuberculosis es el mayor probable diagnóstico. Aunque el enfoque de este trabajo es una presentación de pruebas sobre enfermedades infecciosas en Noen U-Loke, el significado del probable diagnóstico de enfermedades micobacterianas para la historia de la enfermedad y la prehistoria en el sureste de Asia también se revisa.

Otras Micobacterias

Dres. Chacon, O.; Bermudez, L. E.; Barletta, R. G. – Enfermedad de Johne, enfermedad inflamatoria intestinal y *Mycobacterium paratuberculosis*. – «*Johne's disease, inflammatory bowel disease, and Mycobacterium paratuberculosis*». – *Annu. Rev. Microbiol.* **58** (2004) 329-363. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), págs. 79-80.

Resumen:

La enfermedad de Johne es una afección con diarrea crónica que puede afectar a todos los rumiantes. El agente etiológico es el *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) una micobacteria de crecimiento lento. Existe la preocupación de que el MAP pueda causar algunos casos de enfermedad inflamatoria en humanos, especialmente la enfermedad de Crohn. Algunos productos alimentarios, incluyendo la leche bovina pasteurizada, han sido considerados como potenciales fuentes de infección humana. Este trabajo revisa los factores microbianos que pueden contribuir a su patogenicidad. Además, se debaten unas evidencias experimentales que definen al MAP como causa de la enfermedad de Johne y los temas y controversias que rodean su papel potencial patológico en los humanos.

Dres. Debacker, M.; Aguiar, J.; Stenou, C.; et al. – Infección por *Mycobacterium ulcerans*: papel de la edad y género en la incidencia y morbilidad. – «*Mycobacterium ulcerans disease: role of age and gender in incidence and morbidity*». – *Trop. Med. Int. Health* **9(12)** (2004) 1297-1304. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), págs. 80-81.

Resumen:

Durante los cinco años del período de estudio, 1997-2001, se trataron 1.700 pacientes con el diagnóstico clínico de infección por *Mycobacterium ulcerans* (úlceras de Buruli (BU)) en el Centro Sanitario y Nutricional Gbemoten, Zagnanado, Benin. Los pacientes procedían de las cuatro regiones del sur de Benin: Atlantique, Mono, Oueme y Zou; el mayor número de pacientes procede de la región de Zou, que es donde se ubica el centro. La edad media de los pacientes BU era de 15 años ($q^1 = 7$, $q^3 = 30$). Las extremidades inferiores están 3,2 veces más implicadas que las extremidades superiores en los pacientes mayores y los más jóvenes presentan una mayor prevalencia de lesiones. Estas últimas se asocian frecuentemente con lesiones óseas. Los índices de detección específicos para edad y género revelan una distribución con un pico máximo en los grupos de 10-14 años y entre adultos de 75-79 años. Después de los 59, los varones presentan mayor riesgo de infección por BU que las hembras. Los niños menores de 15 años representan la mayor carga de esta enfermedad de entre la población general. Los mayores índices de detección (100.000 población) fueron en los pacientes entre 75-79. La explicación más probable es una reactivación de la enfermedad de una infección por *M. ulcerans* latente. Los programas educativos deben esforzarse especialmente en estos dos grupos de población en riesgo.

Dres. Ferguson, D. D.; Gershman, K.; Jensen, B.; et al. – Infecciones por *Mycobacterium goodii* asociado con implantes quirúrgicos en el hospital de Colorado. – «*Mycobacterium goodii infections associated with surgical implants at Colorado hospital*». – *Emerg. Infect. Dis.* **10(10)** (2004) 1868-1871. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), pág. 81.

Resumen:

Entre febrero y octubre 2003, se identificó en tres pacientes que habían recibido implantes quirúrgicos en un hospital de Colorado, infección por *Mycobacterium goodii*. Este informe resume la investigación de estos casos nosocomiales de *M. goodii*. Hay que incrementar la percepción sobre el potencial de micobacterias no-tuberculosas para originar infecciones postoperatorias.

Dres. Ghadiali, A. H.; Strother, M.; Naser, S. A.; et al. – Las cepas de *Mycobacterium avium* subsp. Paratuberculosis aisladas de pacientes con enfermedad de Crohn y especies animales. – «*Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis strains isolated from Crohn's disease patients and animal species exhibit similar polymorphic locus patterns*». – *J. Clin. Microbiol.* **42(11)** (2004) 5345-5348. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), pág. 81.

Resumen:

El análisis de dos secuencias repetitivas cortas de *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis aisladas de pacientes con la enfermedad de Crohn, identificó dos alelos, que se emparejaban con cepas derivadas de animales con la enfermedad de Johne. La identificación de un número limitado de genotipos entre especies humanas implica existencias de genotipos asociados a enfermedad humana.

Dres. Kessler, A. T.; Kourtis, A. P. – *Mycobacterium abscessus* como causa de infección de marcapasos. – «*Mycobacterium abscessus as a cause of pacemaker infection*». – *Med. Sci. Monit.* **10(10)** (2004) CS60-CS62. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), págs. 82-83.

