

## SUMARIO

### EDITORIAL

03 18º Congreso Internacional de Leprología. PEDRO TORRES.

### TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

05 Hansen lepromatoso macular en un paciente pediátrico: Reporte de un caso excepcional. LIZ LEZCANO, BEATRIZ DI MARTINO, MIRTHA RODRÍGUEZ, OILDA KNOPFELMACHER, LOURDES BOLLA.

11 Resúmenes del II Seminario de Salud y Cooperación para el Desarrollo: Salud y Cooperación para el Desarrollo en tiempos de crisis. MACARIO ALEMANY, JOSÉ Mª MEDINA REY, CARLOS GÓMEZ GIL, VANESA MORALES CAMACHO, CARLES XAVIER LÓPEZ BENEDÍ, DIEGO TORRÚS, JOSEP LLUÍS BARONA VILAR, DOLORES SILVESTRE CASTELLÓ, JOSÉ MANUEL FREIRE.

30 La quimioterapia de la lepra: una historia interpretativa. ROBERT H. GELBER, JACQUES GROSSET.

### NOTICIAS

57 Reunión de la OMS sobre úlcera de Buruli.

58 Máster de Medicina Tropical de la Universidad Autónoma de Barcelona.

59 Cursos Internacionales de Leprología 2013.

61 IX Convocatoria de becas para la formación de especialistas en el diagnóstico y prevención de la lepra.

### FORMACIÓN CONTINUADA

66 Diagnóstico molecular de *Mycobacterium leprae*. LUCRECIA ACOSTA SOTO.

89 RESÚMENES SELECCIONADOS

Vol. XXIX Núm. 1 - 2013

revista de LEPROLOGÍA



Colaboran:





**ILEP**

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

234 Blythe Road  
London, W14 0HJ, UK

Tel: +44 (0)20 7602 6925

Fax: +44 (0)20 7371 1621

E-mail: [ilep@ilep.org.uk](mailto:ilep@ilep.org.uk)

Web site: [www.ilep.org.uk](http://www.ilep.org.uk)



**Lágrimas de algodón, de polvo y de silencio**  
**Tears of cotton, dust, and silence**

*Jordi Sebastià · Jordi Pla*



**TRABAJANDO JUNTOS**  
**POR UN MUNDO SIN LEPROA**

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

Registered Charity No. 280676

# revista de **LEPROLOGÍA**

## **EDITOR**

Dr. Pedro Torres Muñoz

## **EDITORES ASOCIADOS**

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

## **SECRETARIA**

Verónica Mas Oliver

## **COMITÉ EDITORIAL**

Bottasso, Óscar (Argentina)  
Caballero, Nelson (Nicaragua)  
Capó, Virginia (Cuba)  
Cuevas, Jesús (España)  
Donoghue, Helen (Inglaterra)  
Fafutis Morris, Mary (México)  
Fuentes Morales, Lesny Ruth (Honduras)  
Hernández, José M.<sup>a</sup> (Brasil)  
Lockwood, Diana (Inglaterra)  
Lorente Moltó, Francisco (Etiopía)

Martínez Morales, Elvia Urania (Nicaragua)  
Moll, Fátima (España)  
Pérez Arroyo, Mariano (España)  
Pérez López, Monserrat (España)  
Periche, Juan (República Dominicana)  
Rodríguez, Gerzaín (Colombia)  
Rojas-Espinosa, Óscar (México)  
Souza Cunha, Maria da Graça (Brasil)  
Stanford, John L. (Inglaterra)

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

### **IMPRIME**

Industrias Gráficas Ecir, IGE.  
Depósito Legal: V. 420-1958  
ISSN: 0367-2743

### **SECRETARÍA**

Biblioteca médica.  
03791 Fontilles (Alicante)  
España  
biblioteca@fontilles.org

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

# PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

## NORMAS PARA LOS AUTORES

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

Los manuscritos remitidos deberán cumplir los siguientes requisitos:

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

### 18º CONGRESO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA

Del 16 al 19 de septiembre 2013 se celebrará en Bruselas el 18º Congreso Internacional de Leprología. El evento cuenta con la organización inestimable de la institución local, la Damien Foundation, miembro de la Federación de Asociaciones de Lucha contra la Lepra (ILEP) y con la colaboración de la International Leprosy Association (ILA), presidida por el Dr. Marcos Virmond.

A pesar de los importantes avances médicos en la lucha contra esta enfermedad hay que reconocer que actualmente todavía está presente en muchos países, afectando a gran parte de sus habitantes y constituyendo un grave problema para sus todavía insuficientes sistemas de salud pública.

La administración de la multiterapia (MDT) propuesta por la Organización Mundial de la Salud, en verdad ha disminuido significativamente el número de casos a nivel mundial, sin embargo al mismo tiempo ha contribuido a lanzar prematuramente las campanas al vuelo sobre la denominada “eliminación” de la lepra como problema de salud público, contribuyendo a su pérdida de prioridad a nivel de las más altas instancias y autoridades sanitarias, tanto nacionales como mundiales.

Ahora, después de casi 30 años de la implementación de la MDT, y con todavía mas de 200,000 nuevos casos de lepra diagnosticados cada año, el mundo científico empieza a reconocer y admitir que la lucha tiene que seguir y que se necesitarán más herramientas que la MDT para vencerla.

Durante este congreso, los participantes, sean científicos, personal sanitario o personas afectadas por la enfermedad, expondrán ideas e intentarán hallar soluciones para poder combatir mejor una enfermedad que aún hoy nos plantea muchas incógnitas sobre sus procesos fisiológicos y que puede resultar tan discapacitante físicamente, y que es a su vez motivo de marginación y exclusión social del afectado.

Por todo esto, desde la Asociación Fontilles nos unimos a la Damien Foundation y a la ILA y animamos a todos los interesados en la lucha contra la lepra y el problema que todavía representa en el siglo XXI para tantas personas, a que asistan al congreso y compartan sus experiencias en beneficio de toda la humanidad.

**Dr. Pedro Torres**



## TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

### HANSEN LEPMATOSO MACULAR EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO: REPORTE DE UN CASO EXCEPCIONAL

Liz Lezcano<sup>1</sup>, Beatriz Di Martino<sup>2</sup>, Mirtha Rodríguez<sup>3</sup>,  
Oilda Knopfmacher<sup>4</sup>, Lourdes Bolla<sup>5</sup>

#### RESUMEN

La Lepra es una enfermedad infecciosa, poco transmisible, de evolución crónica que se caracteriza por afectar la piel y el sistema nervioso periférico. Se ha subestimado su prevalencia y permanece siendo un problema de salud pública, detectándose aún nuevos casos cada año. Esta patología es bastante frecuente en pacientes de edad pediátrica en países tropicales y subtropicales como el nuestro. La lepra debe ser una patología reconocible tanto por el pediatra, clínico y médico de familia que son los primeros en recibir todo tipo de pacientes, para que estos puedan tener un diagnóstico correcto temprano y un tratamiento adecuado.

Se presenta el caso clínico de un varón de 16 años de edad con una variante clínica de Lepra Lepromatosa considerada poco frecuente, la macular. Se realizó tratamiento con terapia multibacilar según esquema de la OMS con remisión de las lesiones.

#### PALABRAS CLAVE:

Hansen, Lepra, Lepra Lepromatosa, Lepra Lepromatosa Macular.

#### SUMMARY

Leprosy is an infectious and transmissible disease of chronic evolution characterized by skin and the peripheral nervous system affection. Its prevalence is underestimated and remains a public health problem, yet new cases detected each year. This condition is quite common in pediatric patients in tropical and subtropical countries like ours. Leprosy should be a recognizable pathology by both the pediatrician, clinical and family doctor who are the first to receive all types of patients, so that they can impart an early correct diagnosis and appropriate treatment.

We report the case of a 16 years old white male, with a clinical variant of lepromatous leprosy considered rare, the macular type. He was treated with multibacillary therapy according to the WHO scheme with remission of lesions.

1 Auxiliar de la Docencia de Dermatología.

2 Dermatopatólogo.

3 Profesor Adjunto de Dermatología.

4 Profesor Titular de Dermatología. Jefe de Departamento y Sala.

5 Profesor Titular de Dermatología. Jefe de Cátedra.

Autor correspondiente: Dra. Beatriz Di Martino Ortiz. Calle Paraguarí 1033 casi Teniente Fariña. C.P.: 1325.  
Tel y Fax: 595 21 446 991. beatrizdimartino@gmail.com. Asunción-Paraguay.

## KEYWORDS:

Hansen, Leprosy, Lepromatous Leprosy, Macular Lepromatous Leprosy.

## INTRODUCCIÓN

En la lepra, es bien aceptado que los niños menores de 5 años son más susceptibles de desarrollarla que los adultos. Van Beers *et al.* demuestran que el riesgo de que un niño desarrolle lepra es 4 veces mayor en contacto con personas próximas y 9 veces mayor en los contactos intradomiciliarios. El máximo riesgo se observa cuando el contacto es multibacilar e intradomiciliario.<sup>1</sup>

En los tratados de Leprología, las formas clínicas de Lepra en la infancia se presentan según el siguiente orden de frecuencia:<sup>2</sup>

1. Tuberculoide: Pápulo-liquenoide. Entre 3 y 4 años.
2. Nodular infantil: Entre 3 y 4 años.
3. Indeterminada: Después de los 3 años.
4. Lepromatosa: Después de los 5 años.
5. Borderline: Rara.

Clínicamente se caracterizan por:<sup>3,4</sup>

La Lepra Tuberculoide (LT) se presenta en forma de máculas bien definidas con un borde de crecimiento elevado y tendencia a la curación central, son hipopigmentadas, anestésicas, alopecicas y anhidróticas, siendo solitarias o escasas y asimétricas.

La Lepra Indeterminada (LI) es la forma inicial de enfermedad y se presenta como máculas hipocrómicas o eritematosas, anestésicas o no, que se curan o se transforman en algún otro tipo de lepra.

La Lepra Lepromatosa (LL) es inicialmente una enfermedad cutánea con cambios neurales tardíos. Las lesiones son generalizadas y relativamente simétricas y se presentan en forma nódulo-infiltrativa, difusa, pseudotumoral y macular.

- La forma nódulo-infiltrativa es la más frecuente. Aparece de inicio o se desarrolla sobre lesiones maculares previas. Se caracteriza por la presencia de pápulas, nódulos y lesiones infiltradas. La afectación de la frente y párpados da lugar a la característica facies leonina. No son anestésicas pero se acompañan de alteraciones secundarias a la afectación de nervios periféricos grandes.
- La forma difusa se caracteriza por la infiltración difusa de la piel sin nódulos.
- La forma pseudotumoral llamada también Lepra Histioides, se caracteriza por múltiples nódulos que asemejan tumores y tubérculos, como xantomas o lesiones fibrohistiocitarias.



- La forma macular es aquella en la que se observan múltiples máculas hipopigmentadas o discretamente eritematosas, confluentes. Es la variante menos frecuente.

Las lesiones de Lepra Borderline (LB) muestran todo el espectro entre las lesiones polares antes mencionadas.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, adolescente, de 16 años de edad, de procedencia y residencia rural, que refiere aparición de manchas blanquecinas de 2 años de evolución en rostro que aumentan en tamaño y número lentamente, progresando hacia la espalda. Se acompaña de sensación de hormigueo en ambos miembros superiores e inferiores.

Antecedentes patológicos familiares: Tío materno con diagnóstico de enfermedad de Hansen (LL), hace 10 años, con tratamiento concluido según esquema MB-OMS.

Examen físico: Se observan edema e infiltración facial, raleamiento del tercio distal de cejas (Figura 1). Múltiples máculas hipocrómicas circulares y ovaladas, límites netos y bordes regulares distribuidas en mejillas y espalda (Figuras 2 y 3). Alopecia en miembros superiores e inferiores. Engrosamiento de ambos nervios radiales. No se constatan trastornos de la sensibilidad.



**Figura 1.** Clínica. Edema e infiltración facial, raleamiento del tercio distal de cejas.



**Figura 2.** Clínica. Múltiples máculas hipocrómicas circulares y ovaladas, límites netos y bordes regulares distribuidas en mejillas y lóbulos de las orejas.

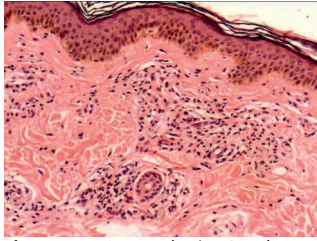


**Figura 3.** Clínica. Máculas de similares características en espalda.

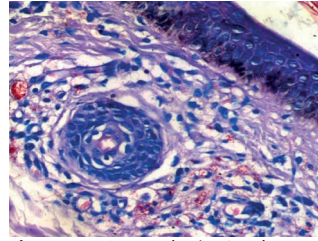
Auxiliares del diagnóstico:

- Baciloscopia: bacilos íntegros OD: 3+ y OI: 2+.
- Analítica: Hb: 11,9; Hto.: 36,1; GB: 8500; N: 43; L: 44; E: 12; M: 1; VSG: 33; Glu: 84; Urea: 27; Crea: 0.7; Ac. úrico: 5,1; GOT: 29,3; GPT: 9,2; FA: 452; BT: 0.83; BD: 0.39; BI: 0.44; VDRL: no reactiva; Orina simple: sin alteraciones.
- Con el diagnóstico clínico presuntivo de Enfermedad de Hansen se efectúa biopsia incisional de 0.3 cm de eje mayor de mácula de espalda. Se fija en formol neutro al 10% y se procesa de manera rutinaria.

Anatomía patológica: Infiltrado inflamatorio crónico dérmico superficial y profundo constituido por histiocitos de aspecto espumosos, de disposición perivascular, perianexial y perineural. Dicho infiltrado respeta la epidermis cutánea, de la cual se separa por una estrecha banda de colágeno (Unna) (Figura 4). Coloración de Ziehl Neelsen positiva para BAAR íntegros en globías (5+) (Figura 5).



**Figura 4.** Histopatología. Se observa denso infiltrado inflamatorio dérmico, macrofágico, perivascular y perianexial (HE 20x).



**Figura 5.** Histopatología. Se observan múltiples bacilos íntegros intracelulares (Ziehl Neelsen 40x).

Diagnóstico Anatómo-Patológico: Hansen Lepromatoso (LL).  
Diagnóstico final: Hansen Lepromatoso, variedad macular.

Tratamiento y evolución: Se inicia tratamiento con terapia multibacilar (MB-OMS) con Rifampicina 600 mg/día + Clofazimina 300 mg/día + Dapsona 100 mg/día una vez al mes (las tres drogas juntas el mismo día en toma mensual) y los 28 días restantes del mes con Clofazimina 50 mg/día + Dapsona 100 mg/día (las dos drogas juntas el mismo día durante 28 días). A los 2 meses de iniciar el tratamiento el paciente presentó una remisión completa de las lesiones en espalda y mejoría de las lesiones en mejillas (Figuras 6 y 7).



**Figura 6.** Clínica. Evolución. A los 2 meses de iniciar el tratamiento el paciente presentó una remisión completa de las lesiones en espalda.



**Figura 7.** Clínica. Evolución. A los 2 meses de iniciar el tratamiento se observa mejoría de las lesiones en mejillas.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Hansen presenta gran variabilidad tanto en sus síntomas como en sus signos que en un momento determinado de su evolución pueden

confundirnos con otras enfermedades dermatológicas<sup>5</sup>, como la pitiriasis alba, pitiriasis versicolor, hipocromía post inflamatoria, entre otras enfermedades dermatológicas frecuentes en países tropicales como el nuestro.

Su aparición no respeta edad, sexo, raza, condición social, ni clima, por esto es necesario un minucioso examen de la piel en todo niño que presenta lesiones cutáneas compatibles y antecedentes familiares de lepra. Sólo pensando en la enfermedad, se hará más probable su diagnóstico.<sup>6</sup>

La lepra en la infancia no es un hallazgo frecuente, pero todo niño que presenta signos y síntomas dermatológicos y/o neurológicos merece la especial atención de su médico, ya que, la pequeña e inocente mácula hipoestésica de hoy, puede ser la lepra discapacitante e invalidante de mañana.<sup>6,7</sup>

El diagnóstico temprano de la enfermedad es importante y el tratamiento oportuno limita el daño, evita que la persona propague la enfermedad y le permite llevar un estilo de vida normal.<sup>8</sup> La PQT redujo la prevalencia de la enfermedad, sin cambiar el número de nuevos casos detectados anualmente, lo que demuestra que en las estrategias de Salud Pública acerca de la misma aún nos encontramos muy lejos de erradicarla.

## CONCLUSIONES

En la lepra infantil, la familia inmediata es un factor muy importante en la cadena de transmisión de la enfermedad.

Se presenta el caso por ser una variante clínica rara (macular) de la forma lepromatosa de la enfermedad de Hansen, una patología común en nuestros países, con un alto índice bacilar a temprana edad. Hemos hecho una búsqueda exhaustiva dentro de las principales bases de datos médicas, y no hemos encontrado ningún caso de forma macular de LL en un paciente pediátrico que haya sido reportado hasta la fecha, por lo que presentamos el primer caso en la literatura.

## REFERENCIAS

1. Di Martino Ortíz B, Rodríguez Masi M, Knopfmacher O, Bolla de Lezcano L. Lepra infantil: Presentación de un caso/Childhood leprosy: Report of a case. *Dermatology Online Journal* 2011; 17(1):13.
2. Paredes S, Ricarte M, Albertengo A, Marti J. Lepra Infantil. *Rev Internacional DermatologDermocosm* 2002; 5:348-351.
3. Di Martino B, Ibañez ME, Lezcano L, Rodríguez Masi M, Knopfmacher O, Bolla L. Hansen lepromatosoreaccional en un paciente pediátrico. *FontillesRevLeprol* 2008; 26 (6): 499-506.
5. Lastre López PJ., Del Toro García L., González Hernández A. Comportamiento de la enfermedad de Hansen. *Gaceta Médica Espirituana* 2003; 5(2).
6. Samaniego G, Moreno LM, Wiens C. Características de la Lepra Infantil en el Hospital Mennonita Km 81. Asunción. *Pediatría* 2006; 33(2).

7. Terencio de las Aguas J. Situación de la lepra en el mundo. *Medicina Cutánea* 2005; 33: 191-192.
8. Sahoo A, Singh PC, Pattnaik S, Singh N. Incidence of leprosy in School- children and their family members in Berhampur. *Indian J Lepr.* 2002; 74(2):137-43.

RESÚMENES DEL II SEMINARIO SOBRE SALUD Y  
COOPERACIÓN AL DESARROLLO:  
SALUD Y COOPERACIÓN PARA EL DESARROLLO  
EN TIEMPOS DE CRISIS  
(Fontilles, 12 y 13 de Abril de 2013)

II SEMINARIO SALUD Y COOPERACIÓN  
PARA EL DESARROLLO:

**SALUD Y COOPERACIÓN PARA EL  
DESARROLLO EN TIEMPOS DE CRISIS**



Sanatorio de Fontilles,  
12 y 13 de abril de 2013



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## PROGRAMA:

### Viernes 12 de Abril 2013

09,00-09,30 h	Presentación del Seminario. <b>Josep Bernabeu Mestre</b> (Universitat d'Alacant). <b>Fátima Moll Cervera</b> (Asociación Fontilles).
09,30-11,00 h	Conferencia inaugural: <i>"Responsabilidad y pobreza"</i> . <b>Macario Alemany</b> . Profesor Titular de Filosofía del Derecho y experto en Bioética (Universitat d'Alacant).
11,30-13,00 h	<i>"Evolución de la situación de salud en el mundo y de la cooperación sanitaria"</i> . <b>José M<sup>a</sup> Medina Rey</b> . Director de Prosalus-Salud y desarrollo.
13,00-14,15h	<i>"Una lectura multifocal de las transformaciones en la cooperación española"</i> . <b>Carlos Gómez Gil</b> . Director del Máster Interuniversitario de Cooperación al Desarrollo (Universitat d'Alacant).
Comida	
16,00-17,30 h	<i>"Recortes y realidades en las sociedades del siglo XXI, nuevos retos de la Enfermería Comunitaria"</i> . <b>Vanesa Morales Camacho</b> . Grupo de Cooperación del Colegio de Enfermería de Alicante.
17,30-19,00h	<i>"La cooperación valenciana en la actual situación de crisis"</i> . <b>Carles Xavier López Benedí</b> . Presidente de la Coordinadora Valenciana de ONGDs.
19,15-21,00 h	<i>"Medicus Mundi: cooperación en salud, allá y aquí"</i> . <b>Diego Torrús</b> , Presidente de Médicos Mundi-Comunidad Valenciana (Alicante).

### Sábado 13 de Abril 2013

09,00-11,00 h	<i>"Crisis económicas y salud: el ejemplo histórico de la malnutrición"</i> . <b>Josep Lluís Barona Vilar</b> . Catedrático de Historia de la Ciencia (Universitat de València).
11,00-12,30 h	<i>"La Alimentación: herramienta de bajo coste para el objetivo de salud"</i> . <b>Dolores Silvestre Castelló</b> . Profesora Agregada de Nutrición y Bromatología (Universidad Cardenal-Herrera de Valencia).
12,30-14,30 h	Conferencia de clausura: <i>"Retos y opciones para la cobertura sanitaria universal"</i> . <b>José Manuel Freire</b> . Jefe del Departamento de Salud Internacional y profesor de la Escuela Nacional de Sanidad (Instituto de Salud Carlos III).

## RESPONSABILIDAD Y POBREZA

Macario Alemany\*

### RESUMEN

En la conferencia “Responsabilidad y pobreza” se trata de fundamentar la tesis de que la determinación de cómo debemos comportarnos con los demás, en particular de nuestra responsabilidad frente a la pobreza de los otros, no es una cuestión aparte de la determinación de cómo debemos comportarnos con nosotros mismos; ambas responsabilidades, frente a los otros y frente a uno mismo, deben considerarse íntegramente. Para ello, se sigue la teoría de la justicia expuesta por el filósofo del derecho y de la moral Ronald Dworkin, expuesta en su libro “Justice for Hedgehogs”. Este autor, uno de los más prominentes en su campo en las últimas décadas, recupera la vieja idea de la filosofía griega según la cual la verdadera felicidad (eudaimonia) sólo se alcanza llevando una vida virtuosa. Dworkin distingue entre “vivir bien” y “disfrutar de una buena vida”. “Vivir bien” es luchar por obtener una “buena vida”, pero dentro de ciertos límites. Estos límites vienen impuestos por la “ética”, entendida como el conjunto de estándares sobre cómo debemos comportarnos con nosotros mismos, y por la “moral”, entendida como el conjunto de estándares sobre cómo debemos tratar a los demás. La idea de la dignidad sirve de enlace entre la ética y la moral, de manera que el alcance de nuestras obligaciones de ayuda a los necesitados vendrá establecido por la idea de mostrar en todo momento una actitud de respeto por el igual valor de todas las vidas humanas.

\*Profesor titular de Filosofía del Derecho y experto en bioética (Universitat d’Alacant)

## EVOLUCIÓN DE LA SITUACIÓN DE LA SALUD Y DE LA COOPERACIÓN SANITARIA

José M<sup>a</sup> Medina Rey\*

### RESUMEN

Si tuviéramos que resumir en pocas ideas la evolución de la situación de salud en el mundo, podríamos decir que en las últimas décadas se han producido importantes avances, pero persisten grandes carencias, crecientes desigualdades e importantes problemas de salud, entre los que podemos señalar el probable incumplimiento de los ODM relacionados con salud.

Visto en perspectiva histórica, es necesario reconocer que en el último medio siglo se han logrado avances significativos en algunos de los parámetros que expresan los niveles de salud del planeta. Entre 1970 y la actualidad, los países en desarrollo han visto incrementada su esperanza de vida promedio en más de diez años, pasando de los 55 a los 70 años; se ha reducido en más de la mitad la tasa de mortalidad infantil, y más aún la de los niños de edad inferior a los 5 años; y se han frenado importantes enfermedades. Se trata de logros indudables que no cabe desconocer ni infravalorar.

Sin embargo, persisten grandes carencias. Alrededor de 750 millones de personas no tienen acceso a servicios de salud; casi 500 millones no llegarán a los 40 años; se siguen produciendo dos millones de muertes al año por causas fácilmente prevenibles; casi 900 millones de personas viven en situación de hambre crónica y otros tantos sin acceso a agua potable; unos 2.400 millones de seres humanos no tienen acceso a servicios de saneamiento...

Además, los progresos que hemos señalado al inicio están muy desigualmente repartidos, de modo que las diferencias en las condiciones de salud entre pueblos, países y regiones siguen siendo muy notables, hasta el punto de constituirse alguno de los parámetros relacionados con la salud en uno de los principales indicadores de la extrema desigualdad existente en el planeta. Mientras la esperanza de vida promedio del país más longevo (Japón) alcanza casi los 84 años, el que se sitúa a la cola (RD Congo) no llega a los 50 años. La tasa de mortalidad materna de Chad es 550 veces más alta que la de Estonia. El gasto per cápita en salud de Eritrea es casi 700 veces menor que el de Estados Unidos... África Subsahariana aparece como la región del mundo con mayores carencias en materia de salud.

A estas diferencias entre países y regiones se han de añadir las que subsisten en el seno de los países, vinculadas a las desigualdades entre población rural y urbana, a las derivadas de factores asociados al género o a diferencias étnicas, entre otras. Así, por ejemplo, en Angola el 65% de la población vive en zonas rurales, pero en estos ámbitos sólo radica el 15% de los médicos existentes en

\*Director de PROSALUS-Salud y desarrollo



el país; en Camboya un 13% del personal sanitario trabaja en zonas rurales donde vive, sin embargo, el 85% de la población.

Junto a ello, encontramos la persistencia de determinados problemas de salud –como la especial incidencia que tienen las enfermedades transmisibles, maternoinfantiles y nutricionales en los países de bajos ingresos (20 veces mayor que en los países de ingresos altos), enfermedades directamente relacionadas con las condiciones de vida- y la emergencia de nuevos problemas –como la creciente incidencia en los países de bajos ingresos de las enfermedades no transmisibles, que fueron en una época más propias de los países ricos y que en la actualidad causan mayor mortalidad en los primeros-.

La Declaración del Milenio, suscrita en 2000 por la comunidad internacional, incluía múltiples compromisos y objetivos relacionados con salud. Tres de los 8 ODM están directamente relacionados con la salud (reducción de la mortalidad infantil y de la mortalidad materna, frenar y hacer retroceder algunas de las principales enfermedades, como el sida, la malaria y la tuberculosis). Al ritmo que se ha avanzando hasta ahora, parece que estos objetivos, que en su momento se consideraron objetivos de mínimos, no se alcanzarán dentro del plazo comprometido (2015). Incluso, el impacto de la crisis económica y la más que posible disminución de la ayuda oficial al desarrollo, pueden producir un retroceso en algunos de los avances ya obtenidos.

Al analizar la evolución de la cooperación al desarrollo en el sector de la salud encontramos que el conjunto de los países del Comité de Ayuda al Desarrollo de la OCDE han hecho una apuesta importante por el sector salud en los últimos años, de manera que la AOD destinada al sector salud ha crecido regularmente en los últimos años, y su peso relativo dentro del total de la ayuda ha crecido igualmente, pasando del 7 % en 2006 al 13 % en 2011<sup>1</sup>. Sin embargo, dentro de la comunidad de donantes, España ha seguido un camino inverso, con importantes reducciones en el conjunto de la AOD y, en especial, en el sector salud.

Mientras que en el período 2009-2012 la reducciones presupuestarias promedio que han experimentado los diferentes departamentos ministeriales como consecuencia de la crisis económica se han movido en torno al 30 %, la AOD española ha tenido un recorte superior al 63 % y el presupuesto de la AECID se ha reducido en estos años en un 72 %. En este mismo período, los fondos de cooperación destinados a salud experimentarán una reducción que seguramente superará el 75 %.

Nuestra AOD en salud llegó a su monto más alto en 2009, representando casi el 11 % de toda la AOD, pero en 2011 ha descendido tanto en su monto

<sup>1</sup> Es probable que en 2012, a la vista de los datos preliminares que ha hecho públicos el CAD, se produzca una disminución en la AOD en salud del conjunto del CAD. De momento tenemos el dato provisional de un descenso de entre el 4 y el 6 %.

absoluto como en su peso relativo, quedándose en un 6,4 % de la AOD española; y las perspectivas de 2012, que se podrán confirmar una vez que se tengan las estadísticas definitivas de AOD, apuntan a que la ayuda española en salud se situará en el nivel más bajo de los últimos diez años y representará apenas un 5 % de nuestra AOD.

Durante la etapa de expansión de la AOD española (2005-2009) el crecimiento de la ayuda en salud se concentró desproporcionadamente en la ayuda canalizada a través de organismos multilaterales, en buena medida de forma desordenada, fragmentaria e incluso poco coherente con las prioridades estratégicas señaladas por la cooperación española. La cooperación bilateral, más controlable y planificable por nuestro sistema de cooperación, no se fortaleció en la misma medida, de manera que los avances no se consolidaron. Con la crisis económica, las aportaciones a organismos multilaterales se han reducido en gran medida y la cooperación en salud ha caído en picado de forma desproporcionada.

## **REFERENCIAS**

Para profundizar en este tema se puede consultar la serie de informes “La salud en la cooperación al desarrollo y la acción humanitaria”, elaborados desde 2002 por medicusmundi, Médicos del Mundo y Prosalus.

Pueden descargarse desde la web de Prosalus:

<http://www.prosalus.es/web/publicaciones/publicacionesPeriodicas.asp>

## UNA LECTURA MULTIFOCAL DE LAS TRANSFORMACIONES EN LA COOPERACIÓN ESPAÑOLA

Carlos Gómez Gil\*

### RESUMEN

Estamos alarmados ante el impacto de la crisis en nuestras sociedades y las políticas de recortes que se vienen aplicando, que en España se están cebando de forma particular sobre las políticas de cooperación al desarrollo, generando un profundo cuestionamiento de su papel y funcionalidad. Sin embargo, los efectos de la crisis no se limitan, en el caso de nuestro país, a los recortes presupuestarios, siendo éstos de un enorme calado, sino que afectan a la propia centralidad política que se otorga a la Ayuda al Desarrollo y al sentido de la solidaridad social misma. De esta forma, podemos afirmar que en España vivimos un fin de ciclo en las políticas de cooperación al desarrollo que implica un cambio en el paradigma y en la arquitectura de la ayuda oficial al desarrollo que se ha venido llevando a cabo.

Sin embargo, a la hora de entender la naturaleza de esos cambios que se están dando, tenemos que comprender adecuadamente los orígenes, el modelo, la evolución y los perfiles de nuestra cooperación al desarrollo, en la medida en que muchas de sus deficiencias estructurales, lejos de solucionarse con el tiempo, han acabado por cronificarse. Y con ello, muchos de sus problemas y retos estructurales se han mantenido vigentes durante décadas, como ha venido recogiendo el Comité de Ayuda al Desarrollo de la OCDE en las evaluaciones periódicas que ha realizado sobre la cooperación española desde el año 1994.

Así las cosas, ni los elementos legales o normativos aprobados, ni los documentos estratégicos y de evaluación aplicados, han servido para generar un cambio de rumbo sustantivo en la política de cooperación española, siendo cierto que a partir de 2004 se produjo un cambio de rumbo que intentó mediante un aumento sustancial de recursos, incrementar los volúmenes de ayuda al desarrollo de España que históricamente se habían mantenido entre los más bajos del mundo.

No es casual, por tanto, que la crisis esté teniendo un efecto devastador sobre la política de cooperación española en la medida en que históricamente ha estado sometida a elementos de fragilidad y precariedad extrema, de forma que los volúmenes de ejecución de nuestra AOD nos sitúan actualmente en mínimos históricos, con un 0,2% del PNB y un recorte global cercano al 75%. Pero junto a este dato, de por sí estremecedor, tenemos que considerar su acelerada pérdida de calidad y su alejamiento de compromisos y acuerdos internacionales decisivos para la mejora de su calidad en consonancia con la agenda del desarrollo mundial. Si a esto añadimos la entrada con fuerza de

\*Director del Máster Interuniversitario en Cooperación al Desarrollo de la Universidad de Alicante. Correspondencia a: cgomezgil@ua.es

nuevos elementos económicos y comerciales, muchos de ellos cuestionables, entenderemos la fragilidad sobre la que avanza la cooperación española, que es el resultado del colapso moral de las élites dirigentes del país, que renuncian a incorporar la AOD como un reflejo de una sociedad solidaria. Precisamente por ello sea el momento de un rearme personal en las prácticas solidarias, una mayor corresponsabilidad social y la búsqueda de nuevas alianzas entre sectores e instituciones implicadas.

## RECORTES Y REALIDADES EN LAS SOCIEDADES DEL SIGLO XXI: NUEVOS RETOS DE LA ENFERMERÍA COMUNITARIA

Vanessa Morales Camacho\*

### RESUMEN

Puesto que recientemente se celebró en Alicante la III Jornada del Grupo de Cooperación al Desarrollo del Colegio de Enfermería de Alicante, cuya finalidad fue reflexionar sobre los efectos de la crisis global en España, y precisamente en relación al tema de la cooperación desde el punto de vista de la Enfermería, en el marco general de la salud pública, se presentaron las conclusiones de dicha Jornada en la ponencia “Recortes y realidades en las sociedades del siglo XXI: nuevos retos de la Enfermería Comunitaria” del II Seminario de Salud y Cooperación para el Desarrollo de Fontilles.

Las conclusiones de las diferentes ponencias presentadas en Alicante, y a las que me referí en la ponencia de Fontilles, se resumen en:

- La Salud y la accesibilidad al Sistema Sanitario debe ser un derecho por toda la población, sin exclusión.

- En momentos de crisis como el que estamos viviendo, es fundamental la colaboración entre profesionales de la salud y la ciudadanía para la defensa de un derecho compartido (derecho a la salud), ya que las injusticias sociales deben ser un problema de todos, no solo de los que la padecen.

- Cuando se habla de “sostenibilidad” del Sistema Sanitario hay que tener en cuenta para quien es sostenible y de qué forma se realiza esta sostenibilidad. La salud es un derecho universal y por tanto debería ser la prioridad en cualquier planificación estratégica en ámbito socio-sanitario.

- Gracias a las nuevas tecnologías es más fácil estar conectados y tanto los profesionales como los pacientes deberían utilizar estas herramientas como formas de comunicaciones complementarias y no alternativas, a las relaciones humanas.

- La contextualización de la crisis global pone en evidencia una aberrante distribución de la riqueza mundial, por tanto la manera moral de entender las ayudas para la cooperación al desarrollo a nivel macro (gobierno e instituciones) tiene consecuencias en el tejido social, y marca una tendencia cultural. La falta de acciones de cooperación se refleja en sociedades más intolerantes y conservadoras en las que los derechos humanos no están universalmente reconocidos si no que están sometidos a la nacionalidad y al bienestar económico.

- Se reconoce y se valora una creciente involucración por parte de la ciudadanía en acciones de solidaridad hacia los más pobres. Esta tendencia hace más evidente la existencia de una fractura entre las prioridades institucionales y las de la población. Las decisiones del Gobierno en el ámbito de la cooperación no representan la voluntad ciudadana.

- La ayuda al desarrollo por parte de los países nórdicos contribuye a la identidad nacional y define una tendencia social hacia la justicia social y al desarrollo de un modelo social ético y solidario.

\*Grupo de Cooperación del Colegio de Enfermería de Alicante.

## LA COOPERACIÓN VALENCIANA EN LA ACTUAL SITUACIÓN DE CRISIS

Carles Xavier López Benedí\*

### RESUMEN

Actualmente la Coordinadora Valenciana de Organizaciones No Gubernamentales para el Desarrollo (CVONGD) está formada por 103 organizaciones de ámbito territorial y con sede en la Comunidad Valenciana. La CVONGD articula su forma de trabajo a través de los grupos de Educación para el Desarrollo, Políticas de Cooperación, Género y Comercio Justo. También cuenta con las Unidades Territoriales de Castellón y Alicante. La campaña más visible de movilización ciudadana que anualmente coordina la CVONGD es "POBREZA CERO" que también se pone en marcha a nivel estatal y en la que participan diferentes colectivos.

Además la CVONGD trabaja en red a nivel autonómico, estatal e internacional. Así, a nivel autonómico forma parte de la Xarxa Valenciana de Comercio Justo, la Xarxa de Xarxes y la Cimera Social. A nivel estatal se coordina con la Coordinadora Estatal de ONGD, la Plataforma 2015 y más, y la Coordinadora Estatal de Comercio Justo.

La Ley de Cooperación al Desarrollo de la Comunidad Valenciana que fue aprobada en febrero de 2007, recoge en su artículo 21 que la asignación de fondos destinados a la cooperación al desarrollo debe ser "un importe mínimo equivalente al 0,7% de los presupuestos de la Generalitat para cada ejercicio". Sin embargo, en el análisis y seguimiento de la evolución cuantitativa de la AOD de la Generalitat, la cifra es de un 0,01% según los datos de la CVONGD, por tanto muy lejos de alcanzar el 0,7 e incumpliendo la ley.

En el año 2000, 189 países firmaron la Declaración de los Objetivos de Desarrollo del Milenio con el firme compromiso de erradicar la pobreza mundial. A día de hoy las cifras nos indican que 1.400 millones de personas viven en situación de extrema pobreza, es decir, con menos de 1euro al día. Tan sólo el 1% de la población mundial controla el 80% de la riqueza y el 20% de la población mundial consume el 80% de los recursos del planeta.

Entre los objetivos de la CVONGD se encuentra representar colectivamente a las entidades que la conforman y velar por la transparencia y gestión de calidad de la Cooperación Internacional al Desarrollo. Así, la CVONGD impulsó la firma del Pacto Valenciano contra la Pobreza (PVCP) en mayo de 2009 y entre los cuatro grupos parlamentarios.

Las propuestas de futuro que la CVONGD se marca, pasan por trabajar para que se reconozca el PVCP como guía de la política de cooperación al desarrollo valenciana, favorecer la implicación de las administraciones municipales, la elaboración del Plan Director 2013-2016 e incrementar los porcentajes destinados a AOD de forma paulatina, para que se cumpla con el 0,7% previsto por la Ley Valenciana de Cooperación y el PVCP, utilizando los criterios internacionalmente reconocidos por el Comité de Ayuda al Desarrollo.

\*Presidente de la CVONGDs

## MEDICUS MUNDI: COOPERACIÓN EN SALUD ALLÁ Y AQUÍ

Diego Torrús Tendero\*

### RESUMEN

La salud en el mundo ha mejorado en las últimas décadas, teniendo en cuenta los indicadores más importantes. Sin embargo, pese a los avances, la situación de la salud no es homogénea en el mundo y es manifiestamente mejorable en muchas regiones, sobre todo en África subsahariana. En estos países las enfermedades transmisibles (destacando el VIH/SIDA, la malaria y la tuberculosis) y las derivadas de complicaciones en el embarazo y parto siguen ocupando, junto con los traumatismos, las principales causas de morbilidad y mortalidad. En la mayoría de estas enfermedades existen instrumentos de control adecuados pero los sistemas sanitarios de estos países son extremadamente precarios (con infraestructuras y equipos escasos y en mal estado) y no disponen de los medios o de la capacidad para utilizarlos. Especialmente grave es la escasez de personal sanitario (sobre todo de médicos) y la precaria formación de los mismos. Este problema es generalizado en casi toda el África subsahariana y la OMS lo reconoce como uno de los principales problemas de los sistemas sanitarios de los países africanos. Los recursos humanos convenientemente formados y capacitados en este ámbito constituyen el elemento clave de todos los sistemas sanitarios, y son fundamentales para la mejora y el progreso de la salud de la población.

Medicus Mundi es una ONG de cooperación al desarrollo especializada en la atención primaria de salud. La estructura de Medicus Mundi en nuestro país es la de una federación de asociaciones (Federación de Asociaciones de Medicus Mundi España, FAMME). Nuestros proyectos son proyectos integrales a largo plazo y en todos ellos hay un importante componente, a veces el principal, de formación del personal sanitario local con el objeto de que las acciones sean sostenibles y persistan en el tiempo una vez que la ayuda externa ha finalizado. En este sentido, los principales proyectos de cooperación realizados por Medicus Mundi Comunidad Valenciana-Alicante (MMCV-A) en los últimos años han sido:

- EQUIPAMIENTO Y FORMACIÓN EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE GUINEA ECUATORIAL. Las actividades de este proyecto consistieron en la compra y envío de material informático destinado a la docencia, cursos de formación médica continuada dirigido a los profesores guineanos de la Facultad (muchos de ellos a su vez médicos del Hospital Regional de Bata) y dotación de infraestructuras para la docencia.

\*Presidente de Medicus Mundi-Comunidad Valenciana (Alicante). Responsable Consulta de Enfermedades Importadas y Parasitología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante. Profesor Asociado de Medicina Tropical y Parasitología Clínica, Universidad de Alicante. Correspondencia a: diemen@coma.es

- PROGRAMA DE SALUD ERATI (PSE), MOZAMBIQUE (“Proyecto de Fortalecimiento del Sistema de Salud en el Distrito de Erati (Provincia de Nampula)”. Este ha sido el proyecto de cooperación de mayor envergadura en los que MMCV-A se ha visto involucrada y se ejecutó mediante un consorcio de ONGs. El PSE consta a efectos de ejecución y administración de cuatro componentes, de acuerdo con las prioridades establecidas por el MISAU: I) Salud Comunitaria y Gestión Comunitaria de la pandemia VIH-SIDA. II) Apoyo a la Dirección Distrital de Salud (DDS) y refuerzo de la red sanitaria de atención primaria. III) Refuerzo de la red sanitaria de atención secundaria y IV) Capacitación y Formación de Recursos Humanos. A Medicus Mundi se le asignó la ejecución de los componentes II y IV, es decir, el refuerzo de la red de atención primaria y la formación y capacitación de recursos humanos.

- APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS EN LOS PACIENTES CON INFECCION POR EL VIH/SIDA DEL HOSPITAL CARMELO, CHOKWE, MOZAMBIQUE. Este proyecto se centra en tres objetivos principalmente: 1. Mejora de la capacidad del laboratorio del Hospital para el diagnóstico de las infecciones oportunistas, especialmente la tuberculosis y la malaria. 2. Formación continuada del personal sanitario y 3. Mejora de la biblioteca y del fondo bibliográfico del centro.

- En ETIOPÍA seguimos con la colaboración con el Hospital Rural de Gambo donde se ha puesto en marcha una sala de reanimación y cuidados postquirúrgicos y se ha formado a personal sanitario para estas actividades y también para el cuidado de los pacientes ingresados en la Sala de Medicina General.

- En CAMERÚN hemos colaborado con la ONGD “Zerca y Lejos” en la mejora de la atención sanitaria de los niños pigmeos Baka, con la creación de estrategias móviles de atención sanitaria y en la apertura de dos dispensarios para atender a la población de los subdepartamentos Djoum y Mintom de la provincia Sur de Camerún.

- En AMÉRICA LATINA hemos entrado en la fase final del proyecto en Esmeraldas (Ecuador) de formación de promotores de salud para el control y vigilancia de la morbi-mortalidad evitable en zonas rurales de muy difícil acceso. En Perú estamos también en la fase final del proyecto en la selva amazónica consistente en la formación de enfermeros técnicos en salud intercultural indígena, es decir con competencias desarrolladas en la medicina occidental moderna y en la medicina indígena amazónica.

Desde el año 2010 hemos comenzado a trabajar en el ÁREA DE INTEGRACIÓN SOCIAL DE INMIGRANTES con el proyecto Formación, capacitación e intervención comunitaria con agentes de salud en poblaciones subsaharianas y magrebíes en la ciudad de Alicante. La figura de los mediadores interculturales en el ámbito sanitario y los agentes de salud comunitarios constituyen recursos muy importantes para conseguir



los objetivos de integración de los inmigrantes, en particular la población magrebí y subsahariana y resultan sumamente útiles para la atención integral de enfermedades transmisibles como la tuberculosis o la infección por el VIH (en aspectos como el diagnóstico precoz, búsqueda activa de casos y contactos, counseling, o en la adherencia al tratamiento). Se ha desarrollado en el contexto de un convenio firmado por Medicus Mundi - Comunidad Valenciana (Alicante) con la Agencia Valenciana de Salud, lo que le ha dado una continuidad durante la fase de cese de financiación pública en formato de voluntariado.

## **ACTIVIDADES DE SENSIBILIZACIÓN Y COMUNICACIÓN DE MEDICUS MUNDI COMUNIDAD VALENCIANA (ALICANTE)**

Las actividades realizadas a este respecto han sido:

- Exposiciones fotográficas “Erati hoy es vida” y “El Carmelo: un hospital para la esperanza.
- Conferencias sobre temas relacionados con el Proyecto ERATI.
- Juego “Al Médico en Mozambique”, consistente en un juego-taller para estudiantes de 3º y 4º de la ESO y bachillerato con el objetivo de dar a conocer la problemática del difícil acceso a los servicios de salud en los países del Sur.
- Dentro de la campaña de sensibilización “¡Paremos la Malaria Ya! ([www.stop-malariainow.org](http://www.stop-malariainow.org)) se realizaron dos Cursos de Formación de Formadores en Malaria y en el año 2012 organizamos y celebramos el “Curso sobre Enfermedades Tropicales Desatendidas”. El objetivo de estos cursos era formar estudiantes universitarios de Biología y de Ciencias de la Salud (Medicina, Farmacia, Enfermería) en la problemática de las enfermedades tropicales desatendidas como uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial para que posteriormente trasladen los conocimientos adquiridos a los estudiantes y profesores de enseñanza media.
- También se han organizado y realizado dos ediciones del ciclo de cine “África en Alicante a través del cine” en las que se ha intentado aproximar la realidad africana a la población de Alicante.

Es de destacar también el crecimiento de nuestras herramientas on-line: el blog (<http://medicumundicomvalicante.blogspot.com.es/>), la lista de correo electrónico y nuestra página en Facebook desde donde se informa regularmente de nuestras actividades y que pretenden ser, además, un lugar de encuentro, discusión y debate sobre la problemática de los países del Sur. Estas herramientas se han convertido ya en el medio rutinario de comunicación con nuestros socios y colaboradores.