Resumen:

ANTECEDENTES: Las infecciones micobacterianas en el punto de inserción de un marcapasos son muy raras clínicamente. Dichas infecciones suelen estar originadas por estreptococos y estafilococos principalmente y menos frecuentemente por bacterias Gram-negativas.

INFORME DEL CASO: Describimos un caso de infección de un marcapasos por *Mycobacterium abscessus*, que aparentemente es sólo el segundo caso descrito en la literatura. El paciente respondió al tratamiento con seis meses de claritromicina.

CONCLUSIONES: Los informes de infecciones de marcapasos por micobacterias son infrecuentes. Según nuestros informes, sólo se ha informado de un caso en la literatura. Aquí presentamos el segundo caso de un paciente con infección del marcapasos causada por *Mycobacterium abscessus*. Este caso destaca la importancia de tener en consideración las micobacterias atípicas en las infecciones por marcapasos, particularmente si la tinción de Gram o los cultivos estándar son negativos. Eliminar el cuerpo extraño parece ser una parte importante del éxito del programa.

Dres. Martín-Casabona, N.; Bahrmann, A. R.; Bennedsen, J.; et al. – Micobacterias no-tuberculosas: modelos de aislamiento. Un estudio retrospectivo en varios países. – «*Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey*». – *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **8(10)** (2004) 1186-1193. – *Int. J. Lepr.*, vol. 73, núm. 1 (2005), págs. 83-84.

Resumen:

OBJETIVO: Recoger datos sobre micobacterias no-tuberculosas (NTM) aisladas de los laboratorios clínicos en distintos países para establecer: 1) si el aislamiento de NTM está incrementado, 2) qué especies aumentaron y 3) si hay algún modelo de distribución geográfica.

DISEÑO: En 1996, el Grupo de Trabajo sobre Bacteriología e Inmunología de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedad Pulmonar contactó a más de 50 laboratorios en distintos países para recoger información.

RESULTADOS: La cantidad de pacientes con NTM era de 36.099 de 14 países. Las cinco especies más aisladas fueron: *Mycobacterium avium* complex, *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. kansasii* y *M. fortuitum*. Hay un incremento significativo de *M. avium* complex y *M. xenopi*. La micobacteria pigmentada predomina en Bélgica, la República Checa y la costa mediterránea de España. Las micobacterias no-cromogénicas se hallan en áreas predominantes de la costa atlántica de Brasil y en Turquía, Reino Unido, Finlandia y Dinamarca.

CONCLUSIONES: Hay un incremento en el número de NTM aislado de las muestras clínicas de pacientes. El aislamiento de la especie más frecuentes está en cambio constante en la mayor parte de áreas geográficas y emergen nuevas especies debido a las mejores técnicas diagnósticas para identificar NTM.

Dres. Novales-Santa Coloma, Josefa; Navarrete-Franco, Gisela; Iribe, Pedro; et al. – Micobacteriosis cutánea ulcerativa por *Mycobacterium ulcerans*: Informe de dos casos mexicanos. – «*Ulcerative cutaneous mycobacteriosis due to Mycobacterium ulcerans: Report of two Mexican cases*». – Int. J Lepr., vol. 73, núm. 1 (2005), págs. 5-12.

Resumen:

En este artículo presentamos los casos de dos pacientes del Centro de la República Mexicana, con lesiones cutáneas ulceradas causadas por *Mycobacterium ulcerans*. El primer paciente tenía una historia clínica prolongada (11 años) de su enfermedad y mostraba múltiples lesiones en las extremidades superiores e inferiores. Los estudios histopatológicos revelaron necrosis del tejido subcutáneo, con grandes números de bacilos ácido-resistentes (BAAR). Los cultivos a 32° C fueron "positivos para micobacterias" pero no se hizo el intento de identificar a los microorganismos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *M. ulcerans* en una biopsia de piel fue positiva. En este paciente las lesiones remitieron después del tratamiento con rifampina e isoniazida (INH) durante un mes, seguido por etambutol y estreptomycin.

El segundo caso se descubrió atendiendo un trauma en la mano derecha del paciente. La infección se diseminó en el transcurso de 2 años a la extremidad su-

perior derecha, la espalda, y ambas piernas, y ocasionó la pérdida de los huesos digitales y metacarpiales de la mano derecha. Los hallazgos histopatológicos fueron similares a los del primer caso, incluyendo la presencia de bacilos ácido-resistentes. La PCR para *M. ulcerans* en el extracto de una biopsia de piel también fue positiva. La rifampina, la INH, la pirazinamida y la levofloxacin condujeron a una notable resolución de la úlcera, después también se usaron etambutol y estreptomycin.

Reportamos estos casos porque son raros (en México sólo se han reportado 6 casos previos) y porque ambos fueron inusualmente diseminados. El reporte de estos casos es importante porque alertará a la comunidad médica sobre la infección por *M. ulcerans* como una enfermedad todavía existente en México. El tratamiento utilizado en estos casos no se ha reportado previamente.