## **EL FUTURO DE LA COOPERACIÓN Y DE LAS ONGs EN EL CONTEXTO ACTUAL DE CRISIS**

Durante los años 2011 y 2012 hemos comenzado a notar de lleno los efectos de la grave crisis económica con la importante reducción de los fondos destinados a la cooperación al desarrollo de nuestros principales financiadores (Generalitat Valenciana –GV-, Ayuntamientos, Diputaciones). En el caso concreto de la GV los fondos se redujeron en 2011 un 30%, lo que supone que solo se destine el 0,186% del presupuesto total de la GV a la cooperación al desarrollo. La escasez de fondos para la cooperación también está afectando a otras asociaciones de Medicus Mundi y a la propia FAMME lo que ha intensificado el debate sobre la eficiencia de nuestra estructura organizativa (federación de asociaciones) en el actual contexto económico y social. Tanto las drásticas reducciones de la Ayuda Oficial al Desarrollo, como el asumir que la cooperación es una actividad impropia para los entes locales está suponiendo el desmantelamiento de la política de cooperación española. En cuanto a las ONGs, en este tiempo presente y futuro de desmantelamiento del bienestar social, tenemos la obligación de replantearnos nuestro papel. Hemos vivido muchos años bien acomodados bajo el ala de las subvenciones públicas convirtiéndonos en formales y políticamente correctos gestores de proyectos en aquellas áreas que la Administración no es capaz, o no tiene interés por atender. Ya no se trata, sólo, de conseguir dinero para seguir haciendo proyectos, sino de repensar el sentido de nuestras organizaciones. Las ONGs deben re-situarse en la actual emergencia de movimientos sociales. Debemos buscar nuevas formas de hacer educación e incidencia, de articularnos junto con los demás movimientos ofreciendo nuestra experiencia y base social., de aprender a cooperar entre nosotras, de compartir espacios y movilizaciones y de fomentar el voluntariado.

## CRISIS ECONÓMICAS Y SALUD: EL EJEMPLO HISTÓRICO DE LA MALNUTRICIÓN

Josep L. Barona\*

### RESUMEN

El período transcurrido entre 1914 y 1950 se caracterizó por la gran inestabilidad económica, social y política en Occidente. Las dos guerras mundiales, la crisis económica y financiera de los años 1930, la Guerra de España y la IIª Guerra Mundial auspiciaron el radicalismo y el auge de los totalitarismos, en un panorama internacional que trastocó profundamente el orden internacional. La profunda crisis aportó una nueva significación cultural, social, política y económica del hambre y la alimentación, que pasaron a formar parte de la agenda científica y política. La industrialización de los alimentos y las políticas de racionamiento otorgaron relevancia social a la figura del experto generando una economía política de la nutrición. Las estrategias de lucha contra el problema del hambre y la nutrición implicaron a los estados nacionales y a una serie de organismos internacionales como El Instituto Internacional de Agricultura, la Sociedad de Naciones, la FAO, la Fundación Rockefeller y la OMS. Se trataba de ajustar la producción y el consumo de alimentos, de acuerdo con pautas científicas y cambios en los hábitos culinarios y dietéticos de la población. El objetivo era aportar una alimentación suficiente y desterrar las enfermedades carenciales que afectaban a un elevado porcentaje de la población europea, especialmente en los núcleos obreros y entre los campesinos.

El impulso a una ciencia de la nutrición generó una amplia lista de informes técnicos y científicos que fueron el fundamento de las políticas públicas de alimentación en las escuelas, fábricas, barrios obreros o zonas rurales deprimidas. Las encuestas y los programas de salud pública fueron el medio de establecer las mejores estrategias en los lugares oportunos mediante políticas de racionamiento, comedores públicos y escolares, o dietas específicas para hospitales, prisiones, cuarteles y otras instituciones de acogida de los grupos necesitados. Las escuelas nacionales de sanidad y los institutos de alimentación pusieron en marcha estas iniciativas en los distintos países. Los informes mundiales sobre alimentación (world food surveys) publicados por la FAO a partir de 1946 aportan una cartografía del hambre en Europa durante este período crítico.

\*Instituto de Historia de la Medicina y de la Ciencia López Piñero, (Universitat de València-SIC)

## LA ALIMENTACIÓN EN LA COOPERACIÓN PARA EL DESARROLLO

Dolores Silvestre Castelló\*

### RESUMEN

En Ginebra 1999, el Comité De Derechos Económicos, Sociales y Culturales de Naciones Unidas desarrolla los contenidos acerca del derecho a una alimentación adecuada y suficiente para todas las personas; de esa forma, la cobertura de una correcta alimentación pasa de ser una herramienta necesaria para la salud a ser un derecho en sí mismo. Los alimentos proporcionan el aporte de los nutrientes que nuestro organismo necesita para llevar a cabo los procesos fisiológicos de crecimiento, mantenimiento y reparación de tejidos, la regulación de los procesos bioquímicos y el suministro de la energía para la vida y el desarrollo de las actividades propias. Si la alimentación es insuficiente o no balanceada se manifiestan los estados de malnutrición, todos ellos carentes de salud.

Con el desarrollo de la sociedad, y de acuerdo al amplio concepto de salud entendida como el máximo bienestar de una persona, a la alimentación se le atribuyen objetivos más ambiciosos que el aporte de nutrientes, incluyendo el suministro de todos los componentes, en naturaleza y cantidad adecuada, capaces de: evitar la enfermedad, ayudar a prevenir otras patologías relacionadas y asegurar el máximo bienestar.

La evolución de la malnutrición en el mundo, y con ello sus repercusiones en la salud, muestra en realidad actual cambios significativos respecto a los tradicionales puntos críticos, que habrá que atender para una correcta cooperación alimentaria. A pesar del esfuerzo llevado a cabo para conseguir disminuir la tasa de hambre, como primer Objetivo en el Desarrollo del Milenio, la falta de alimentos sigue siendo la principal causa de mortalidad en muchos países en desarrollo; sin embargo, a la vez, las enfermedades no transmisibles (cardiovascular, cáncer, diabetes, del sistema respiratorio) muestran creciente prevalencia y son causa de más de la mitad de las muertes prematuras en todo el mundo; en ellas, la alimentación es un importante factor de riesgo. La obesidad es la consecuencia de la malnutrición, por exceso de energía, más importante en todos los países desarrollados y empieza a ser un grave problema de salud pública, también, en los países en desarrollo. En las estrategias actuales de cooperación alimentaria, con objeto de proporcionar al máximo la salud de las personas, se debe contemplar el riesgo de malnutrición, por exceso y por defecto, de nutrientes energéticos (hambra) y de micronutrientes (el hambre oculta) que determinan el desarrollo de todas estas patologías con efectos secundarios en los recursos del enfermo para enfrentarse a las dificultades que las sociedades en desarrollo conllevan.

La situación de crisis que afecta a nuestra sociedad pone en riesgo la seguridad alimentaria de grandes bolsas de población, que por la disminución en sus recursos económicos pueden derivar en estados de malnutrición. Aquí aparece un nuevo campo de acción en la cooperación alimentaria, y en ella se deben analizar los aspectos

\*Profesora agregada de Nutrición y Bromatología (Universidad Cardenal-Herrera de Valencia)

de riesgo que por las características propias pueden ser comunes o diferentes de los identificados en la tradicional ayuda alimentaria a países en desarrollo.

El análisis de las vías de relación entre los alimentos y salud pone de manifiesto que éstas no se limitan a la cobertura de las necesidades nutricionales, sino que incluyen aspectos como la educación alimentaria, la higiene en la manipulación, la legislación y el control desde su producción hasta su consumo. Por todas ellas hay un riesgo en la salud si el proceder no es el adecuado, y todas ellas deben contemplarse como líneas de acción en las estrategias alimentarias. Proporcionar el acceso a los alimentos básicos y de alta riqueza nutricional; facilitar los conocimientos que permitan su adecuada selección y combinación en la dieta; familiarizar a la población con las óptimas recetas de preparación de los alimentos que mejoran sus propiedades nutricionales y les otorgan mejores cualidades; prevenir sobre los riesgos de alteración de los alimentos perecederos y proporcionar los recursos necesarios para protegerlos, son algunas de las acciones que pueden asegurar la correcta alimentación como la principal vía para la salud.

La salud no tiene precio, pero si se cuantificara en términos económicos, la malnutrición en ocasiones es cara y cuesta más que una adecuada alimentación

## RETOS Y OPCIONES PARA LA COBERTURA SANITARIA UNIVERSAL

José Manuel Freire\*

### RESUMEN

El determinante principal de la salud individual y colectiva es el entorno socioeconómico: pobreza, desigualdades, educación, etc. Pero en una época en la que la atención médica salva vidas y previene eficazmente el dolor y las incapacidades, los servicios sanitarios son un componente esencial de los determinantes de salud. Por ello, el acceso a ellos es un derecho humano reconocido oficialmente. Un derecho que sólo es real si existe un acceso adecuado a los servicios sanitarios para toda la población, es decir: cobertura sanitaria universal: pero ésta, para serlo de verdad, ha de ser parte de un sistema de protección social.

La pobreza es la mayor causa de enfermedad en el mundo, pero a su vez la enfermedad es la mayor causa de pobreza. Se estima que anualmente unos cien millones de familias caen en situación de pobreza extrema por carecer de cobertura sanitaria y necesitar atención médica. De ahí la urgencia e importancia de lograr en todos los países cobertura sanitaria universal. Una cobertura que, para ser eficaz, no puede limitarse solamente a cubrir los gastos sanitarios; ha de proporcionar protección financiera y sustento a la familia, es decir: ha de ir ligada a sistemas de protección/seguridad social. Por ello, es mejor hablar de Protección Social en Salud, que es (debe ser) parte de una estrategia global de desarrollo social y económico para promover el desarrollo humano y económico, la democracia y la justicia social.

La cobertura sanitaria universal en los países en desarrollo se enfrenta a retos formidables:

(1) Sufren todo el espectro de problemas de salud, las enfermedades del subdesarrollo y las enfermedades crónicas.

(2) Grandes desigualdades sociales: los que carecen de lo básico, una fina capa de clase media y élites que aspiran a todo lo que la medicina moderna puede ofrecer.

(3) Escasez de recursos de todo tipo (económicos, humanos, de buena gobernanza, e instituciones solventes, etc.) Ello configura en los países pobres tres niveles de servicios sanitarios muy desiguales y separados: (a) el de los hogares ricos, (b) el de los hogares de ingresos medios que suelen tener alguna forma de seguridad social –funcionarios, empleados formales- y (c) el de la inmensa mayoría de hogares con pobres-bajos ingresos, que carecen de todo.

¿Cómo avanzar hacia la cobertura sanitaria universal con protección social en estas circunstancias? Frente a este complejo nudo de retos, las distintas opciones que se proponen dependen de un no menos complejo mix de valores (visión de la sociedad), experiencias previas e intereses.

\*Jefe del Departamento de Salud Internacional y profesor de la Escuela Nacional de Sanidad (Instituto Carlos III), Madrid.

En esta presentación se argumenta a favor de la opción que tiene como objetivo un escenario de protección social en salud universal con equidad y justicia social: de desarrollo humano y económico. Esta opción tiene como referencia las experiencias mundiales más exitosas de sistemas de Seguridad Social, así como las recomendaciones de la OMS y la OIT.

## LA QUIMIOTERAPIA DE LA LEPRO: UNA HISTORIA INTERPRETATIVA

Robert H. Gelber\* y Jacques Grosset\*\*

### LA ERA DE LA MONOTERAPIA CON SULFONAS

La introducción del primer tratamiento antimicrobiano efectivo para la lepra, las sulfonas por Faget<sup>1</sup> en 1943, fue el principal acontecimiento científico del siglo XX que verdaderamente alteraba la evolución de la enfermedad y proporcionaba ya una sólida esperanza a los pacientes. Al principio, se empleó promín y solapsona, que son sulfonas inyectables, pero se abandonaron rápidamente por la dapsona oral que presentaba mayores niveles plasmáticos, siendo generalmente bien tolerada y además muy económica (US \$1/año para la dosis estándar para adultos de 100 mg diarios). Desde ese momento hasta la implantación de la multiterapia en la década de 1980, la monoterapia con dapsona fue el principal tratamiento en todo el mundo. Con este tratamiento se frenaba la aparición de nuevas lesiones y se prevenía la aparición de nuevas neuropatías. El diagnóstico precoz y la implantación de la terapia con dapsona tuvieron un éxito arrollador allí donde se aplicaron.

Ya en la década de 1950, se observó que los pacientes de lepra lepromatosa tratados durante años recidivaban si interrumpían el tratamiento cuando todavía eran baciloscopia positivos, y se aplicó un protocolo que consistía en administrar tratamiento durante un año más con dapsona después de la negativización de la baciloscopia.<sup>2</sup> Pero el resultado final en estos pacientes MB resultó ser decepcionante, ya que casi la mitad se volvieron baciloscopia positivos y más del 25% presentaron signos de recidiva clínica.<sup>2</sup> Diversas investigaciones revelaron que la monoterapia con dapsona para la lepra lepromatosa durante alrededor de 5 años terminaba frecuentemente en una recidiva al cesar el tratamiento.<sup>3</sup> Por tanto, para la lepra lepromatosa se llegó a recomendar tratamiento vitalicio con sulfonas. En la mayor parte del mundo en desarrollo donde la lepra era endémica, entonces y aún hoy día, no hay una infraestructura segura para el mantenimiento y suministro de medicación en estas circunstancias y exigencias.

\*University of California, San Francisco, California, USA

\*\*John Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

Correspondencia a: Robert Gelber (Tel: 00-1-415-454-8765; e-mail: ikgelber@hotmail.com)

**Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev. 2012; 83(3): 221-240**

**Fontilles, Rev. Lepr. 2013; 29(1):30-56**



## LAS ÉPOCAS DE INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES TROPICALES (TDR) Y LA TERAPIA PARA LA LEPRO (THELEP)

En 1975, Shepard, Gelber, y Levy le presentaron a Sansaricq, Director del Departamento de lepra de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra, un informe sobre la situación actual de la quimioterapia de la lepra. El informe se debatió durante la Primera Reunión Científica del Grupo de Trabajo del TDR (Programa de Investigación en Enfermedades Tropicales) – THELEP (Tratamiento para la Lepra). El documento identificó dos problemas que afectaban al éxito terapéutico de los pacientes, principalmente la resistencia al tratamiento y la persistencia bacteriana. En 1975, la monoterapia con dapsona era el tratamiento más administrado en todo el mundo. Aunque la rifampicina ya había demostrado ser más activa frente al *M. leprae*, tanto en ratones como en ensayos clínicos, aún no se había incorporado al tratamiento de la lepra.

Aunque en 1950 ya se sospechaba la existencia de recidivas por resistencia secundaria a la dapsona, no fue confirmado hasta 1964<sup>4</sup> mediante la técnica de inoculación en almohadilla plantar utilizada por primera vez en 1960.<sup>5</sup> El mayor estudio sobre recidivas por resistencia secundaria a la dapsona se llevó a cabo en la mayor leprosería del mundo, Sungi Buloh, de Malasia,<sup>6</sup> donde 100 pacientes tratados con monoterapia con dapsona recidivaron clínicamente (2.5% de los pacientes MB) con cepas de *M. leprae* resistentes a la dapsona, hecho demostrado por inoculación en almohadilla plantar de ratón y con resistencia elevada (0.01% dapsona en pienso para ratones de laboratorio). El bajo índice de resistencia resultaba sorprendente en comparación con el nivel mucho mayor detectado en tuberculosis pulmonar tratada con monoterapia, ya que la dapsona es bacteriostática, y la lepra lepromatosa presenta una carga bacteriana muy elevada y se asocia a un déficit inmunológico celular *M. leprae*-específico, aunque este no es el caso de la tuberculosis pulmonar. Es importante destacar que la mayoría de pacientes de Malasia<sup>6</sup> que recidivaron con bacilos dapsona resistentes iniciaron su tratamiento con dapsona oral dos veces por semana o la sulfona inyectable, solapsone, la cual dio lugar a niveles plasmáticos considerablemente más bajos que los obtenidos con la dapsona oral diaria, y que todos eran multibacilares, lepromatosos. Además, en este grupo de Malasia los pacientes tratados con solapsone recidivaron con organismos dapsona resistentes en mayor porcentaje (8.4%) que los tratados con dapsona oral.

Como los pacientes de Sungi Buloh estuvieron hospitalizados durante su tratamiento y mejor controlados los porcentajes por recidivas dapsona resistentes, en otros centros de tipo ambulatorio fueron mucho más elevados. Ji<sup>7</sup> revisó el riesgo relativo de desarrollar resistencia secundaria a la dapsona en varios países y halló que la resistencia a la dapsona era prevalente y de nivel elevado (0.01% en pienso de ratón equivalente a 100 g en humanos) en casi

todos ellos. En Costa Rica, el 6.8% de los pacientes lepromatosos desarrolló resistencia a la dapsona al ser tratados con glucosulfona sódica (promín), que al igual que el solapsane, consigue niveles plasmáticos considerablemente menores que con pacientes tratados con dosis apropiadas de dapsona.<sup>8</sup> En Etiopía, Pearson<sup>9</sup> detectó que el 15% de los pacientes lepromatosos presentaban recidivas por resistencia a la dapsona. Cuando las cepas etíopes se inocularon en almohadilla plantar, la mayoría era resistente a sólo el 0.0001% de dapsona en el pienso alimenticio y no en niveles superiores. Probablemente, una de las consecuencias del porcentaje tan elevado de resistencia fuera la práctica de iniciar el tratamiento con una dosis de 10 mg/semana e ir incrementando gradualmente la dosis durante los siguientes 6 meses hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 200 mg semanales, seleccionando cepas con baja resistencia. En resumen, el hecho de encontrar prevalencia de recidivas por resistencias secundarias a la dapsona no fue lo sorprendente, sino que la prevalencia fuera tan baja, y resultaba especialmente baja en las condiciones más ideales como en Malasia y no aparecía en todos los pacientes.

Para el Grupo Científico de Trabajo de la OMS, que comenzó sus deliberaciones en 1977, resultaba más preocupante todavía el hecho de que los casos de recidivas por resistencias secundarias a la dapsona se extendieran a pacientes sin tratar y empezaron a diagnosticarse las resistencias primarias a la dapsona. Igualmente preocupaba el hecho de que casi la mitad de los casos lepromatosos sin tratar en Etiopía ya presentaban bacilos *M. leprae* resistentes del tipo 0.0001% en pienso alimentario, aunque no de nivel resistencia superior.<sup>10</sup> Esto probablemente se debió a la selección de bacilos con niveles bajos de resistencia a consecuencia de las dosis tan bajas empleadas en aquellos lugares. Además, como se había detectado anteriormente que las cepas salvajes de *M. leprae* presentaban una sensibilización entre 0.00003% y 0.001% a la dapsona en el pienso para ratones, pocas cepas requerían concentraciones mayores de dapsona para inhibir su crecimiento.<sup>11</sup> Análisis genéticos recientes han demostrado que una mutación en el gen *fol 1b* es responsable de la resistencia a la dapsona desde 0.01% hasta 0.001% pero no detectaron mutaciones con resistencia del tipo 0.0001%.<sup>12</sup> Además, la mayoría de la “resistencia primaria a la dapsona” observada en distintos países hasta 1985 sólo era resistencia de 0.0001% a la dapsona en pienso alimenticio, pero no superior.<sup>7</sup> Un trabajo reciente realizado en Cebu, Filipinas, mediante análisis genómico ha detectado que las mutaciones en el gen *fol 1b* de pacientes sin tratar son poco frecuentes y están limitadas a la población de una aldea adyacente al leprosario donde gran parte de dicha población fueron pacientes de lepra tratados con monoterapia con dapsona.<sup>13</sup> A finales de la década de los 70 del siglo XX, Jacobson<sup>14</sup> reportó que en Carville, Luisiana, había pacientes de lepra lepromatosa sin tratar que estaban infectados con *M. leprae* resistente a 0.001% e incluso 0.01% dapsona, sin embargo, esta confirmación no pudo ser reconfirmada y

no se detectaron más casos de resistencia primaria a la dapsona mediante la técnica de la almohadilla plantar. Nosotros llevamos a cabo un gran estudio para evaluar la sensibilidad al *M. leprae* en todos los pacientes de tipo lepromatoso detectados durante varios años en San Francisco y alrededores. Estos pacientes eran inmigrantes que se habían infectado en sus países de origen. Se halló<sup>15</sup> que en los 101 pacientes analizados, todos excepto uno de Filipinas que era resistente a 0.0001% dapsona, eran sensibles a los tres niveles de resistencia y la resistencia detectada en el único caso estaba en el mismo rango que algunas de las cepas salvajes analizadas. Por tanto, la resistencia primaria a la dapsona parece ser poco frecuente y estar limitada a un nivel de resistencia detectado en algunas cepas salvajes y para las que no se ha podido detectar ninguna mutación relevante. En cualquier caso, 0.0001% dapsona en el pienso alimenticio produce niveles plasmáticos equivalentes a los que consigue 1 mg de dapsona en humanos y resulta clínicamente insignificante para los pacientes tratados con 100 mg diarios.<sup>16</sup> Resumiendo, la opinión de que fue necesario introducir la multiterapia en 1982 por los problemas de resistencia primaria y secundaria no resulta ser muy convincente. Aunque las recidivas por resistencia secundaria a la dapsona son infrecuentes si se mantiene la dosis óptima de dapsona como en Malasia, lo que generalmente no es posible, se concluyó que había que introducir uno o más principios activos, aun siendo el problema de la resistencia primaria a la dapsona prácticamente inexistente. Como la resistencia adquirida a la dapsona constituía una gran preocupación, la única forma de prevenirla fue administrar una terapia combinada como en la tuberculosis.

La otra gran preocupación del comité de trabajo en 1977 era el problema de los *M. leprae* persistentes, a pesar de tratamientos antimicrobianos de larga duración. En Malasia, siete de 12 pacientes lepromatosos tratados durante 10-12 años con dapsona presentaban bacilos persistentes viables susceptibles a la dapsona en, al menos, uno de los cuatro puntos siguientes: piel, nervios periféricos, músculo esquelético, o músculo dartos.<sup>17</sup> Poco después, descubrimos<sup>18</sup> que incluso 5 años de rifampicina no consiguieron eliminar los persistentes en 20 de 32 pacientes cuando se analizaron los mismos cuatro puntos para determinar la viabilidad del *M. leprae* mediante la inoculación en la almohadilla plantar de ratón. Lo más importante de este hecho es la posibilidad de que estos persistentes sean causa de recidiva clínica. El hecho de que los organismos persistentes pudieran causar una recidiva clínica, ya fue reconocido a principios de la década de 1950. Alrededor del año 1977, la mayoría de clínicos ya habían observado a pacientes lepromatosos tratados con uno o varios principios activos durante años que recidivaban después de finalizar la terapia, pero todavía había muy poca información sobre la magnitud del riesgo. Del estudio de Karimui en Papúa Nueva Guinea también surgió la posibilidad de que los persistentes constituyeran un problema en el tratamiento de la lepra

lepromatosa, en el que 5 de 28 pacientes lepromatosos albergaban bacilos enteros ácido alcohol resistentes (bacilos activos) en piel después de 3-5 años de tratamiento con acedapsona y niveles esperados de sulfona plasmática.<sup>19</sup> Además, en lo que entonces fue considerado una novedad terapéutica aunque controvertida, el director del leprosario de Sugai Buloh, Bhojwani, cesó la monoterapia en 362 pacientes lepromatosos polares y borderline que habían sido tratados durante 18.5 a 22 años y que durante varios años consecutivos resultaron negativos en el frotis cutáneo. En este grupo de pacientes, 25 de ellos (8.6%) recidivaron durante los 8-9 años siguientes, empezando el primer año y a un ratio del 1% anual.<sup>20</sup>

Los estudios anteriores proporcionaron evidencia de que los persistentes de la terapia sulfónica pueden ser causa de recidiva clínica. Quizás la multiterapia, introduciendo la rifampicina, pueda modificar ese riesgo. En un ensayo en Malta, se administró rifampicina, dapsona, protionamida e isoniazida, durante 18-24 meses y los 4 años del alta y no hubo ninguna recidiva.<sup>21</sup> Desafortunadamente, no se conoce el tipo de lepra tratado en Malta y muchos pacientes habían recibido monoterapia con dapsona años antes.

Las metas del Grupo Científico de Trabajo de la OMS en sus muchas reuniones y búsquedas de fondos se centraron en la quimioterapia con modelos animales y ensayos clínicos, dedicados prácticamente en exclusiva a evaluar los cuatro antimicrobios efectivos y disponibles: dapsona, rifampicina, etionamida/protionamida y clofazimina, solos o combinados. De manera que en 1977 y en años sucesivos, la OMS apoyó varios ensayos para investigar la mejor combinación de quimioterapia para la lepra. El más grande fue un ensayo con multiterapia en pacientes lepromatosos durante 2 años con cinco pautas distintas y con sólo 39 pacientes.<sup>22</sup> Este ensayo evaluaba la viabilidad del *M. leprae* en almohadilla plantar de ratón a los 3, 12 y 24 meses después de haber iniciado el tratamiento. Las pautas eran variadas, pero todas incluían rifampicina, aunque a distintas dosis y posología, junto a uno o más principios activos —dapsona 100 mg, clofazimina 100 mg, y protionamida 500 mg— administrados todos diariamente. Debido al reducido número de pacientes en cada grupo, llegar a alguna conclusión resultaba difícil, pero cada pauta presentó “persistentes”, aproximadamente en un 9% de las veces, sin tener relación con la pauta ni la duración del tratamiento. En la descripción de este ensayo se comentaron estos hallazgos, afirmando que: “En esos momentos, ya que el índice de recidivas sería inaceptablemente elevado, como consecuencia de la presencia de persistentes, no se consideró ético realizar ensayos clínicos en aquellos pacientes lepromatosos tratados con quimioterapia y cuyos índices de recidivas fueran evaluados posteriormente. Por tanto, el Comité de Planificación no pudo evaluar el riesgo que para los pacientes representaban los *M. leprae* persistentes.”

En otro estudio de esa época patrocinado por THELEP<sup>23</sup> comparamos la viabilidad del *M. leprae* en pacientes tratados inyectando  $5 \times 10^3$  *M. leprae* ob-

tenidos de los mismos en almohadilla plantar de ratón normal o  $10^6$  *M. leprae* inoculado en las almohadillas de ratones Lewis timectomizados neonatalmente y, por tanto, inmunosuprimidos (NTLR). Se trataron grupos de siete u ocho pacientes con una dosis inicial de rifampicina semanal de 1500 mg y dapsona diaria durante 1 mes o 900 mg de rifampicina semanal y dapsona diaria un mes. En los estudios anteriores ya se había constatado la rápida inactivación del *M. leprae* en los pacientes lepromatosos tratados con rifampicina y, por tanto, no sorprendió que en estos trabajos las biopsias obtenidas en los primeros días, 1 semana, 2 semanas y 4 semanas después, no se detectara presencia de bacilos en el ratón normal [dos de 54 biopsias (4%)]. El crecimiento en ratones NTLR fue del 52% (30/58 biopsias). Se concluyó que el NTLR es un modelo más sensible para detectar persistentes. No se obtuvo diferencias significativas en cuanto a viabilidad entre los dos regímenes con rifampicina. Mientras que la dosis de 1500 mg de rifampicina no había sido utilizada y por consiguiente no podía considerarse una dosis candidata para el tratamiento de la lepra, la oportunidad única de determinar si la rifampicina diaria es más efectiva que la rifampicina administrada intermitentemente se perdió, probablemente porque su coste resultaría prohibitivo para los países endémicos y sigue sin estar aclarado actualmente. Desafortunadamente, después de este estudio se abandonó el modelo NTLR para el control de ensayos clínicos.

Desde el mismo inicio del Grupo Científico de Trabajo THELEP ya destacaron varios temas como muy importantes:

- (1) En particular, en las zonas endémicas para la lepra del mundo no había la suficiente infraestructura sanitaria para asegurar un suministro vitalicio de medicación. Por tanto, para asegurar el éxito de un programa de control de la lepra se necesitaba tratamiento farmacológico de una duración limitada.
- (2) Aunque la rifampicina había demostrado su acción bactericida frente al *M. leprae* ya en 1970<sup>24</sup> y en varios estudios, se había utilizado muy poco para la lepra por su coste de 1\$/día. Sin embargo, se consideraba imprescindible en cualquier pauta combinada para la lepra. Debido a la preocupación sobre la resistencia a la sulfona y el buen resultado obtenido con la multiterapia en la tuberculosis, se consideró fundamental incluir la rifampicina en el tratamiento de la lepra. Sin embargo, su administración diaria resultaría prohibitiva para muchos países endémicos.
- (3) Por temor a la prevalencia de la resistencia a la sulfona, un tratamiento con rifampicina y dapsona podría considerarse como monoterapia con rifampicina en muchos casos. Por tanto, había que añadir un tercer quimioterapéutico para prevenir una potencial monoterapia con rifampicina en caso de resistencia a la dapsona, que pudiera seleccionar cepas *M. leprae* rifampicina resistentes. Como en aquellos momentos sólo se disponía de clofazimina y etionamida/protionamida, se tenía que seleccionar uno para el tratamiento de lepra MB. Debido a la hepatotoxicidad de la etionamida,

incrementada por la administración conjunta con rifampicina, así como su frecuente intolerancia gastrointestinal, se acabó seleccionando a la clofazimina, aunque en las recomendaciones de la OMS se permitiera la sustitución por etionamida/protionamida como alternativa, especialmente para personas de piel clara donde la pigmentación sería estéticamente rechazable.

(4) La OMS no disponía de remedios para combatir el riesgo de los persistentes y tenía la esperanza de que el riesgo de recidiva fuera mínimo.

Algunos, incluyendo Gelber, objetaron sobre la MDT de 2 años, ya que la recomendación hecha a nivel mundial carecía de apoyo clínico y un control del índice de recidivas. Sin embargo, la mayoría de los miembros del Grupo Científico de Trabajo apoyaron su implementación. Es importante destacar que la pauta MDT OMS siempre se llamó “Quimioterapia de la lepra para los Programas de Control”.<sup>27</sup> Esto implicó que no fuera considerada como una recomendación, aun teniendo la posibilidad de proponer pautas alternativas e incluso más eficaces. En ningún momento durante las reuniones de THELEP en la década de 1970 y principios de 1980 fue considerada la quimioterapia como instrumento para eliminar la lepra.

Por tanto, en 1982 la OMS<sup>27</sup> recomendó para adultos con lepra PB (IB<2) 6 meses de tratamiento con 600 mg. de rifampicina supervisada mensualmente más 100 mg. de dapsona diarios sin supervisión.

La pauta estándar recomendada para adultos con lepra MB (IB ≥2) era de 2 años o hasta la negativización de la baciloscopia:

Rifampicina:	600 mg una vez al mes, supervisada;
Dapsona:	100 mg diarios, auto-administrados;
Clofazimina:	300 mg una vez al mes, supervisado, y 50 mg diarios, auto-administrados.

Estas recomendaciones de la MDT OMS en 1982, fueron apoyadas con cierto retraso tanto por los programas de salud nacionales como por las organizaciones no gubernamentales. Además, la MDT OMS se administró sin excepciones en todo el mundo. Aunque sea difícil de cuantificar, la introducción de la MDT OMS revitalizó los programas de lepra nacionales y fue un revulsivo para los afectados y el personal sanitario. Con toda seguridad, la promesa de una curación frente a una afección considerada incurable habría de motivar profundamente al personal sanitario y a los afectados. Sin embargo, las discapacidades como consecuencia de procesos neuropáticos anteriores al inicio de la quimioterapia no podían beneficiarse con la MDT. Los opositores a la MDT OMS fueron considerados herejes y pesimistas. No se reconocieron problemas con la implementación de esta estrategia, incluyendo efectos adversos/toxicidades, como tampoco en la adherencia y finalización del tratamiento.

Además, la OMS no apoyó los ensayos clínicos que evaluaron los resultados y las probabilidades de recidivas.

## LOGROS DE LA MDT OMS

La medida del éxito o fracaso de la MDT/OMS para el paciente se basa en si el tratamiento finaliza con la curación o con una recidiva. Todavía complica más este hecho el que la recidiva en pacientes tratados puede ser consecuencia de bacilos persistentes o de reinfección con una nueva cepa de *M. leprae*. Aunque actualmente se ha avanzado mucho en la diferenciación de cepas de *M. leprae*, la fijación y parafinado de las muestras no permite la diferenciación de cepas en esa muestra y, por consiguiente, la distinción entre recidiva y reinfección. Además, no hay una clara definición de lo que significa una recidiva siendo PB o MB. Para los pacientes cercanos al polo tuberculoide (la mayoría PB), rara vez se puede demostrar la presencia de bacilos y la recidiva se confirma clínicamente con la complicación añadida que supone la dificultad de distinguir una recidiva de una leproreacción tipo 1. Los trabajos publicados sobre las recidivas en pacientes MB no emplean los mismos criterios. Para una recidiva, estos se basan en las siguientes observaciones: lesiones nuevas o activas, aumento del índice bacteriológico (IB) en cualquier punto de toma (generalmente 2+ o más de IB) y crecimiento de *M. leprae* en almohadilla plantar. Los estudios sobre la frecuencia de las recidivas en pacientes MB son difíciles de comparar ya que algunas cumplen los tres criterios, otros dos, y otros sólo uno. Además, la frecuencia de las recidivas está influenciada por el período de seguimiento. Desafortunadamente, en la mayoría de centros ya no se realizan baciloscopias y la experimentación en almohadilla plantar tampoco está disponible. Si bien en algunos estudios las lesiones por recidivas contienen normalmente *M. leprae* que se reproducen en ratones, los casos por persistentes sin evidencia de recidiva pueden confundir este tema.

La lepra PB a menudo cura espontáneamente, incluso hasta en un 70% de los casos. Sin embargo, la MDT OMS para lepra PB de 6 meses de duración generalmente suele ir bien.<sup>28-31</sup> Esto no resulta sorprendente, ya que la resistencia a la dapsona en la era de la monoterapia y las recidivas por persistentes estaban prácticamente limitadas a BL/LL (MB). Es interesante el estudio de las Filipinas, donde 66 pacientes PB, la mayoría BT, fueron tratados con MDT OMS y controlados durante 11·3 años, con el resultado de dos recidivas tardías a los 8 y 12 años después de finalizar el tratamiento. Hay que destacar en ese estudio que 6 meses con dosis mensuales de rifampicina (600 mg), ofloxacino (400 mg) y minociclina (100 mg) (ROM) fueron igual de efectivos. De 58 pacientes controlados durante 12·8 años solamente hubo una recidiva, 3 años después de finalizar el tratamiento. En base a un estudio multicéntrico a doble ciego llevado a cabo en India con lepra PB de lesión única, una dosis ROM resultó

ser superior al tratamiento estándar MDT OMS<sup>32</sup> y ya fue recomendado por la OMS en el 2002 como alternativa al tratamiento de 6 meses PB OMS para casos con lesión única.<sup>33</sup>

En el estudio de cohortes MB con un período de seguimiento más largo, después de los 2 años de toma de MDT, la frecuencia de las recidivas fue tres veces mayor cuando los pacientes eran evaluados por leprólogos en vez de por personal sanitario experimentado.<sup>34,35</sup> En este estudio se definieron las recidivas como el desarrollo de nuevas lesiones y un incremento del IB de al menos 2+. Las lesiones de todos los pacientes que recidivaron albergaban *M. leprae* viable obtenido en almohadilla plantar de ratón. De las 23 recidivas, todas eran sensibles a la rifampicina y clofazimina y sólo un caso fue dapsona muy resistente. En ese estudio, la primera recidiva ocurrió a los 6 años de haber completado el tratamiento, ocho recidivaron entre 6 y 9 años después, mientras que 15 lo hicieron a los 10 años o más, hasta llegar a un caso que recidivó después de 16 años. Hay que destacar que todos los casos recidivados excepto uno, presentaban un IB inicial de  $\geq 2.7$  (4 o más puntos de toma) y todos exceptuando dos, fueron frotis negativos antes de recidivar. En las Filipinas, en pacientes MB con IB iniciales de al menos 2.7 y evaluados durante 12 o más años por leprólogos experimentados, hubo un 21% de recidivas. El incremento del IB de las lesiones recidivadas resultó ser significativo, del orden de 4-5+.

Además, en pacientes tratados con 2 años de MDT OMS, el Grupo de Estudio Marchoux<sup>36</sup> (Malí) detectó que, después de un seguimiento tanto clínico como bacteriológico durante 5 años, recidivaron un 20% (7/35) de los pacientes MB y un 39% (7/18) con un IB  $\geq 4+$  previo al tratamiento. Además, en Agra (India) después de 2 años de MDT OMS y un período de seguimiento de 4 años, se detectó recidiva bacteriológica, pero no clínica, en el 7% (20/260) de los pacientes MB y un 17% (18/107) en los IB  $\geq 4+$  anterior al tratamiento.<sup>37</sup> Hay que destacar que en ensayos con pautas cortas para tratar la tuberculosis, se consideraron inaceptables los índices de recidivas mayores del 5%.<sup>38-40</sup> Recientemente, Shetty<sup>41</sup> presentó datos sobre 62 casos derivados con recidivas en Mumbai, la mayoría tratados con MDT OMS y algunos eran casos PB. Por tanto, hay evidencias de que los pacientes MB están en peligro de recidivar y en algunos estudios con unos índices inaceptables.

Aunque sea después de 18 años de monoterapia con dapsona y al cesar el tratamiento, las recidivas empiezan en el primer año y se van presentando con una frecuencia del 1%/año durante los siguientes 9 años,<sup>20</sup> y hay evidencias acumuladas desde 1989<sup>42</sup> de que al introducir rifampicina en el tratamiento las recidivas para los casos MB, como se observó en las Filipinas,<sup>34-35</sup> empezaron considerablemente más tarde. En 1989, Grosset *et al.*<sup>42</sup> informaron sobre 39 pacientes tratados con rifampicina como monoterapia por presunta resistencia a la dapsona y observaron que las recidivas se presentaban 8 años después como promedio, 22 eran rifampicina resistentes y 17 rifampicina sen-



sibles. Pattyn<sup>43</sup> informó de un caso similar después de una pauta intensiva de 6 semanas con cuatro principios activos (rifampicina, ofloxacino, dapsona y minociclina) donde las recidivas se detectaron a los 6 años y se doblaban en el 8º y 9º año. El Grupo de Estudio Marchoux<sup>36</sup> confirmó que las recidivas MB después de 2 años MDT OMS se presentaban con un promedio de  $6 \pm 1.5$  años después de completar la terapia, mientras que en Agra, India, donde las recidivas se confirmaban bacteriológicamente alrededor del 30% de los casos no presentaban manifestaciones clínicas, el tiempo medio de recidiva era de cuatro años.<sup>37</sup> Hay que destacar que el Grupo de Estudio Marchoux<sup>44</sup> reportó que a los 3.5 años de seguimiento, el índice de recidiva era muy bajo, un 2.9% que animó a Ji a pensar que con un año de MDT OMS era suficiente. Sin embargo, Ji<sup>45</sup> cambió de criterio al observar que durante un período más largo de seguimiento las recidivas representaban el 20% en los pacientes MB y el 40% en los de IB > 4.<sup>36</sup> También en Agra, las recidivas era significativamente mayores en los pacientes MB seguidos durante más de 4 años que en el grupo con menor seguimiento.<sup>37</sup> Finalmente, en Karigiri, India, las dos recidivas se detectaron en pacientes MB a los 14 y 15 años de haber completado los 2 años de terapia MB.<sup>46</sup>

En 1982<sup>27</sup> y 1988<sup>47</sup>, la OMS recomendó un seguimiento de los pacientes durante 5 años después de haber completado el tratamiento. De hecho, en el Congreso Internacional de Lepra de 1993 en Florida, el Comité de Expertos en Quimioterapia, moderados por Waters, detectó un número significativo de recidivas entre los 5-10 años de haber completado el tratamiento, sobre todo en África, y recomendaron un seguimiento de los pacientes MB de 10 años.<sup>48</sup> Un año después, en 1994, la OMS basándose en la eficacia de la MDT para lepra MB, desaconsejó el seguimiento después de haber finalizado el tratamiento.<sup>49</sup> Es importante saber que una caída del IB en pacientes MB, generalmente se presenta como una unidad/año y no está relacionada con la eficacia de la terapia contra la enfermedad, y que para los pacientes MB ni el índice de caída del IB ni el conseguir que la baciloscopia sea negativa pueden considerarse útiles para predecir el éxito o el fracaso del tratamiento, p. ej., la recidiva. Solamente los índices de recidivas que se presentan incluso a los quince años pueden servir como indicadores del resultado final del tratamiento.

Existen datos contradictorios que afirman que las recidivas después de 2 años de MDT OMS para lepra MB son bajas. Sin embargo, estos estudios presentan inconvenientes, como que la información se obtenía mediante cuestionarios, durante un período de seguimiento corto o con datos de un bajo porcentaje de pacientes con elevada carga bacteriana.

Un estudio de Karigiri, India<sup>46</sup> en pacientes MB baciloscopia positivos, seguido durante  $16.4 \pm 1.8$  años presentó un índice de recidivas bajo (dos de 84; 2%) para pacientes del tipo MB, pero el estudio sólo tenía un 12% de pacientes con un IB inicial  $\geq 3+$ ; además, aproximadamente la mitad de los pacientes

MB no pudieron ser seguidos; y entre estos había un porcentaje significativamente mayor de lepra borderline (BL) y LL con un IB inicial mayor. Además, muchos de estos pacientes habían recibido anteriormente monoterapia con dapsona y más de la mitad de los pacientes recibió más de 2 años de MDT, siendo tratados hasta la negativización de la baciloscopia. A pesar de todo esto, el 20% de los pacientes con un IB  $\geq 3+$  recidivaron.

Gebre *et al.*<sup>50</sup> no encontraron recidivas en 256 pacientes MB tratados durante 2 años con MDT y seguidos por personal sanitario experimentado pero no leprólogos. Desafortunadamente, el seguimiento fue corto, sólo un 38% de pacientes cumplió los 5 años de vigilancia, un total de 97 casos y 20 casos con un IB  $> 4+$ .

Finalmente, sólo hay un trabajo significativo publicado sobre recidivas en pacientes MB tratados durante un año con MDT.<sup>51</sup> En ese estudio, solamente se detectó una recidiva en 300 pacientes MB. Desafortunadamente, el seguimiento promedio fue de sólo 6.4 años, un período en que en el estudio de Cebú, después de 2 años de MDT, las recidivas MB apenas habían iniciado.<sup>34,35</sup> Más desafortunado todavía aún fue que ese estudio se interrumpiera, sin que no se planificaran posteriores períodos de seguimiento.

## **CAMBIOS EN LA DURACIÓN DE LA MDT OMS Y CLASIFICACIÓN MB/PB LEPROSA**

En 1998,<sup>52</sup> basándose en la logística operativa y no en la información clínica, la unidad OMS para la lepra recomendó reducir la terapia MB a un año. En esos momentos, debido a sus resultados, la MDT OMS de 2 años para la lepra MB parecía eficaz y el número de recidivas después de los 2 años de tratamiento MDT para lepra MB era escaso. Sin embargo, como las recidivas MB se presentan después de varios años, el período de evaluación era muy corto. En el año 2002, se iniciaron tratamientos de 6 meses para la lepra MB,<sup>53</sup> sin datos ni información todavía sobre recidivas después de un año de tratamiento.

En 1982<sup>27</sup> la clasificación de paciente MB y PB era algo arbitrario, al principio un MB era con IB  $\geq 2+$ , y posteriormente (1988)<sup>47</sup> cualquier muestra positiva. En 1995, la clasificación MB requería presentar  $> 5$  lesiones cutáneas,<sup>54</sup> para intentar obviar la necesidad de la baciloscopia y las biopsias, herramientas muy importantes para identificar pacientes en riesgo de fracaso terapéutico. Aunque el recuento de las lesiones facilitó la clasificación de la lepra para el personal sanitario y de ese modo contribuyó a su eliminación, la misma definición de lesiones cutáneas anestésicas o engrosamiento neural descartó a la mayoría de pacientes MB graves, previamente clasificados como BL o LL.

Además, particularmente en áreas donde los pacientes frecuentemente presentan una alta carga bacteriana, el recuento de lesiones dio como resultado

un considerable número de pacientes que mediante las baciloscopias serían clasificados como MB y que ahora eran considerados como PB y tratados equivocadamente.<sup>55</sup> En las Filipinas<sup>55</sup> encontramos que el 57% de los pacientes clasificados como PB según el recuento de lesiones fueron frotis cutáneo positivos, el 31% con un IB  $\geq$  2+ en una o más muestras y el 36% fue clasificado histopatológicamente como BL o LL. También, el recuento de lesiones con cierta frecuencia dio como resultado todo lo contrario, pacientes que habrían sido previamente clasificados como PB fueron diagnosticados como MB y sobretreatados.<sup>56</sup>

## INTEGRACIÓN EN LOS SERVICIOS SANITARIOS GENERALES

La OMS recomendó la integración de la lepra en los servicios sanitarios generales.<sup>57</sup> Esto supone cierta ventaja desde el punto de vista de la corrección política y la accesibilidad teórica a más recursos para un correcto diagnóstico y tratamiento. La OMS declaró: “Los signos clínicos de la lepra precoz son visibles y los signos cardinales, p. ej., la pérdida de sensibilidad en la piel afectada es exclusiva a esta enfermedad. Se puede capacitar a todo el personal sanitario mediante protocolos sencillos para el diagnóstico y para que prescriban el blíster MDT adecuado.<sup>57</sup> Por otro lado, contrario a este planteamiento, la lepra se confunde en bastantes ocasiones con otras afecciones dermatológicas y el diagnóstico es confuso, incluso para los dermatólogos experimentados. El diagnóstico de lepra es incluso más confuso actualmente, ya que la histopatología y la baciloscopia no son muy empleadas ni están disponibles. Además, en muchas zonas endémicas, los servicios de salud primarios son limitados y sobre todo facilitan cuidados para problemas sanitarios agudos – el mantenimiento de los servicios para otros problemas médicos crónicos como diabetes, hipertensión, SIDA y tuberculosis es crucial. La integración ha disminuido la percepción en la lepra que era el punto clave de los programas verticales. Rao *et al.*<sup>58</sup> constataron que en Tamil Nadu, antes de la integración, prácticamente todos los pacientes eran seguidos para asegurar que cumplieran con el tratamiento, pero que desde su integración en los servicios generales el tratamiento no es controlado. La integración de la lepra en los servicios sanitarios generales exige una buena formación y dedicación de los proveedores sanitarios implicados.

Una consecuencia de la integración es que la experiencia y los conocimientos de muchos leprólogos se han visto afectados, y como los servicios de salud general tienen una menor percepción de la enfermedad, el diagnóstico precoz y la implementación del tratamiento han perdido efectividad. Por lo tanto, la integración ha podido participar con el éxito que tuvo la MDT al disminuir la prevalencia e incluso la incidencia de la lepra. ¿Pero no era ese aclamado éxito un motivo para disminuir los servicios dedicados a la lepra

con menos búsquedas activas de casos y menos control sobre la administración y toma del tratamiento y, por consiguiente, unas mejores estadísticas a favor de la disminución y eliminación de la enfermedad? Hay poca información disponible sobre estas consecuencias.

#### MDT UNIFORME (U-MDT)

En el año 2002, la tercera reunión del Comité Técnico Asesor sobre Eliminación de la Lepra de la OMS (TAG)<sup>53</sup> identificó los desafíos clave para asegurar la integración y sostenibilidad de los servicios para la lepra, que fueron identificados como “simplificar y acortar las pautas multifarmacológicas actuales” y “eliminar la clasificación por motivos de tratamiento”. Se pretendía facilitar la implementación del tratamiento en condiciones de campo.

La primera U-MDT,<sup>53</sup> fue una disminución de la pauta MDT para la lepra que fue administrada a todas las formas de lepra con una duración de 6 meses (U-MDT). Algo muy importante es que el planteamiento ignoró que la lepra presenta un espectro continuo que incluye manifestaciones clínicas, bacteriológicas, histopatológicas e inmunológicas.<sup>59</sup> Otro factor a considerar tanto en la monoterapia con sulfonas como en la MDT, es que sólo los casos frotis positivos tienden a recidivar si se discontinúa el tratamiento y en la era de la monoterapia con sulfonas sólo los pacientes de lepra con elevada carga bacteriana estaban predispuestos a presentar recidivas dapsona resistentes.<sup>2,3,20,32-36</sup> Para los pacientes PB, la U-MDT exigía añadir clofazimina a la pauta anterior de 6 meses puesto que había demostrado su eficacia y por tanto, se añade un principio activo, la clofazimina, en principio no necesario y que produce hipopigmentación cutánea. Desde la introducción del recuento de lesiones,  $\geq 5$  para MB y  $\leq$  PB, el porcentaje de pacientes PB aumentó considerablemente cuando se utilizó la positividad cutánea para la clasificación. Por tanto, la U-MDT significó un sobretratamiento para un 50%-60% de los casos.<sup>66</sup> Cuando se recomendó la U-MDT, ya había preocupación por las recidivas de la MDT de 2 años, mientras que todavía no había estudios sobre recidivas con MDT de 1 año, y mucho menos con la de 6 meses. Por tanto, reducir todavía más la multiterapia no tiene fundamento demostrado. En resumen, la U-MDT, significa sobretratar al paciente PB y resulta insuficiente para el MB. La U-MDT constituye un ejemplo de pensamiento ilusorio.

Hay que destacar que, aunque ya se hayan documentado los efectos adversos para el tratamiento de la OMS, éste no ha recomendado tratamientos alternativos para estos casos. Además, para los casos que recidiven después de completar la MDT, la OMS recomienda repetir la pauta, lo cual es contraproducente y no está validado por datos científicos.

## MDT ACOMPAÑADO (A-MDT)

En 2002, la tercera reunión del Grupo Técnico Asesor de la OMS sobre Eliminación de la Lepra (TAG) recomendó la A-MDT.<sup>53</sup> Esto permite que toda la medicación sea suministrada al afectado de todos los tipos de lepra con la condición de que alguien les asista en completar toda la pauta terapéutica. La recomendación de la OMS sobre el tratamiento para la lepra se basa en su anterior experiencia con la tuberculosis, donde el tratamiento directamente observado (TDO) fue determinante para el éxito terapéutico. Con muchas enfermedades crónicas, como la diabetes y la hipertensión, la adherencia al tratamiento prescrito es muchas veces irregular y la adherencia es necesaria para prevenir complicaciones. Anteriormente en la era de la monoterapia con dapsona, Ellard<sup>61</sup> analizó la ratio dapsona/creatinina en la orina de los pacientes tratados con dapsona, y descubrió que los pacientes que acudían a las clínicas sólo tomaban la mitad de la dapsona prescrita y la cuarta parte de los pacientes tomaba su tratamiento de forma muy irregular. La supervisión de la toma mensual de clofazimina y sobre todo de la rifampicina desde los inicios de la MDT OMS para la lepra se consideraba vital para el éxito del tratamiento. Revertir este planteamiento y permitir que el tratamiento no sea supervisado y no haya controles en la clínica disminuiría significativamente la carga de trabajo, pero también sería una posible vía para el fracaso terapéutico. La adherencia al tratamiento parcialmente supervisado de la MDT OMS también fue un problema considerable como quedó constancia en el trabajo publicado por Weiland *et al.*<sup>62</sup> En un programa clínico y de investigación en el sur de la India, encontró mediante cuestionario o spot test para la dapsona que el 48% de los pacientes ambulatorios no tomaban regularmente el tratamiento, mientras que el otro tercio de los pacientes no se presentaba para el TDO. Hay poca información sobre la adherencia al tratamiento de la lepra y menos todavía sobre lo que significa completar la MDT OMS. En el tratamiento de la tuberculosis pulmonar activa, se considera completado el tratamiento si una pauta estándar de 6 meses se completa en 9. En la quimioterapia de la tuberculosis tanto una adherencia como una pauta irregular se han demostrado como la principal causa del fracaso terapéutico, así como la aparición de resistencias medicamentosas. Aunque la OMS recomendó que el tratamiento de 6 meses para la lepra PB sea completado en 9 y la MDT de un año en 18 meses, generalmente no se cumplen y no se han implementado en la mayoría de programas de control de la lepra. En una publicación de la OMS (2000) "El Empuje Final hacia la Eliminación de la Lepra/The Final Push Towards the Elimination of Leprosy" la OMS afirmó que: "10 millones de casos habían sido curados."<sup>57</sup> Sin un estándar o procedimiento sobre la adherencia al tratamiento, resulta muy difícil justificar esa afirmación. Como el seguimiento de pacientes, después de completar la MDT, había sido abandonado como planteamiento de la OMS en

1994<sup>49</sup> y la recidiva para lepra MB no empieza hasta varios años después, las afirmaciones de la OMS sobre la curación aparente y la eficacia del tratamiento no tiene ninguna base. Los temas y discusiones sobre la adherencia, que comprende completar el tratamiento están ausentes.

## LA CAMPAÑA DE ELIMINACIÓN

En la 44ª Asamblea Mundial de la Salud en 1991 se proclamó que en el año 2000 y como consecuencia de la multiterapia, la lepra sería eliminada como problema de salud pública, definido esto como menos de un caso en 10.000 habitantes. Se admite que la campaña de eliminación de la OMS nunca fue respaldada por el Comité de Expertos sobre Lepra de la misma OMS ni por sus directores en Ginebra. Además, aunque para alguna enfermedad infecciosa, de tipo vírico como la gripe A, cuando la prevalencia cae a unos determinados niveles, cesa la transmisión, para la lepra no hay información sobre cuál podría ser esa prevalencia. Por tanto, la meta de eliminación de menos de un caso por 10.000 habitantes no estaba totalmente verificada. Aunque cuando se anunció la campaña de eliminación, algunos programas TDR para enfermedades infecciosas ya se estaban iniciando, sobre todo en países en vías de desarrollo, ninguno disponía de un “producto” tipo MDT como la lepra. Así que, ¿de dónde surge el concepto de campaña de eliminación? Se especula que después del éxito de la campaña de eliminación de la viruela, la OMS buscaba otra victoria política. La eliminación de la viruela fue posible por varios motivos:

- (1) Una vacuna muy efectiva que podía ser liofilizada así como reconstituida y administrada sin refrigeración.
- (2) La viruela no se asocia con reservorios medioambientales, huéspedes animales o portadores humanos asintomáticos.

Ninguno de estos requisitos necesarios para el control de la viruela se da en la lepra. Además, aunque algunos lo consideren un argumento muy antiguo, no se ha conseguido históricamente la eliminación de ninguna infección bacteriana, y menos con solamente quimioterapia.

Las presiones para alcanzar la meta de la eliminación a nivel nacional han sido grandes y en algunos casos no queda claro si ésta se ha conseguido o no. La OMS afirmó en 2004 que la eliminación se había logrado en 122 países endémicos, quedando sólo nueve países pendientes (Brasil, República del Congo, Madagascar, Nepal, Tanzania, Angola, Liberia, Mozambique y República Centrafricana).<sup>63</sup> Sin embargo, incluso la OMS admite que el número de casos de lepra registrados en las estadísticas puede estar equivocado: “En un número significativo de países endémicos, aún es virtualmente imposible tener clara la situación actual de la lepra, qué se ha conseguido y qué queda por hacer todavía.”<sup>57</sup>

India, país con el mayor número de casos, proclamó la eliminación en el año 2004. El índice de detección disminuyó un 75% ente 2000 y 2006 desde 559,938 a 139,252.<sup>64</sup> Como el período mínimo de incubación de la lepra es de 5-7 años, la mayoría de los casos detectados en el 2006 ya estaba incubando la enfermedad en el año 2000. Por tanto, la caída tan significativa en la incidencia de la lepra entre 2000-2006 no se sostiene epidemiológicamente y, de hecho, es resultado del cambio en la definición de los casos de lepra, las prácticas de detección de la enfermedad, la integración de los servicios de lepra en los servicios de salud general y/o la interpretación de los datos. Los medios empleados han estado bien documentados:

- (1) La lepra de lesión única que reporta un tercio de los casos de India ya no era considerado más como lepra.
- (2) Un caso de lepra no se registra si era sólo diagnosticado por el clínico, sino que requería verificación de los directores de programa a nivel de distrito y estatal – precisamente los individuos bajo la presión de mejorar las estadísticas.
- (3) La búsqueda de casos activos, que antes era aplicado en la India, se discontinúa y por el estigma de la enfermedad muchos casos no se presentan voluntariamente.
- (4) Una vez confirmado un caso, tanto MB como PB y suministrado el tratamiento (un pack completo de MDT) ya no se considera un caso.

Por tanto, la eliminación en la India parece que se ha conseguido por “prestidigitación”. En otros lugares, los incentivos para conseguir las metas de eliminación fueron similares. Allá donde no se puede verificar, las presiones políticas y el orgullo nacional pueden contribuir a las proclamas sobre la eliminación.

Las verdaderas contribuciones de los tratamientos MDT OMS a la campaña de eliminación son muy controvertidas. La promesa de que la MDT OMS podía curar la enfermedad mediante un tratamiento de intervalo limitado y eliminarla como problema de salud pública consiguió importantes provisiones de medicinas gratuitas, primero por la Sasakawa Foundation y posteriormente por Novartis. Esto fue muy importante, pero es difícil sostener la eliminación de la lepra en muchos lugares donde se proclamó.

Las dianas de eliminación son en gran parte una redefinición de lo que constituye un caso de lepra. Antes de la campaña de eliminación el estándar a emplear como “caso” era la prevalencia y posteriormente sólo de los pacientes que no habían completado la MDT. A medida que el tratamiento para la lepra MB se fue acortando progresivamente, el número de casos de lepra disminuyó en concordancia. La reducción del tratamiento MB en 1998 de 2 años a 1 redujo el número de casos MB a la mitad. Cuando el tratamiento se redujo a 6

meses en el 2002 otra vez disminuyó el número de casos a la mitad. Allí donde se implementaba A-MDT, y al confirmar un diagnóstico, se suministraba un tratamiento completo al paciente, bajo el criterio de la OMS no había ningún caso de lepra a registrar.

## ANTIMICROBIANOS PARA TRATAR LA LEPROSIS Y MODELOS ANIMALES PARA EVALUAR LA QUIMIOTERAPIA PARA LA LEPROSIS

El hecho más relevante como resultado de los distintos ensayos clínicos con agentes antimicrobianos únicos y activos frente al *M. leprae* proviene del tiempo requerido para conseguir que no sean detectables los 5000 bacilos viables de *M. leprae* obtenidos del paciente e inoculados en ratón. Para la dapsona,<sup>65</sup> clofazimina,<sup>65</sup> etionamida/protionamida<sup>65,66</sup> (la protionamida es superior a la etionamida), el tiempo va desde los 3-6 meses, para el ofloxacino,<sup>67,68</sup> minociclina<sup>68-71</sup> y claritromicina<sup>71,72</sup> entre pocas semanas y pocos meses, mientras que para la rifampicina<sup>24-26</sup> y el moxifloxacino,<sup>73,74</sup> va de un día a algunas semanas.

La combinación de varios antimicrobianos para tratar la leprosis presenta el potencial no sólo de prevenir la aparición de resistencias, sino de incrementar la inactivación del *M. leprae*. Hay algún estudio en ratones con combinaciones de dos o más agentes que han demostrado ser activos frente al *M. leprae*.<sup>75-77</sup> Los resultados presentan actividad aditiva/sinérgica y no se detectan antagonismos. Como con el uso del ratón normal el tamaño del inóculo es limitado, es mejor emplear ratones neonatales Lewis timectomizados que permitan el empleo de un inóculo 10.000 veces superior. Con ese modelo, la multiterapia sólo se evaluó en un estudio, hallando también sinérgico y no antagonismo.<sup>77</sup> En ese modelo, aunque actualmente abandonado, más de la mitad de veces después de emplear rifampicina sola o dapsona y rifampicina, se detectó *M. leprae* viable, mientras que con los NTLR tratados con rifampicina y ofloxacino sólo se detectó *M. leprae* viable en el 10% de los casos y en ningún de ellos al tratar con rifampicina y etionamida, o rifampicina y minociclina.<sup>77</sup>

No parece muy consistente el hecho de que el *M. leprae* viable no puede ser detectado en ratones después de algunos meses de tratar con dapsona o incluso algunos días con rifampicina, pero sí se detecta después de algunos años de administrar dapsona. Probablemente sea una paradoja metodológica. En la almohadilla plantar se inoculan  $5 \times 10^3$  organismos y si hay más de 5 viables<sup>78</sup> presentes en el inóculo inicial, éstos se desarrollan y a los 6 meses hay  $10^6$  *M. leprae*. Se estima que un paciente lepromatoso sin tratar puede albergar  $10^{12}$  organismos en su cuerpo, de los que  $10^{10}$ - $10^{11}$  son viables. Si la terapia antimicrobiana inicial reduce los viables en un 99.9% hasta  $10^7$ - $10^8$ , un inóculo de 5000 organismos no contendría bacilos viables. Sin embargo, como los bacilos muertos son aclarados por el organismo, la proporción de bacilos viables se incrementa de manera que la detección de *M. leprae* mediante almohadilla



plantar es factible.

El descubrimiento de Shepard<sup>5</sup> en 1960 acerca de que el *M. leprae* se multiplica en la almohadilla plantar, significó la entrada en la era moderna de la investigación para la quimioterapia de la lepra y el hecho más significativo para la investigación de la lepra durante las siguientes décadas. Pero la técnica es laboriosa y propensa a errores metodológicos, particularmente por la capacidad del *M. leprae* a formar grumos. Históricamente, y sólo una vez en los laboratorios de Shepard y Levy, se consiguió que el inóculo de *M. leprae* se reprodujera y multiplicara de manera equivalente y proporcional. La técnica de almohadilla plantar permitió evaluar la viabilidad del *M. leprae* tanto en ratones infectados con *M. leprae* y tratados con antimicrobianos, como en las lesiones de pacientes en tratamiento. La técnica de la almohadilla plantar también proporciona un método para determinar la susceptibilidad o resistencia de un antibiótico, distinguir entre bacteriostático y bactericida y cuantifica el potencial bactericida de los agentes antimicrobianos individuales y en combinación.

La técnica de la almohadilla plantar fue utilizada para la investigación antimicrobiana solamente en algunos institutos e incluso con algún ajuste en la técnica para intentar reducir la laboriosidad experimental de la técnica, los resultados eran generalmente similares en distintos laboratorios tanto en ratones tratados directamente y cuando se trataba de tejidos obtenidos de pacientes en tratamiento con distintos agentes antimicrobianos. Aunque los ensayos con ratones se llevaran a cabo en varios laboratorios, destacan sobre todo los laboratorios de Shepard, Ress/Colston, Levy, Pattyn, Grosset/Ji y Gelber en San Francisco, así como Walsh en las Filipinas. Con la llegada de la MDT OMS y su aceptación a nivel mundial, los estudios sobre quimioterapia recibieron poco entusiasmo y financiación. Cuando la curación de todas las formas de lepra parecía ser ya posible, el estudio de más agentes antimicrobianos, incluso de algunos que ya habían demostrado ser superiores a los administrados en la MDT, perdió el interés. Se clausuraron a nivel mundial la mayoría de laboratorios de experimentación animal y no quedaba ninguno con experiencia en la evaluación de antimicrobianos en ratones infectados con *M. leprae* y en pacientes en tratamiento.

Lo más alarmante de la pérdida de experiencia en la técnica de la almohadilla plantar en ratón es que se necesita progresar en el desarrollo de la quimioterapia. Aunque la MDT ha sido generalmente efectiva, como hemos mencionado antes, Ji<sup>45</sup> ha demostrado que hay un subgrupo de pacientes MB con elevada carga bacilar en peligro de recidiva. Se cree que estos podrían beneficiarse de una nueva generación de MDT más bactericida compuesta por dos o más agentes que han demostrado ser más activos y bactericidas, tanto en ratones infectados *M. leprae* como en pacientes MB y superior en dos de los 3 componentes individuales de la MDT, dapsona y clofazimina, ambos

bacteriostáticos.<sup>65</sup> Para reemplazar la dapsona y la clofazimina hay algunos candidatos como las fluoroquinolonas, sobre todo el moxifloxacino, el cual ha demostrado ser el único bactericida similar a la rifampicina, minociclina y claritromicina en ratones y pacientes MB. Esto constituye una esperanza para el subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de fracasar con la MDT actual, igual que en el tratamiento más corto para tuberculosis se observa que requiere dos o más agentes bactericidas, mientras que la MDT para la lepra actual, solamente tiene uno, rifampicina.<sup>24-26</sup>

El gran problema de la multi-resistencia en tuberculosis ha iniciado una búsqueda para el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes para tratar esta afección. Algún agente, quizás en el futuro, presente ventajas también para tratar la lepra. Una molécula especialmente esperanzadora para el tratamiento de la tuberculosis, el PA824, no ha demostrado ser efectivo para la lepra en ratones infectados, como consecuencia de la pérdida de genes diana de *M. leprae* que sí están presentes en *M. tuberculosis*.<sup>79</sup> De considerable interés para el futuro de la quimioterapia de la lepra es R207910 (TMC 207, Bedaquilina). R207910 representa una nueva clase de antimicrobianos, las diarilquinolonas, que son activos frente a las micobacterias.<sup>80</sup> En la tuberculosis murina, él sólo es más bactericida que los 3 principios activos generalmente incluidos para tratar la tuberculosis pulmonar activa (isoniazida, rifampicina, y pirazinamida)<sup>80</sup> y ha sido efectivo incluso para la tuberculosis forma multi-resistente.<sup>81</sup> En ratones infectados con *M. leprae*, la bedaquilina ha demostrado ser bactericida durante la fase de multiplicación logarítmica<sup>82</sup> y latente,<sup>83</sup> incluso a dosis bajas y tratamiento intermitente (incluso una vez al mes). Pronto, pues, se espera que se inicie un ensayo clínico en pacientes de lepra con bedaquilina. Además, hay nuevos antimicrobianos (OPC-6728, LL3858, PNU100480 y SQ106) efectivos frente al *M. tuberculosis in vitro* y en ratones infectados que están siendo ya evaluados en ensayos clínicos de tuberculosis.<sup>84</sup> Cada uno de ellos presenta nuevos mecanismos de acción, no hay resistencia cruzada con la quimioterapia ya existente y son activos frente a la tuberculosis multi-resistente. Por falta de instalaciones y laboratorios con la técnica de la almohadilla plantar disponible, ninguno de ellos se ha evaluado en ratones y mucho menos en humanos afectados de lepra.

## CONCLUSIÓN (¿DÓNDE ESTAMOS Y HACIA DÓNDE VAMOS?)

¿En que punto nos encontramos actualmente? La MDT OMS ha demostrado ser efectiva para tratar la lepra PB y la mayoría de casos MB. Las recidivas parecen limitadas a los casos BL y LL con elevada carga bacteriana y las recidivas en este grupo de pacientes aparecen tarde —en las Filipinas empezaron a los 6 años y la mayoría a los 10 años, después de discontinuar el tratamiento—. Por tanto, como resumió Ji<sup>45</sup> y nosotros estamos de acuerdo con ello<sup>35</sup> hay un

subgrupo identificable de pacientes MB que podrían beneficiarse de una multiterapia más bactericida. Aunque ese subgrupo de pacientes puede ser identificado por leprólogos experimentados en base a signos clínicos solamente, la reimplementación de las baciloscopias y las biopsias podría facilitar todavía más el diagnóstico. Las opciones para ese subgrupo de pacientes incluyen:

- (1) El tratamiento MDT MB OMS seguido por monoterapia con dapsona continuada. Gelber<sup>85</sup> trató a 127 pacientes BL/LL dapsona sensibles con 100 mg diarios de dapsona y 100 mg diarios de rifampicina durante un promedio de 5 años y dapsona continuada posteriormente. El seguimiento durante 9·7 años de promedio y 4·1 años de promedio después de la negativización de la baciloscopia, no detectó ningún caso con nuevas lesiones cutáneas ni positividad cutánea.
- (2) Una nueva generación de MDT quizás demuestre ser más eficaz. Además de la rifampicina, los componentes potenciales incluyen varias fluoroquinolonas, minociclina y claritromicina. De entre estas alternativas, el moxifloxacino es particularmente útil, ya que los resultados clínicos en ratones demostraron que es muy bactericida y equivalente en este aspecto a la rifampicina. También, en ratones, la rifapentina<sup>83</sup> resultó ser superior a la rifampicina y por su elevada vida media puede presentar más ventajas que la rifampicina para una nueva combinación de MDT. Actualmente, pensamos que una nueva generación de MDT podría ser con rifapentina, moxifloxacino y minociclina.

Resumiendo, nuestro trabajo no ha terminado. Resulta esperanzador que las recidivas en lepra no se asocien con secuelas neurológicas, a no ser que se retrase mucho el volver a tratar. No queda totalmente claro si el subgrupo de pacientes MB que recidivaron se beneficiaron de la pauta más bactericida descrita anteriormente, ya que los que recidivan quizás sean los que mantienen una anergia de por vida al *M. leprae*.<sup>86</sup> Aunque por otro lado, el tratamiento de la tuberculosis pulmonar con una pauta bactericida en pacientes de SIDA anérgicos sí parece ser eficaz.

Desde que se recomendó la MDT actual, se han introducido modificaciones en la pauta farmacológica para simplificar y reducir la logística para la quimioterapia de la lepra. Esto incluye la definición de lo que constituye un caso de lepra, clasificación de la lepra y pauta de MDT más corta, la integración, U-MDT y A-MDT. Todas estas modificaciones han simplificado el control en el campo, pero también la eliminación. Aunque los inconvenientes de estas estrategias ya han sido revisados, hay que recordar que nuestra responsabilidad fundamental es tratar a los pacientes de lepra precoz y eficazmente y no el conseguir unas metas de eliminación burocráticas.

La lepra se puede curar con MDT y en pocos casos se considera una enfer-

medad incurable que exige tratamiento de por vida. Pero después de completar la MDT hay un subgrupo de pacientes MB con un elevado índice bacteriano inicial con riesgo de recaer. Por lo tanto, el desarrollo de quimioterapia para la lepra sigue siendo una preocupación, mientras que la lepra es hoy en día una enfermedad más desatendida que antes. El alcance de lo que la campaña de “eliminación” ha logrado sigue siendo controvertido. Lo que es evidente es que en la década de los 60 del siglo XX, la tuberculosis y la malaria fueron declaradas bajo control y actualmente constituyen causas de mortalidad en el mundo en vías de desarrollo. También es evidente que mundialmente ha disminuido el número de especialistas e investigadores en la lepra, y algunas herramientas fundamentales para diagnosticar la enfermedad, como baciloscopias, biopsias, disponibilidad de la almohadilla plantar, control de la enfermedad mediante búsqueda activa de casos, administración supervisada de medicación y seguimiento son casi inexistentes. Por tanto, hay un potencial escenario para la reemergencia de la lepra. Deseamos equivocarnos.

## AGRADECIMIENTOS

No existe conflicto de intereses para ambos autores que conciernan a este manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Faget GH, Pogge RC, Johansen FA *et al.* The promin treatment of leprosy: a progress report. *Publ Hlth Rept*, 1943; 58: 1729.
2. Erickson PT. Relapse following apparent arrest of leprosy by sulfone therapy. *Publ Hlth Rept*, 1950; 65: 1147–1157.
3. Price RB. Relapse of leprosy in American Samoa. *Am J Trop Med Hyg*, 1959; 8: 358–363.
4. Pettit JH, Rees RJ. Sulphone resistance in leprosy. An experimental and clinical study. *Lancet*, 1964; 2: 673–674.
5. Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. *J Exp Med*, 1960; 112: 445–454.
6. Meade TW, Pearson JMH, Rees RJW *et al.* The epidemiology of sulphone-resistant leprosy. *Int J Lepr*, 1973; 41: 684.
7. Ji BH. Drug resistance in leprosy – a review. *Lepr Rev*, 1985; 56: 265–278.
8. Peters JH, Shepard CC, Gordon GR *et al.* The incidence of DDS resistance in lepromatous patients in Costa Rica: their metabolic disposition of DDS. *Int J*

- Lepr Other Mycobact Dis, 1976; 44: 143–151.
9. Pearson JM, Haile GS, Barnetson RS, Rees RJ. Dapsone-resistant leprosy in Ethiopia. *Lepr Rev*, 1979; 50: 183–199.
  10. Pearson JM, Haile GS, Rees RJ. Primary dapsone-resistant leprosy. *Lepr Rev*, 1977; 48: 129–132.
  11. Shepard CC, Rees RJ, Levy L *et al*. Susceptibility of strains of *Mycobacterium leprae* isolated prior to 1977 from patients with previously untreated lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1986; 54: 11–15.
  12. Kai M, Matsuoka M, Nakata N *et al*. Diaminodiphenylsulfone resistance of *Mycobacterium leprae* due to mutations in the dihydropteroate synthase gene. *FEMS Microbiol Lett*, 1999; 177: 231–235.
  13. Li W, Sakamuri RM, Lyons DE *et al*. Transmission of dapsone-resistant leprosy detected by molecular epidemiological approaches. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011; 55: 5384–5387.
  14. Jacobson RR. Final report of the WHO regional working group on drug policy and operational research in the leprosy programme. Manila, Philippines, 1981; 10.
  15. Gelber RH, Rea TH, Murray LP *et al*. Primary dapsone-resistant Hansen's disease in California. Experience with over 100 *Mycobacterium leprae* isolates. *Arch Dermatol*, 1990; 126: 1584–1586.
  16. Gelber RH. The chemotherapy of leprosy: lessons learned, some forgotten, current status and future prospects. *Malay J Derm*, 2005; 18: 10–17.
  17. Waters MF, Rees RJ, McDougall AC *et al*. Ten years of dapsone in lepromatous leprosy: clinical, bacteriological and histological assessment and the finding of viable leprosy bacilli. *Lepr Rev*, 1974; 45: 288–298.
  18. Waters MF, Rees RJ, Pearson JM *et al*. Rifampicin for lepromatous leprosy: nine years' experience. *Br Med J*, 1978; 1: 133–136.
  19. Russell DA, Worth RM, Scott GC *et al*. Experience with acedapsone (DADDS) in the therapeutic trial in New Guinea and the chemoprophylactic trial in Micronesia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1976; 44: 170–176.
  20. Waters MF, Rees RJ, Laing AB *et al*. The rate of relapse in lepromatous leprosy following completion of twenty years of supervised sulphone therapy. *Lepr Rev*, 1986; 57: 101–109.
  21. Freerksen E, Rosenfeld M. Leprosy eradication project of Malta. *Chemotherapy*, 1977; 23: 356–386.
  22. Subcommittee on Clinical Trials of the Chemotherapy of Leprosy (THELEP). Scientific Working Group of the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Persisting *Mycobacterium leprae* among THELEP trial patients in Bamako and Chingleput. *Lepr Rev*, 1987; 58: 325–337.

23. Gelber RH, Humphres RC, Fieldsteel AH. Superiority of the neonatally thymectomized Lewis rat (NTLR) to monitor a clinical trial in lepromatous leprosy of the two regimens of rifampin and dapsone. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1986; 54: 273–283.
24. Rees RJ, Pearson JM, Waters MF. Experimental and clinical studies on rifampicin in treatment of leprosy. *Br Med J*, 1970; 1: 89–92.
25. Shepard CC, Levy L, Fasal P. Rapid bactericidal effect of rifampin on *Mycobacterium leprae*. *Am J Trop Med Hyg*, 1972; 21: 446–449.
26. Shepard CC, Levy L, Fasal P. Further experience with the rapid bactericidal effect of rifampin on *Mycobacterium leprae*. *Am J Trop Med Hyg*, 1974; 23: 1120–1124.
27. WHO Study Group: Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Tech Rep Ser, 1982; 675: 1–33.
28. WHO Expert Committee on Leprosy. World Health Organ Tech Rep Ser, 1988; 768: 1–51.
29. Katoch K, Ramu G, Ramanathan U, Desikan KV. Comparison of three regimens containing rifampin for treatment of paucibacillary leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1987; 55: 1–8.
30. Böerrigter G, Pönnighaus JM, Fine PE. Preliminary appraisal of a WHO-recommended multiple drug regimen in paucibacillary leprosy patients in Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1988; 56: 408–417.
31. Balagon MF, Cellona RV, Abalos RM *et al*. The efficacy of a four-week, ofloxacin-containing regimen compared with standard WHO-MDT in PB leprosy. *Lepr Rev*, 2010; 81: 27–33.
32. Efficacy of single dose multidrug therapy for treatment of single lesion paucibacillary leprosy. Si lesion multi centered trial group. *Indian J Lepr*, 1997; 69: 121–129.
33. WHO. Final push strategy to elimination of leprosy as a public health problem. Questions and answers. Document, 2nd edition. WHO, 2003.
34. Cellona RV, Balagon MF, de la Cruz EC *et al*. Long-term efficacy of 2 year WHO multiple drug therapy (MDT) in multibacillary (MB) leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2003; 71: 308–319.
35. Gelber RH, Balagon VF, Cellona RV. The relapse rate in MB leprosy patients treated with 2-years of WHO-MDT is not low. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2004; 72: 493–500.
36. Jamet P, Ji B. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1995; 63: 195–201.
37. Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A. Relapses in multibacillary leprosy pa-

- tients: effect of length of therapy. *Lepr Rev*, 2000; 71: 144–153.
38. Hong Kong Chest Service and British Medical Research Council Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. First report. *Am Rev Respir Dis*, 1978; 118: 219–228.
39. East African/British Medical Research Council. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. *Lancet*, 1974; 2: 237–240.
40. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE *et al*. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167: 603–662.
41. Shetty VP, Wakade AV, Ghate SD *et al*. Clinical, bacteriological and histopathological study of 62 referral relapse cases between Jan 2004 and Dec 2009 at the Foundation for Medical Research, Mumbai. *Lepr Rev*, 2011; 82: 235–243.
42. Grosset JH, Guelpa-Lauras CC, Bobin P. Study of 39 documented relapses of multibacillary leprosy after treatment with rifampin. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1989; 57: 607–614.
43. Pattyn S, Grillone S. Relapse rates and a 10-year follow-up of a 6-week quadruple drug regimen for multibacillary leprosy. *Lepr Rev*, 2002; 73: 245–247.
44. Marchoux Chemotherapy Study Group. Relapses in multibacillary leprosy patients after stopping treatment with rifampin-containing combined regimens. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1992; 60: 525–535.
45. Baohong J. Does there exist a subgroup of MB patients at greater risk of relapse after MDT? *Lepr Rev*, 2001; 72: 3–7.
46. Norman G, Joseph G, Richard J. Relapses in multibacillary patients treated with multi-drug therapy until smear negativity: findings after twenty years. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2004; 72: 1–7.
47. WHO Expert Committee on Leprosy. WHO Tech Rep Ser, 1988; 768: 1–51.
48. Chemotherapy Workshop: 14th International Leprosy Congress. *Int J Lepr*, 1993; 61: 729–730.
49. WHO Study Group. Chemotherapy of Leprosy — Report of WHO study group. WHO Tech Rep Ser, 1994; 847.
50. Gebre S, Saunderson P, Byass P. Relapses after fixed duration multiple drug therapy: the AMFES cohort. *Lepr Rev*, 2000; 71: 325–331.
51. Maghanoy A, Mallari I, Balagon M *et al*. Relapse study in smear positive multibacillary (MB) leprosy after 1 year WHO-multi-drug therapy (MDT) in

- Cebu, Philippines. *Lepr Rev*, 2011; 82: 65–69.
52. WHO Expert Committee on Leprosy. Seventh Report. WHO Tech Rep Ser. WHO, 1998; 874.
53. WHO. Report on third meeting of the WHO Technical Advisory Group on Elimination of Leprosy, 2002; WHO/CDS/CPE/CEE: 2002–29.
54. WHO. Guide to eliminate leprosy as a public health problem. WHO, 1995.
55. Pardillo FE, Fajardo TT, Abalos RM *et al*. Methods for the classification of leprosy for treatment purposes. *Clin Infect Dis*, 2007; 44: 1096–1099.
56. Oskam L. Diagnosis and classification of leprosy. *Lepr Rev*, 2002; 73: S17–S26.
57. WHO. The final push towards elimination of leprosy. Strategic Plan 2000–2005. WHO, 2000; WHO/CDS/CPE/CEE/2000:1–13.
58. Rao PS, Gift N, Rao GS *et al*. Elimination of leprosy: the integration of leprosy related activities into the general health services of Tamil Nadu. *Lepr Rev*, 2002; 73: 123–129.
59. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1966; 34: 255–273.
60. Ji B, Saunderson P. Uniform MDT (U-MDT) regimen for all leprosy patients-another example of wishful thinking. *Lepr Rev*, 2003; 74: 2–6.
61. Ellard GA. The chemotherapy of leprosy. Part 2. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1991; 59: 82–94.
62. Weiland D, Smith WC, Muzaffarullah S. Qualitative assessment of medication adherence at an urban leprosy outpatient clinic in Hyderabad, India. *Lepr Rev*, 2011; 82: 70–73.
63. WHO. Global strategy for Further Reducing the Leprosy Burden and Sustaining Leprosy Control Activities. Plan Period: 2006–2010. WHO, 2005.
64. Prasad PV, Kaviarasan PK. Leprosy therapy, past and present: can we hope to eliminate it? *Indian J Dermatol*, 2010; 55: 316–324.
65. Shepard CC. A brief review of experiences with short-term clinical trials monitored by mouse-foot-padinoculation. *Lepr Rev*, 1981; 52: 299–308.
66. Fajardo TT, Guinto RS, Cellona RV *et al*. A clinical trial of ethionamide and prothionamide for treatment of lepromatous leprosy. *Am J Trop Med Hyg*, 2006; 74: 457–461.
67. Grosset JH, Ji BH, Guelpa-Lauras CC *et al*. Clinical trial of pefloxacin and ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1990; 58: 281–295.
68. Fajardo TT, Jr, Villahermosa LG, Cruz EC *et al*. A clinical trial of pefloxacin and ofloxacin in lepromatous leprosy. *Lepr Rev*, 2004; 75: 389–397.



69. Gelber RH, Fukuda K, Byrd S *et al.* A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy. *BMJ*, 1992; 304: 91–92.
70. Fajardo TT, Jr, Villahermosa LG, de la Cruz EC *et al.* Minocycline in lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1995; 63: 8–17.
71. Ji B, Jamet P, Perani EG *et al.* Powerful bactericidal activities of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in lepromatous leprosy. *J Infect Dis*, 1993; 168: 188–190.
72. Chan GP, Garcia-Ignacio BY, Chavez VE *et al.* Clinical trial of clarithromycin for lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994; 38: 515–517.
73. Pardillo FE, Burgos J, Fajardo TT *et al.* Powerful bactericidal activity of moxifloxacin in human leprosy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008; 52: 3113–3117.
74. Pardillo FE, Burgos J, Fajardo TT *et al.* Rapid killing of *M. leprae* by moxifloxacin in two patients with lepromatous leprosy. *Lepr Rev*, 2009; 80: 205–209.
75. Shepard CC. Combinations of drugs against *Mycobacterium leprae* studied in mice. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1972; 40: 33–39.
76. Gelber RH, Siu P, Tsang M *et al.* Activity of combinations of dapsone, rifampin, minocycline, clarithromycin, and sparfloxacin against *M. leprae*-infected mice. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1995; 63: 259–264.
77. Gelber RH. Chemotherapy of lepromatous leprosy: recent developments and prospects for the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1994; 13: 942–952.
78. Welch TM, Gelber RH, Murray LP *et al.* Viability of *Mycobacterium leprae* after multiplication in mice. *Infect Immun*, 1980; 30: 325–328.
79. Manjunatha UH, Lahiri R, Randhawa B *et al.* *Mycobacterium leprae* is naturally resistant to PA-824. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006; 50: 3350–3354.
80. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J *et al.* A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 2005; 307: 223–227.
81. Diacon AH, Pym A, Grobusch M *et al.* The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2397–2405.
82. Gelber R, Andries K, Paredes RM *et al.* The diarylquinoline R207910 is bactericidal against *Mycobacterium leprae* in mice at low dose and administered intermittently. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009; 53: 3989–3991.
83. Ji B, Chauffour A, Andries K *et al.* Bactericidal activities of R207910 and other newer antimicrobial agents against *Mycobacterium leprae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006; 50: 1558–1560.
84. Mitnick CD, McGee B, Peloquin CA. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care. *Expert Opin Pharmacother*, 2009; 10: 381–401.

85. Gelber RH. Our experience with another multidrug therapy regimen for leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1998; 66: 9a–10a.
86. Cree IA, Smith WC, Rees RJ *et al*. The influence of antimycobacterial chemotherapy on delayed hypersensitivity skin-test reactions in leprosy patients. *Lepr Rev*, 1988; 59: 145–151.

### REUNIÓN DE LA OMS SOBRE ÚLCERA DE BURULI

Personal sanitario de Fontilles —el director médico de Lepra Dr. José Ramón Gómez y el colaborador de la institución, el cirujano ortopédico Dr. Francisco Lorente—, participaron en la última semana de marzo de 2013 en la reunión que organiza la Organización Mundial de la Salud sobre úlcera de Buruli, en Ginebra (Suiza).

Fontilles viene trabajando en úlcera de Buruli desde finales de los años 90; una enfermedad olvidada sobre la que existía en esta época poco conocimiento científico. Fue a partir de 1998 cuando la OMS, con apoyo de la Nippon Foundation, establece la iniciativa global para la úlcera de Buruli, con el objetivo de coordinar el control y esfuerzos en investigación sobre esta enfermedad. Es a partir de estas fechas y tras la declaración de Yamoussoukro (Costa de Marfil) que los Ministerios de Sanidad de los países afectados, OMS y diferentes ONGs se plantean un esfuerzo científico y económico en la lucha contra esta enfermedad.

En los últimos años y siendo el motor de dicho trabajo las reuniones anuales que OMS ha organizado en su sede de Ginebra, los avances contra esta enfermedad han sido notorios. Desde el año 2005 tenemos tratamiento antibiótico con el cual destruimos la causa de la enfermedad, el *M. ulcerans*.

Sigue habiendo todavía importantes incógnitas y desafíos: la forma exacta de transmisión, la no existencia de métodos precoces de diagnóstico de laboratorio y la búsqueda de nuevas alternativas en el tratamiento medicamentoso.

Los siguientes pasos que Fontilles desea realizar en el trabajo en esta enfermedad consistirán en la próxima visita del Dr. Francisco Lorente al Hospital de Kimpese (República Democrática de Congo) para trabajar en la reconstrucción quirúrgica de los pacientes afectados por úlcera de Buruli que, una vez curados, quedaron con importantes discapacidades debido a las importantes cicatrices fibrosas que deja esta enfermedad.

*Dr. José Ramón Gómez Echevarría*

## **MÁSTER DE MEDICINA TROPICAL DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

Durante los días 4 y 5 de mayo, los alumnos del Máster de Medicina Tropical de la Universidad Autónoma de Barcelona han visitado el Sanatorio. Como todos los años, durante su estancia el personal sanitario de Fontilles ha impartido las clases correspondientes a los temas de dermatología tropical, con una especial dedicación a la lepra y la úlcera de Buruli.

En esta edición, han participado 55 alumnos de diversas titulaciones sanitarias (médicos, enfermeros, farmacéuticos, bioquímicos,...) procedentes de diferentes países, que en su trabajo diario —ya sea en el mismo país de origen o españoles que piensan trabajar en el mundo de la cooperación— se encontrarán de forma habitual con estas patologías.

*Dr. José Ramón Gómez Echevarría*

## CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2013

Edición Personal sanitario

56° Curso Internacional de Leprología

# 56<sup>curso</sup> internacional de LEPROLOGÍA

del 30 de septiembre al 4 de octubre 2013  
EDICIÓN PERSONAL SANITARIO

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



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

Del 30 de septiembre al 4 de octubre de 2013  
Sanatorio San Francisco de Borja  
Aula "Dr. González Castellano"  
03791 Fontilles, Alicante (España)

**MÁS INFORMACIÓN**  
Tel: 00 34 96 558 33 50  
Fax: 00 34 96 558 33 76  
E-mail: [rosana@fontilles.org](mailto:rosana@fontilles.org)

## CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2013

Edición Médicos

50º Curso Internacional de Leprología

**50** *curso*  
internacional de  
**LEPROLOGÍA**

del 25 al 29 de noviembre 2013  
EDICIÓN MÉDICOS

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



Del 25 al 29 de noviembre de 2013  
Sanatorio San Francisco de Borja  
Aula "Dr. González Castellano"  
03791 Fontilles, Alicante (España)

**MÁS INFORMACIÓN**  
Tel: 00 34 96 558 33 50  
Fax: 00 34 96 558 33 76  
E-mail: [rosana@fontilles.org](mailto:rosana@fontilles.org)



**Convocatoria 2013**  
**IX Convocatoria de becas para la formación de especialistas en el diagnóstico y prevención de la lepra.**

**CONVOCATORIA**

Se convocan Becas para la formación de especialistas en el diagnóstico y tratamiento de la lepra, por la Fundación San Lázaro a través del Gran Priorato de España de la Orden Militar y Hospitalaria de San Lázaro de Jerusalén, de la, en adelante la Fundación.

Estas Becas están dirigidas a licenciados y doctores en medicina, así como a titulados universitarios en enfermería, que deseen iniciarse o perfeccionar sus conocimientos sobre el diagnóstico y tratamiento de la lepra, para aplicarlos en su país de residencia. Excepcionalmente se podrán considerar las solicitudes de personas que, sin la titulación solicitada, demuestren experiencia en el campo de la lucha contra la lepra. La formación se realizará en el Sanatorio San Francisco de Borja-Fontilles (en adelante, Fontilles) e instituciones colaboradoras de Fontilles.

**BASES**

**I. REQUISITOS DE LOS SOLICITANTES**

Los aspirantes a estas Becas han de cumplir los siguientes requisitos:

1. Los aspirantes deberán residir en algún país de Hispanoamérica, Asia o África, donde existan focos de lepra.
2. Los interesados deberán acreditar, en el caso de proceder de un país de habla no española o portuguesa, de un nivel suficiente de comprensión y expresión oral y escrita en uno de los dos idiomas.
3. Hallarse en posesión de la titulación exigible como titulados universitarios o poder demostrar la experiencia en el campo de la lucha contra la lepra .

**II. MODALIDADES**

Se establecen dos modalidades y dos becas por modalidad:

1. Dos becas para personal médico, licenciados y doctores en medicina que deseen iniciarse o perfeccionar sus conocimientos sobre el diagnóstico y tratamiento de la lepra, para aplicarlos en su país de residencia.
2. Dos becas para personal paramédico, diplomados en enfermería o sin titulación pero con experiencia demostrable en el ámbito de la lucha contra la lepra.

### III. DOTACIONES

1. La dotación de las Becas para esta VIIIª Convocatoria será de 2.500 euros por becario, por todos los conceptos, desglosada como sigue.
2. Beca de 750 € abonada mediante 1 pago anticipado al inicio del periodo lectivo. Esta dotación está destinada a cubrir los gastos de alojamiento y manutención de los becarios durante su estancia en España con motivo de la beca **(1)**
3. Bolsa de viaje (billetes de avión u otro método de transporte por un importe máximo de 1.750 euros), previa presentación de los documentos que justifiquen los gastos de viaje, de ida y vuelta, desde su país de origen al Sanatorio de Fontilles y viceversa. En el caso de que estos gastos no agotasen la bolsa de viaje establecida, se podrá optar a una ayuda de viaje complementaria para los desplazamientos programados por el Sanatorio de Fontilles con motivo de esta beca, hasta agotar la citada suma de 1.750 euros.
4. Al margen de esta dotación, la Fundación tiene previsto conceder una dotación económica adicional a Fontilles por importe de 1.500 euros por cada uno de las becas concedidas.

### III. FORMALIZACIÓN DE LAS SOLICITUDES

Las solicitudes se formularán en un impreso que podrá ser solicitado a la Fundación San Lázaro, C/ Claudio Coello 112 bajo Izda., Monasterio de Santo Domingo del Real, 28006 Madrid, o descargado de la página web de la Fundación San Lázaro ([www.fundacion-san-lazaro.es](http://www.fundacion-san-lazaro.es)).

1. El impreso de solicitud deberá ir acompañado de los siguientes documentos:
  - a. Certificación académica personal completa y acreditativa de la titulación exigida, en original o fotocopia debidamente compulsada o en su defecto certificación emitida por el órgano correspondiente donde quede constancia de la experiencia del solicitante en el campo de la lucha contra la lepra.
  - b. *Curriculum vitae* del solicitante, con indicación precisa de direcciones, teléfonos, fax y/o e-mail de contacto.
  - c. Escrito explicativo de las motivaciones de la solicitud de la beca y de la aplicación posterior de los conocimientos adquiridos.



1. Las solicitudes irán dirigidas por correo ordinario a:

Fundación San Lázaro, C/ Claudio Coello 112 bajo Izda., Monasterio de Santo Domingo del Real, 28006 Madrid,

2. Las solicitudes deberán tener entrada en la Fundación, no más tarde del 30 de Junio de 2013.
3. La no presentación de la documentación en tiempo y forma invalidará la solicitud.

#### **V. SELECCIÓN DE LOS CANDIDATOS**

1. La Fundación designará una Comisión para realizar la selección de los candidatos.
2. En la selección se tendrán en cuenta, además del cumplimiento de los requisitos administrativos señalados, todos los méritos académicos y científicos que el interesado pueda aportar, así como el interés, oportunidad y el carácter formativo del plan propuesto.  
El plazo de selección terminará el 15 de Julio de 2013. A su término, La Fundación se pondrá en contacto con los beneficiarios.
3. La Fundación podrá elegir libremente el número de becarios. Esta convocatoria podrá quedar desierta.
4. Las decisiones de la Fundación serán inapelables.

#### **VI. ACTUACIÓN DEL GPE**

1. Terminado el plazo de recepción de solicitudes, la Fundación estudiará todas las candidaturas y establecerá una lista corta de seleccionados potenciales adjudicatarios de las Becas San Lázaro, pudiendo quedar desierta la convocatoria.
2. Una vez finalizado el proceso de selección, la Fundación remitirá a la mayor brevedad posible el resultado de su preselección al Sanatorio San Francisco de Borja-Fontilles (en adelante, Fontilles) que analizará la misma y dará su opinión al respecto de los candidatos. La Fundación y Fontilles seleccionaran los candidatos finales y los suplentes.
3. La Fundación remitirá a los interesados la notificación correspondiente y el impreso de adjudicación (anexo), así como instrucciones para que los becarios establezcan contacto lo antes posible con Fontilles. El resultado podrá ser publicado en prensa nacional española, en la página web de la Orden y en la de la Fundación San Lázaro.
4. Recibida la aceptación, por parte de los candidatos de la beca, y los impresos de

3/6

- adjudicación (anexo) debidamente cumplimentados, la Fundación realizará las actuaciones precisas, una vez se encuentren en España, para que sea abonado a los becarios los importes correspondientes a su bolsa de viaje, previa justificación
5. de los gastos incurridos para sus billetes de ida y vuelta, y la dotación de la beca.

## VII. ACTUACIÓN DE FONTILLES

1. Fontilles recibirá la relación final de beneficiarios que hayan aceptado la beca, con los datos personales y de localización de cada uno de ellos.
2. Por su parte, Fontilles facilitará a los becarios la información que considere pertinente en cuanto a su incorporación al programa (recepción, alojamiento, régimen de comidas, horarios..), pudiendo adelantar el programa de formación a seguir.

## VIII. ACTUACIÓN DE LOS BECARIOS

1. Los becarios adjudicatarios recibirán la notificación correspondiente a la adjudicación de la beca, junto con el impreso de adjudicación.
2. El impreso de adjudicación deberá ser cumplimentado por los becarios en todos sus apartados. Los interesados remitirán por correo ordinario (siendo aconsejable su adelanto por correo electrónico o fax a la Fundación) el impreso de adjudicación. El cumplimiento de este extremo es condición inexcusable para que el becario pueda percibir el importe de la beca.
3. Los becarios deberán ponerse en contacto con Fontilles para recibir instrucciones acerca de su incorporación al programa, y facilitar a dicha Institución la información que les pueda ser requerida.
4. Los costes de alojamiento y manutención, durante todo el periodo de la beca correrán a cargo de los becarios.

## IX. PERÍODO Y CONDICIONES DE DISFRUTE DE LAS BECAS

El período de disfrute de la Beca es de 15 días naturales para ambas modalidades. En **la modalidad de becas para personal paramédico, el periodo de disfrute de la beca comienza el 22 de Septiembre y finaliza el 5 de Octubre de 2013** En el caso de la modalidad **para Doctores en medicina se inicia el 17 de Noviembre y acaba el 30 de Noviembre de 2013**. Los becarios deberá presentarse con, al menos un día de antelación para resolver los temas administrativos, de comidas y de alojamiento.

1. La aportación económica se realizará en un solo pago y se abonará mediante

transferencia.

2. El disfrute de estas Becas es compatible con cualquier otra beca, sueldo o salario que implique vinculación contractual o estatutaria del interesado.

#### **X. OBLIGACIONES DE LOS BECARIOS**

1. El becario ha de cumplir el plan de formación elaborado por Fontilles. Cualquier cambio o interrupción temporal de su formación, habrá de ser puesto en conocimiento de Fontilles y de la Cancillería.
2. El becario podrá abandonar de forma voluntaria la realización del curso, lo que lleva implícito la renuncia a la Beca.
3. Al finalizar el período de formación, en el plazo máximo de 6 meses, el becario facilitará la Fundación un trabajo sobre la lepra, que será evaluado a fin de determinar si procede su publicación en beneficio de los fines sociales del Sanatorio San Francisco de Borja-Fontilles y de la Orden de San Lázaro en España.
4. En caso de un comportamiento inadecuado del becario, observado y denunciado durante la estancia en Fontilles, la Fundación podrá decidir la suspensión definitiva de la prestación, En los casos contemplados en los puntos VIII-2 y VIII-3, la Fundación podrá decidir si el becario debe restituir el importe total o parcial de la Beca que haya podido disfrutar hasta el momento de su renuncia.
5. El becario se compromete, una vez acabado el período de formación, a retornar a su país de residencia, para aplicar allí las enseñanzas recibidas en el diagnóstico prevención y cura de la lepra.
6. La aceptación de la beca por el becario implica la aceptación de estas bases.

#### **XI. EXPEDICIÓN DE ACREDITACIONES TRAS LA FINALIZACIÓN Y SUPERACIÓN DEL PERÍODO DE FORMACIÓN**

Tras la finalización y superación del período de formación, la Fundación extenderá la documentación (certificado, diploma) pertinente a favor del interesado, en la que se reflejará la formación recibida durante el período de formación.

En Madrid a 10 de Mayo de 2013

(1) El Sanatorio San Francisco de Borja de Fontilles ha informado que el coste de la pensión completa por persona y día (alojamiento mas manutención) ha sido fijado para el período de la beca, en 35€ diarios.

## FORMACIÓN CONTINUADA

---

### DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Lucrecia Acosta Soto\*

#### INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica que afecta al sistema nervioso periférico, piel y otros órganos, producida por un patógeno intracelular obligado denominado *Mycobacterium leprae* (Britton y Lockwood, 2004). A pesar de ser una enfermedad de la que se tiene conocimiento desde tiempos bíblicos (Hastings, 1994) y cuyas primeras evidencias se remontan al 1550 A.C. en Egipto (Stanford University, 2005), la imposibilidad de cultivar “in vitro” con los medios sintéticos tradicionales dificulta su diagnóstico e investigación. No fue hasta 1873 cuando el Dr. Gerhard Henrik Armauer Hansen identificó que el agente causal de la lepra era el bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR). Y aunque recientemente se ha observado una disminución de la casuística en el mundo, se siguen registrando unos 250.000 casos nuevos al año y su posible erradicación aún queda lejos (WHO, 2009). En la actualidad, la principal estrategia para controlar la lepra es la detección precoz y el tratamiento con multiterapia (MT) (WHO, 2010).

El estudio de la lepra tanto en investigación como en diagnóstico, es particularmente difícil ya que las únicas fuentes de las bacterias son los enfermos de lepra, el armadillo de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*) como reservorio natural (Scollard y col., 2006) y ratones infectados experimentalmente (Shepard., 1960). Así, muchos de los métodos utilizados en la epidemiología moderna no están disponibles para el estudio de la lepra. La escasez de estudios sobre transmisión experimental de la infección impide la medición del periodo de incubación de una manera precisa. A lo que hemos de sumar, que por ser una enfermedad que afecta a poblaciones “desfavorecidas” no se destinan tantos esfuerzos económicos para su investigación. La complejidad en la evolución de la respuesta inmune, la variedad de manifestaciones clínicas y la demora con la que aparecen los primeros síntomas, explican las dificultades y contradicciones para disponer en la actualidad de pruebas prácticas, económicas, altamente sensibles y específicas que permitan detectar *M. leprae* de manera precoz en los servicios básicos de salud (López-Antuñano, 1998).

\*Responsable de biología molecular. Laboratorio de Análisis Clínicos, Sanatorio San Francisco de Borja, Fontilles (Alicante), España.

En los últimos años, se han experimentado importantes avances tecnológicos a nivel molecular. A pesar de ello, en la práctica sanitaria, el diagnóstico definitivo sigue recayendo en el examen clínico del paciente junto con el examen microscópico por baciloscopia (Ziehl-Neelsen) y/o estudio histopatológico de biopsias cutáneas. A menudo apoyado por serología (lepromi-no-reacción positiva). En la actualidad, éste sigue siendo el procedimiento más simple, de mejor coste-efectividad y rapidez para proporcionar al clínico una orientación diagnóstica preliminar.

En zonas endémicas, la mayor parte de la población se encuentra expuesta al bacilo de *M. leprae* en algún momento de su vida, sin embargo, una baja proporción de ellos llega a desarrollar la enfermedad, ya que la mayor parte de la población presenta resistencia determinada genéticamente (Feitosa y col., 1995; Santos y col., 2002; Mira y col. 2004) y desarrolla una inmunidad protectora frente a la enfermedad (Ramaprasad y col., 1997).

Las presentaciones clínicas de la lepra son muy variadas y van a depender de la respuesta inmune individual frente al bacilo. El diagnóstico de pacientes multibacilares no es complicado, ya que estos presentan abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes en las lesiones (Kaimal, 2009). Sin embargo, el diagnóstico en terreno en casos de recaída y en pacientes paucibacilares es complejo. Especialmente, en los casos en los que por su similitud sea necesario discernir una leproreacción de una recaída.

### **UTILIDAD DE LA REACCIÓN EN CADENA POR LA POLIMERASA (PCR) EN EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE *M. LEPRAE***

En la lepra, el diagnóstico temprano es fundamental para evitar la aparición y evolución de secuelas en los pacientes. Para incrementar la sensibilidad y la especificidad en la detección de *M. leprae* muchos autores han desarrollado métodos basados en la técnica de PCR (Saiki y col., 1985; Mullis y col., 1986; Mullis y Falooma, 1987).

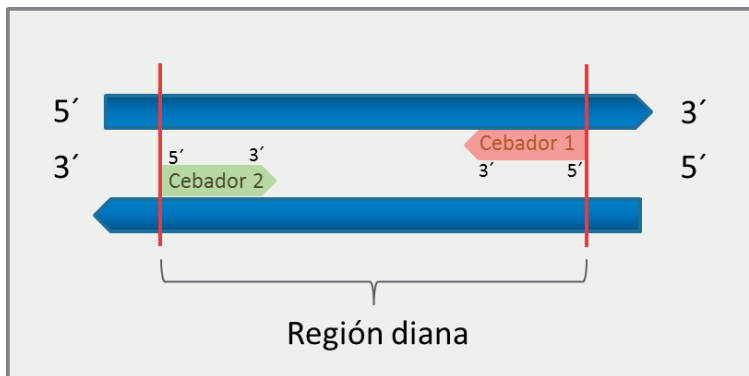
La enfermedad de Hansen en el humano, posee un período de prepatencia bastante largo de entre 2 a 10 años (Bullock, 1982). El diagnóstico molecular mediante PCR es de gran utilidad en los casos en que la sensibilidad de la baciloscopia es muy baja, ya que para la detección mediante esta técnica se requieren del orden de  $10^4$  bacilos por gramo de tejido, especialmente en los pacientes indeterminados o que se encuentren en el polo tuberculoide, donde la presencia de BAAR es rara o ausente (Shepard y McRae, 1968). Dada la imposibilidad de cultivar *in vitro*, y que el tiempo de generación de *M. leprae* es de 20 días, el diagnóstico por inoculación en animales de experimentación retrasa en gran medida el diagnóstico. En almohadilla de ratón no se visualizan bacilos hasta los 6 a 8 meses de la primoinfección (Shepard, 1960) y en armadillo hasta alrededor del año (Kirchheimer y Sánchez, 1977). Por otro

lado, si existiese la necesidad de hacer un diagnóstico diferencial específico con otras micobacterias, la baciloscopia no resuelve este problema dado que todas las micobacterias son indistinguibles fenotípicamente. A lo que se ha de sumar que las técnicas serológicas disponibles y comercializables son inconcluyentes.

Por lo tanto, la PCR va a solventar muchos problemas diagnósticos que no era posible solucionar con las técnicas clásicas disponibles, ya que es una técnica muy sensible (diagnóstico clínico) y específica (diagnóstico diferencial). También puede ser de utilidad ante la necesidad de discernir entre recidivas o leproreacciones, y análisis de la respuesta individual (posibilidad de cuantificar carga bacteriana o detección de bacterias viables) o resistencias al tratamiento, pudiendo prevenir así la aparición de resistencias a la MT.

### DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE *M. LEPRAE*

Esta técnica se ha convertido en una herramienta indispensable en el ámbito de la biología molecular e ingeniería genética. El objetivo de esta técnica es la amplificación *in vitro* de un segmento específico de ácidos nucleicos (ADN) flanqueado por dos regiones de secuencia conocida (ver Figura 1). Ya sea para disponer de cantidad suficiente como para utilizarlo con diversos fines (análisis o clonaje), o para poder detectar un fragmento en una muestra con pequeñas cantidades de ADN diana (diagnóstico). Se puede emplear como muestra de partida; extractos crudos de tejido, mezclas de fragmentos de ácidos nucleicos resultantes de la extracción, purificación y aislamiento en muestras biológicas.



**Figura 1.** Esquema de la doble cadena de ADN (complementaria) de longitud variable y zona a amplificar mediante PCR.

Dos fragmentos de oligonucleótidos (20-24 nucleótidos de largo) son usados como iniciadores o cebadores de una serie de reacciones sintéticas que son catalizadas por la enzima ADN polimerasa. Estos cebadores tienen se-

cuencias diferentes y complementarias a las cadenas de ADN, de manera que flanquean la región de ADN que se quiera amplificar.

El proceso de PCR generalmente consta de entre 20 a 45 ciclos que se subdividen en dos o tres pasos cada uno y constan de varios cambios de temperatura.

1) Desnaturalización: en este primer paso la muestra se calienta a alta temperatura para separar las dos cadenas que constituyen la hebra bicatenaria de ADN, para dar moléculas monocatenarias (68 a 97°C).

2) Alineamiento o hibridación: En el segundo paso se baja la temperatura rápidamente, generalmente oscila entre los 37 a 65°C y es mantenida entre 10 y 120 segundos, para que se produzca la unión específica de los cebadores a la zona complementaria de ADN.

3) Elongación o replicación: Es la etapa de amplificación propiamente dicha. Mediante la DNA polimerasa se elonga la cadena usando el oligonucleótido como iniciador de la replicación a una temperatura en torno a los 75°C. La polimerasa es termoestable y elonga la cadena usando como molde ambas hebras originales. La replicación transcurre en dirección 5'→3' a partir del extremo 3'-OH de cada cebador, empleando como sustrato los cuatro dNTP (desoxirribonucleótidos trifosfato; dATP, dTTP, dCTP y dGTP), hasta terminar la lectura del molde o hasta que se eleve la temperatura en una nueva etapa de desnaturalización del siguiente ciclo (ver Figura 2) (Sambrook, 1989; Herráez, 2012).

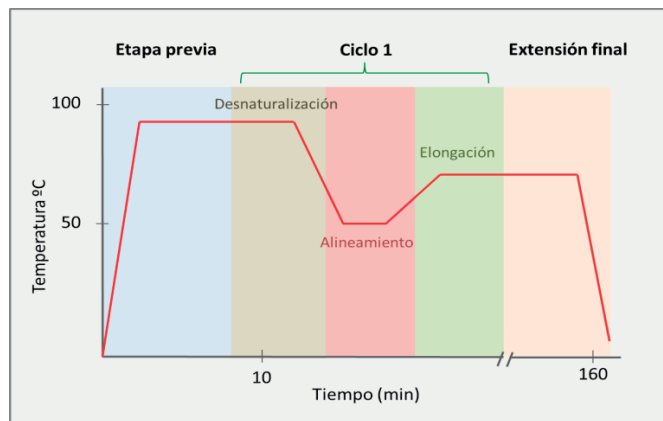
Mediante la aplicación de estos tres procesos de forma cíclica, se consigue un número alto de copias del fragmento de ácido nucleico que flanquean ambos cebadores y en un corto período de tiempo y de manera exponencial (ver Figura 3 y Tabla 1). Además de las tres etapas de cada ciclo, suelen añadirse una etapa previa y una final al conjunto de ciclos. La etapa previa, a elevada temperatura (incluso superior a las etapas de desnaturalización), sirve principalmente para inactivar las proteasas y nucleasas de la muestra, así como para asegurar la completa desnaturalización del ADN de partida. La etapa final, por su parte, consiste en una prolongación de la última elongación para permitir que se completen todos los fragmentos (ver Figura 2) (Sambrook, 1989).

El resultado final será un producto mayoritario de ADN de doble cadena, que termina en el extremo 5' de cada cebador. La longitud de dicho fragmento va a estar determinada por la distancia entre ambos iniciadores.

Para la realización práctica se necesita en la mezcla de reacción los siguientes reactivos; i) Los cuatro dNTP, en exceso, como sustrato para la síntesis de innumerables copias de DNA. Para ser reconocidos por la polimerasa, deben ir acompañados de  $Mg^{+2}$  (coenzima de requerida por la polimerasa). ii) Dos

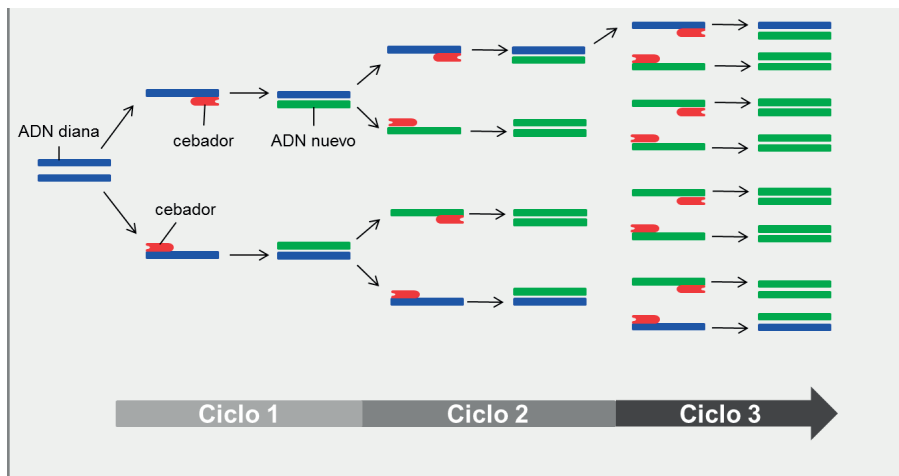
oligonucleótidos monocatenarios, por lo común sintéticos cuyas secuencias deben ser complementarias, respectivamente a los dos extremos 3' de la región diana, uno en cada hebra. iii) Una DNA polimerasa termoestable (Saiki y col, 1988) enzimáticamente activa a elevadas temperaturas (75°C) y que a 95°C, aunque no mantiene su actividad, no se desnaturaliza. La temperatura a condiciones elevadas impide la formación de híbridos parcialmente desemparejados y contribuye así a la especificidad y rendimiento del proceso. iiiii) Una mezcla a diferentes concentraciones de los reactivos Tris-Cl, KCl y MgCl<sub>2</sub>, que mantengan un pH a 7,2 a una temperatura de unos 75°C, y que ayudan a mantener los cationes de Mg<sup>+2</sup> en condiciones óptimas (Sambrook, 1989; Herráez, 2012).

A pesar de su aparente complejidad, en teoría es un método, sencillo, sensible y relativamente rápido para amplificar secuencias. En la práctica, se requiere un control preciso de las variables que condicionen este triple proceso (secuencia diana, cebadores, enzimas y resto de componentes), además de instrumentos adecuados (termocicladores) para establecer con precisión las condiciones de cada etapa y repetirlas cíclicamente (tiempo, temperatura, número de ciclos, etc.). De esta manera se consigue amplificar secuencias de tamaños diversos, comprendidos entre 50 pares de bases (pb) y 2,5 kilobases (Kb).



**Figura 2.** Esquema temporal de una reacción de PCR.





**Figura 3.** Esquema de la amplificación por PCR.

Nº ciclos	Nº copias	Nº copias "largas"	Nº copias diana	Dianas/total
1	2	2	0	0
2	4	4	0	0
3	8	6	2	25%
4	16	8	8	50%
5	32	10	22	69%
10	1.024	20	1.004	98%
20	~10 <sup>6</sup>	40	~10 <sup>6</sup>	99,96%
40	~10 <sup>12</sup>	80	~10 <sup>12</sup>	100%
X	2 <sup>X</sup>	2x	2 <sup>X</sup> - 2x	

**Tabla 1.** Número de copias según el número de ciclos transcurridos en la PCR.

A pesar de que es una técnica relativamente reciente, la PCR posee numerosas aplicaciones en el campo de la biología molecular. Y han surgido numerosas modificaciones derivadas del método básico inicial, con el propósito de mejorar el rendimiento o la especificidad, adaptarse a muestras particulares, amplificar moléculas de ARN, producir moléculas monocatenarias, análisis de mutaciones, etc. A continuación se comentan algunas de las variantes más significativas usadas en el diagnóstico molecular de *M. leprae*.

## PCR ANIDADA

La especificidad puede aumentarse realizando una segunda reacción de PCR, con dos nuevos cebadores que hibriden en una región interna dentro de la región diana amplificada por el primer par, dando lugar a una segunda tanda de amplicones más cortos, pero más específicos. Las copias correctas amplificadas en la primera reacción contendrán ambas secuencias complementarias a los nuevos cebadores. Este método también sirve para aumentar el factor de amplificación conseguido.

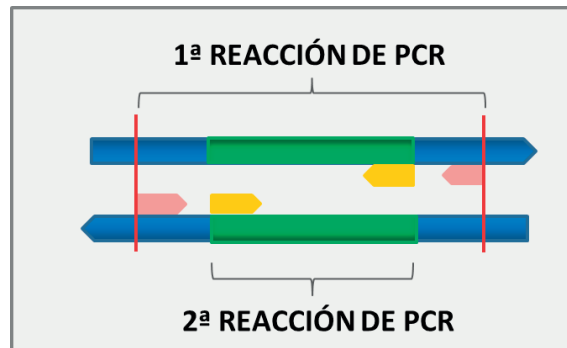


Figura 4. PCR anidada.

## PCR MÚLTIPLE

Es una variante de la PCR convencional en la cual se amplifican simultáneamente varias regiones diana con diferentes parejas de cebadores y cuyos productos resultantes deben tener diferentes tamaños (ver Figura 5).

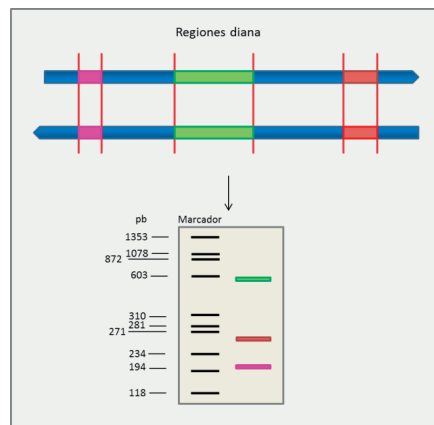


Figura 5. PCR múltiple.

## PCR CUANTITATIVA O EN TIEMPO REAL

La PCR convencional en su diseño original, es una técnica de punto final, es decir, analiza el producto obtenido tras finalizar la reacción. Sin embargo la PCR cuantitativa (qPCR) mide la velocidad y la cantidad de producto mientras se va amplificando el ADN. (En ocasiones se usa el término RT-PCR para indicar real time PCR (PCR en tiempo real), pero este acrónimo es poco adecuado, pues se confunde con la PCR con transcriptasa inversa).

Para la cuantificación se usan habitualmente fluorocromos que van a aumentar la fluorescencia proporcionalmente a la cantidad de ADN que se va generando de manera que es posible conocer el número de copias del ADN de partida.

## PCR CON TRANSCRIPTASA INVERSA

Esta PCR se basa en la amplificación del ARN mensajero (ARNm), para ello se genera primeramente a partir de éste, ADN monocatenario por transcripción inversa con la enzima transcriptasa inversa. Este ADN resultante puede ser amplificado con una PCR convencional (con un solo iniciador o cebador). Una particularidad de este proceso es que el ADN generado no presenta los intrones. Es particularmente usado en diagnóstico para el estudio de expresión genética y viabilidad.

## EXTRACCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS DE *M. LEPRAE*

La aplicación de las técnicas de biología molecular va a depender en gran medida de la cantidad y calidad de los ácidos nucleicos extraídos de las muestras biológicas (Taylor y col., 2007; Bachmann y col., 2008). La eficiencia en la lisis de las células, la proporción de ADN/ARN extraído, y reactivos residuales de la extracción van a influenciar en este proceso (Honore'-Bouakline y col., 2002; Amita y col., 2002; Kotlowski y col., 2004).

La pared celular de las micobacterias posee una compleja estructura impermeable que dificulta su lisis (ácidos micólicos) y posterior liberación del material genético (Kotlowski y col., 2004; Reischl, 1996; Barry y Mdluli, 1996). Resultado de ello, es que con la mayoría de procedimientos comúnmente usados para el aislamiento de ácidos nucleicos no se obtengan buenos resultados (Barry y Mdluli, 1996; Kolk y col., 1992; Fries y col., 1991). Por ello, para la lisis celular y extracción exitosa del ADN de *M. leprae*, se deben introducir algunos cambios en las primeras fases de la extracción, como: congelación/descongelación (Via y col., 1995), incubaciones más largas de las convencionales de 16 horas en adelante (Torres y col., 2003), agitación con perlas (Plikaytis y col., 1990), añadir proteinasa K (de Wit y col., 1991), Tris-HCL, Tris-EDTA

(Yoon y col., 1993) o detergentes como Tritón X-100 (Williams y col., 1990; Awua y col., 2010), SDS (Awua y col., 2010), etc.

## **DIANAS GENÉTICAS EN *M. LEPRAE***

Para incrementar tanto la sensibilidad como la especificidad de la detección muchos autores han desarrollado métodos basados en la PCR que amplifican diferentes regiones del genoma de *M. leprae*. La secuenciación del genoma completo de *M. leprae* ha revelado que éste posee un tamaño de 3,3 Mpb, con 1.605 genes que codifican proteínas y 1.115 pseudogenes. Las más frecuentemente usadas para diagnóstico son: Amplificando el gen que codifica una proteína antigénica de 18 kDa (Booth y col., 1988; Scollard y col., 1998; Williams y col., 1990; 1992; Job y col., 1996; Chae y col., 2002), mediante PCR convencional, cuyo límite de sensibilidad son 100 bacilos en la muestra (Williams, 1990) o mediante amplificación por PCR anidada con amplicones de 136 y 110 pb respectivamente en la primera y segunda reacción de PCR (Donoghue y col., 2001). Usando como diana el gen que codifica una proteína antigénica de 36 kDa conocida como antígeno rico en prolina (pra) (Hartskeerl y col., 1989; de Wit y Klatser, 1988; de Wit y col., 1991; Kampirapap y col., 1998; Lee y col., 1994; Torres y col., 2003), pudiendo llegar a detectar una bacteria en la muestra (Hartskeerl y col., 1989). Plikaytis y colaboradores, desarrollaron una PCR anidada que amplifica un producto de 578 pb en la primera reacción y un producto de 347 pb en la segunda reacción, ambos pertenecientes al gen que codifica una proteína de choque término de 65 kDa denominada groEL y que puede detectar hasta 3 fg de ADN de *M. leprae* (una bacteria) presentes en la muestra (Plikaytis y col., 1990). Sin embargo, Woods y Cole, basaron su metodología en la amplificación de secuencias repetitivas específicas de *M. leprae* (RLEP), las cuales se encuentran repetidas 28 veces por célula, y amplicones resultantes de un tamaño de 372 pb (Woods y Cole, 1989), que posteriormente fue usada y modificada por otros autores que pudieron ser capaces de amplificar una décima parte del genoma de una única bacteria (Yoon y col., 1993; Santos y col., 1993; Jamil y col., 1994; Almeida y col., 2004) e incluso detectar viabilidad (Martinez y col., 2009; Martinez y col., 2011a). Otro método usando esta misma diana genética, pero amplificando una región distinta, fue la PCR anidada desarrollada por Donoghue y colaboradores con amplicones en la segunda reacción de 99 pb (Donoghue y col., 2001). También ha sido usado como diana genética el gen que codifica un antígeno de 85 kDa denominado 85B (Martinez y col., 2006), o amplificando una región perteneciente al ARN ribosomal 16S (Arnoldiy col., 1992; Kurabachew y col., 1998; Rudeeaneksin y col., 2008), cuya metodología puede llegar a detectar 10 bacterias en la muestra (Kurabachew y col., 1998) y ser una aproximación de las bacterias viables presentes ya que el RNA se degrada a las pocas horas de la muerte celular.

De todas las regiones usadas como dianas genéticas en el diagnóstico de *M. leprae*, la región RLEP es la que parece ser la diana más adecuada, por su sensibilidad en el diagnóstico de lepra indeterminada y pacientes paucibacilares (Donoghue y col., 2001; Banerjee y col., 2008; 2010; Martínez y col., 2011a).

## **TIPOS DE MUESTRAS USADAS EN EL DIAGNÓSTICO DE *M. LEPRAE***

La detección de ácidos nucleicos de *M. leprae* para diagnóstico, se puede llevar a cabo en diferentes muestras biológicas como:

### **FROTIS CUTÁNEO**

La aplicación de metodologías moleculares como complemento a la visualización mediante microscopía óptica de los frotis puede ayudar a incrementar tanto la sensibilidad (frotis negativos) como especificidad (frotis negativos y positivos) de ésta técnica (Jadhav y col., 2005; Kamble y col., 2010). Pudiendo ser aplicada en frotis fijados tanto sin teñir como teñidos (Donoghue y col., 2001; Phetsuksiri y col., 2006, Banerjee y col., 2010).

### **HISOPO DE MUCOSA NASAL**

Aunque la ruta de infección es desconocida, en el ser humano, las vías respiratorias altas son consideradas como la principal puerta de entrada y salida de los bacilos en el organismo (Pattyn y col., 1993; Patrocínio y col., 2005, Martínez y col., 2011b). Siendo en pacientes con infección activa (pacientes multibacilares particularmente) la principal vía de infección (de Wit y col., 1993; Job y col., 2008), aunque por otro lado, también se ha demostrado la importancia de reconocer e identificar en el ciclo de transmisión a los portadores sanos y/o con infección subclínica mediante hisopos de mucosa nasal (Pattyn y col., 1993; Klatser y col., 1993; de Wit y col., 1993; van Beers y col., 1994; Hatta y col., 1995, Beyene y col., 2003; Banerjee y col., 2010). La extracción y amplificación de ácidos nucleicos de *M. leprae* a partir de las secreciones nasales pueden ser de gran utilidad, tanto en el pronóstico como en el control de la lepra (Santos y col., 2001; Almeida y col., 2004; Patrocínio y col., 2005; Araujo y col., 2012). En algunos estudios han identificado que no existen diferencias entre los portadores nasales, respecto de ser grupos de contacto con pacientes o no dentro de la misma comunidad (de Wit y col., 1993; Pattyn y col., 1993).

### **SANGRE**

La amplificación de ácidos nucleicos de *M. leprae* en sangre se ha llevado a cabo en estudios, tanto de contactos (Almeida y col., 2004) como en pacientes

después de haber finalizado el tratamiento (Santos y col, 2001), y puede persistir la positividad en éstos últimos un período de tiempo (Lee KS y col., 1994; Torres y col., 2003).

## **BIOPSIA CUTÁNEA**

Se puede llevar a cabo tanto en biopsias congeladas (de Wit y col., 1991; Yoon y col., 1993; Jamil y col., 1994; Torres y col., 2003; Banerjee y col., 2010), en formalina (aunque no son el tipo de conservante adecuado para amplificación) (de Wit y col., 1991), embebidas en parafina biopsias cutáneas (Torres y col., 2003; Martinez y col., 2006), en etanol al 70% como conservante (Job y col., 1996) o en hisopos tras la biopsia (Torres y col., 2003). Especialmente en las biopsias cutáneas, la PCR se puede inhibir fácilmente, aunque se desconocen los motivos (Williams y col., 1990). Para evitarlo es recomendable que se tengan en cuenta algunas precauciones especiales, como incluir un control interno, realizar diluciones y analizar las muestras por duplicado.

## **ORINA**

El uso orina como muestra de partida para estudios de amplificación de ácidos nucleicos en *M. leprae* y su uso como herramienta diagnóstica se está evaluando recientemente. Pero la posibilidad de amplificar el ADN de *M. leprae* en orina (Parkash y col., 2004; Caleffi y col., 2012) tanto de pacientes multibacilares como paucibacilares puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de *M. leprae* ya que la toma de muestra no invasiva contribuye a la adherencia del paciente.

## **ANÁLISIS MOLECULAR DE RESISTENCIAS**

Hasta 1982, la dapsona en monoterapia de por vida era el tratamiento estándar en los pacientes multibacilares, y aunque la prevalencia de la enfermedad descendió drásticamente en todo el mundo, comenzó la aparición de resistencias por parte de *M. leprae* y el consecuente fallo terapéutico (Pettit y Rees, 1964; Pearson y col., 1975; Ji, 1985). En 1982, la OMS recomendó el tratamiento con la multiterapia (WHO, 1982), que incluye rifampicina, la cual tiene mayor poder bactericida anti-*M. leprae* que otros fármacos (Shepard y col., 1972; Levi y col., 1976) y es usada para el tratamiento de lepra tanto en pacientes paucibacilares como multibacilares. La introducción de la MT se debe a la facilidad con que aparecen resistencias con la monoterapia (Pettit y Rees, 1964; Pearson y col., 1975).

En 2009, el Programa Global de Lepra estableció una red centinela de vigilancia para monitorear la resistencia a los fármacos (WHO, 2010). El principal objetivo de este sistema de vigilancia es detectar la resistencia secundaria a la rifampicina en pacientes que recaen tras haber completado el tratamiento con MT (Ji, 1985; Butlin y col., 1996; Namisato y col., 2002; Ebenezer y col., 2002; Matsuoka, 2010). La inclusión de la resistencia de la dapsona se debe a que la resistencia a la dapsona podría posteriormente propiciar la resistencia secundaria a la rifampicina. Por otro lado, el ofloxacino, aparte de ser utilizado en combinación con rifampicina y minociclina como un tratamiento de dosis única para una sola lesión en pacientes paucibacilares, no ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento de la lepra en los programas nacionales. Sin embargo, se sabe que es una droga muy fácilmente disponible en muchos países donde la lepra es endémica y es susceptible de ser usada en la práctica privada de la medicina para el tratamiento de la lepra. Como las mutaciones de resistencia al ofloxacino han sido descubiertos recientemente, se ha decidido incluir en la vigilancia, junto con la resistencia a la dapsona y rifampicina (WHO, 2010).

## DAPSONA

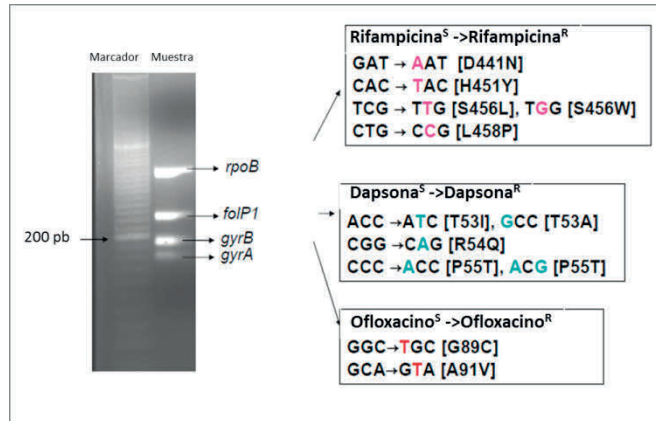
Esta sulfona en su versión oral (diamino-difenilsulfona) es un análogo del ácido p-aminobenzoico (PABA), y actúa como un inhibidor competitivo de éste, cuya diana es la enzima dihidropteroato sintasa (DHPS) que es una enzima de la ruta de síntesis del folato presente en bacterias y codificada por un gen denominado folP1 (Seydel y col., 1980). Mutaciones en los codones 53 y 55 de este gen, se ha observado que son los causantes de la resistencia a esta droga (Kai y col., 1999; Williams y col., 2001) (ver Figura 6).

## RIFAMPICINA

La rifampicina (3-((4-metil-1-piperanil)-imino)-metil)rifamicina), es la clave de la terapia actual para el tratamiento de la lepra. La diana de la rifampicina es la subunidad  $\beta$  de la ARN polimerasa codificada por el gen *rpoB* tanto en *M. leprae* como en *M. tuberculosis* (Jin y Cross, 1988). La resistencia a este fármaco se encuentra asociada a cambios en la estructura de la subunidad  $\beta$  de la ARN polimerasa (Musser, 1995; Telenti y col., 1993), a mutaciones en alguna de las posiciones 407, 410, 416, 420, 425 y 427, inserciones de aminoácidos entre las posiciones 408 y 409, o a cambios en los codones S456 (Honoré y Cole, 1993; Honoré y col., 1993; Williams y col., 1994; Cambau y col., 1997; 2002; Matsuoka y col., 2000; 2003; Zhang y col., 2004) (ver Figura 6).

## OFLOXACINO

El ofloxacino (4-fluoroquinolona), es un moderado bactericida para *M. leprae*. Su mecanismo de actuación es desconocido, pero parece ser que inhibe la replicación del ADN por inactivación de la DNA girasa, se ha demostrado que mutaciones en las posiciones 89, 91, 92 y 95, en el gen Gyr A confieren resistencia a este fármaco (Drlica y col., 1994; Takiff y col., 1994; Cambau y col., 1994) (ver Figura 6).



**Figura 6.** Mutaciones observadas en tres antibióticos.

Teniendo en cuenta las limitaciones de la sensibilidad de la PCR, para el estudio molecular de resistencia a los fármacos en lepra, sólo se tienen en cuenta pacientes en los que el índice bacteriológico aumente en dos cruces y de cada caso se tomarán dos muestras de frotis cutáneos de dos zonas diferentes. Esta técnica se basa en la realización de una PCR múltiple en la que se amplifican tres regiones del genoma de *M. leprae* y que codifican los genes *rpoB*, *folP* y *gyrA*. La amplificación se confirma por electroforesis en gel de agarosa. Los productos o amplificadores resultantes son purificados y secuenciados. Seguidamente, tras obtener la secuencia de los fragmentos se procede a la observación de la presencia o no de las mutaciones siguiendo las recomendaciones de la OMS (WHO, 2010) (ver Figura 7).



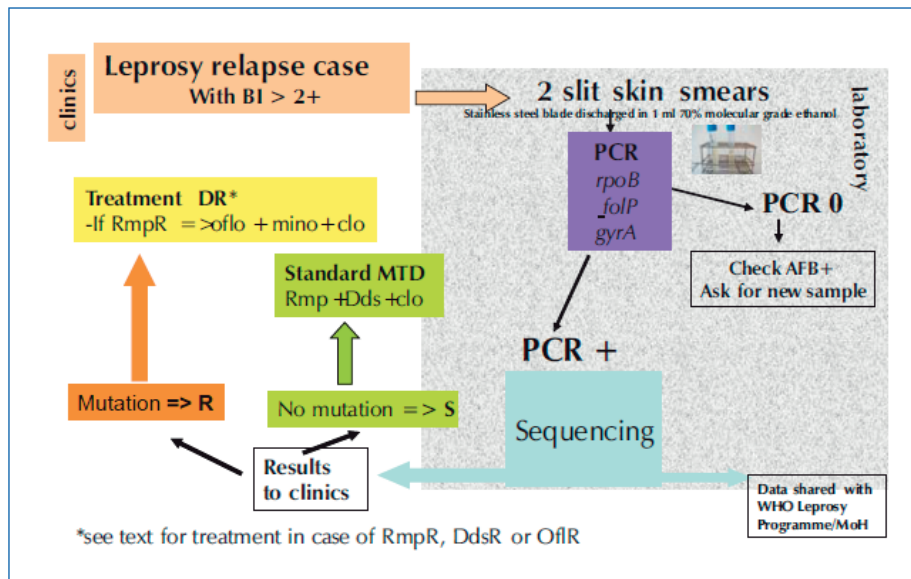


Figura 7. Análisis de resistencias en *M. leprae* (WHO, 2010).

## CONCLUSIONES DEL DIAGNÓSTICO DE *M. LEPRAE*

El rendimiento de los protocolos y metodologías de PCR en cuanto a la detección de *M. leprae* se ha llevado a cabo solamente comparando varias dianas genéticas (Donoghue 2001; Kang y col., 2003), reproduciendo varios protocolos estandarizados en grupos pequeños de pacientes (Scollard y col., 1998; Torres y col., 2003; Truman y col., 2008). Pero aún no se dispone de protocolos estandarizados para unificar resultados, ni en el tipo de muestra y extracción de ácidos nucleicos, ni en la metodología y dianas para PCR que permitan su comparación y reproducibilidad entre países, excepto para el análisis de resistencias (WHO, 2010). Por lo que la sensibilidad puede ser muy variable, dependiendo de las diferentes dianas, tipos de muestra y metodologías aplicadas. Por otro lado, la especificidad puede verse comprometida según manipulación y metodología.

Es de sobra conocido que *M. leprae* posee tropismo por las células de Schwann y macrófagos en piel (Andersen y Manchester, 1992). Los tipos de muestras más adecuadas para la realización de estas técnicas moleculares serían: Hisopos de mucosa nasal o de lesión, y biopsia, aunque la idoneidad de realizar el análisis en orina es prometedora aún se encuentra en estudio y evaluación. La conservación de las muestras puede ser por congelación a -80°C, -20°C o en etanol al 70% (hasta dos años). Aunque es posible realizar PCR en biopsias en formalina o parafinadas, esta muestra no es adecuada y puede bajar en gran medida la sensibilidad en la detección.

El diagnóstico molecular es útil cuando a pesar de que se observa una lesión y el diagnóstico clínico es dudoso o compatible con la enfermedad, no se observan BAAR en la baciloscopia (Gillis y Williams, 1991; de Wit y col., 1993; Ayliffe, 1992; Santos y col., 1993). En casos donde no se observe la respuesta esperada al tratamiento y se necesite monitorear la eficacia del tratamiento (Jamil y col., 1993; Williams y col., 1992; Rafi y col., 1995). Sin embargo, en pacientes con BAAR positiva, salvo que se quiera identificar con precisión la especie, en principio no sería necesaria la aplicación de técnicas moleculares para concluir el diagnóstico. Se recomienda la PCR siempre ligada al diagnóstico clínico de los casos que son difíciles de diagnosticar usando los métodos convencionales (Kaur y Handa 1986; Santos y col., 1997). No hay que olvidar que la PCR detecta la presencia de ácidos nucleicos en la muestras y en ocasiones se ha podido detectar ADN de *M. leprae* hasta 8 años después de completar la terapia (Santos y col., 2001). Por lo tanto, hay que tener muy en cuenta los objetivos planteados en el diagnóstico molecular y las técnicas más idóneas para la consecución de los mismos.

## REFERENCIAS

Almeida EC, Martinez, AN, Maniero VC, Sales AM, Duppre NC, Sarno EN, Santos AR, Moraes MO. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by polymerase chain reaction in the blood and nasal secretion of brazilian household contacts. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2004; 99(5): 509-512.

Amita J, Vandana T, Guleria RS, Verma RK. Qualitative evaluation of mycobacterial DNA extraction protocols for polymerase chain reaction. *Mol Biol Today*, 2002; 3: 43-50.

Andersen JG, Manchester K. The rhinomaxillary syndrome in leprosy: a clinical, radiological and palaeopathological study. *Int J Osteoarchaeol*, 1992; 2:121-129.

Araújo S, Lobato J, Reis E de M, Souza DO, Gonçalves MA, Costa AV, Goulart LR, Goulart IM. Unveiling healthy carriers and subclinical infections among household contacts of leprosy patients who play potential roles in the disease chain of transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2012; 107(1): 55-59.

Arnoldi J, Schlüter C, Duchrow M, Hübner L, Ernst M, Teske A, Flad HD, Gerdes J, Böttger EC. Species-specific assessment of *Mycobacterium leprae* in skin biopsies by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Lab Invest*, 1992; 66(5): 618-623.

Ayliffe PR. Modern sensitive techniques for the detection of *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr*, 1992, 60: 451-464.

Awua AK, Doe ED, Gyamfi OK. Evaluation of cost-effective total nucleic acids extraction protocols for cultured *Mycobacterium tuberculosis*; a comparison by PCR amplification of genes associated with drug resistance. *BMC Res Notes*, 2010; 3: 48.

Bachmann L, Däubel B, Lindqvist C, Kruckenhauser L, Teschler-Nicola M, Haring E. PCR diagnostics of *Mycobacterium tuberculosis* in historic human long bone remains from 18th century burials in Kaiserebersdorf, Austria. BMC Research Notes 2008, 1:83.

Banerjee S, Ray D, Bandopadhyay D, Gupta S, Gupta S, Ghosal C, Biswas N, Bhattacharya S, Dutta RN, Bhattacharya B. Development and application of a new efficient and sensitive Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) in a diagnosis of leprosy. J Indian Med Assoc, 2008, 106: 436-440.

Banerjee S, Sarkar K, Gupta S, Mahapatra PS, Gupta S, Guha S, Bandhopadhyay D, Ghosal C, Paine K, Dutta RN, Biswas N y Bhattacharya B. Multiplex PCR technique could be an alternative approach for early detection of leprosy among close contacts- apilot study from India. MBC Infect Dis, 2010; 10: 252.

Barry MC, Mdluli K: Drug sensitivity and environmental adaptation of mycobacterial cell wall components. Trends Microbiol ,1996; 4: 275-8.

Beyene D, Aseffa A, Harboe M, Kidane D, Macdonald M, Klatser PR, Bjune GA, Smith WC. Nasal carriage of *Mycobacterium leprae* DNA in healthy individuals in Lega Robi village, Ethiopia. Epidemiol Infect, 2003; 131: 841-848.

Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. Lancet, 2004; 363: 1209-1219.

Booth RJ, Harris DP, Love JM, Watson JD. Antigenic protein of *M. leprae*: complete sequence of the gen for the 18kDa. J Immunol, 1988; 140(2): 597-601.

Bullock WE. Leprosy (Hansen's disease). En: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. Cecil Textbook of Medicine. 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1982.

Butlin CR, Neupane KD, Failbus SS, Morgan A, Britton WJ. Drug resistance in Nepali leprosy patients. Int J Lepr Other Mycobact Dis, 1996; 64(2): 136-41.

Caleffi KR, Hirata RDC, Hirata MH, Caleffi ER, Siqueira VLD, Cardoso RF. Use of the polymerase chain reaction to detect *Mycobacterium leprae* in urine. Braz J Med Biol Res, 2012; 45(2): 153-157.

Cambau E, Sougakoff W, Besson M, Truffot-Pernot C, Grosset J, Jarlier V. Selection of a gyrA mutant of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to fluoroquinolones during treatment with ofloxacin. J Infect Dis, 1994; 170(2): 479-483.

Cambau E, Perani E, Guillemin I, Jamet P, Ji B. Multidrug-resistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in *Mycobacterium leprae*. Lancet.1997; 349(9045):103-104.

Cambau E, Bonnafous P, Perani E, Sougakoff W, Ji B, Jarlier V. Molecular detection of rifampin and ofloxacin resistance for patients who experience relapse of multibacillary leprosy. Clin Infect Dis, 2002; 34(1): 39-45.

Chae GT, Kim MJ, Kang TJ, Lee SB, Shin HK, Kim JP, Ko YH, Kim SH, Kim NH. DNA-PCR and RT-PCR for the 18-kDa gene of *Mycobacterium leprae* to

assess the efficacy of multi-drug therapy for leprosy. *J Med Microbiol*, 2002; 51: 417-422.

de Wit MY, Klatser PR. Purification and characterization of a 36kDa antigen of *M. leprae*. *J Gen Microbiol*, 1988; 134(6): 1541-8.

de Wit MY, Faber WR, Krieg SR, Douglas JT, Lucas SB, Montreewasuwat N, Pattyn SF, Hussain R, Ponnighaus JM, Hartskeerl RA, Klatser PR. Application of a polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae* in skin tissues. *J Clin Microbiol*, 1991; 29(5): 906-910.

de Wit MY, Douglas JT, McFadden J y Klatser PR. Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium leprae* in nasal swab specimens. *J Clin Microbiol*, 1993; 31(3): 502-506.

Donoghue HD, Holton J, Spigelman M. PCR primers that can detect low levels of *Mycobacterium leprae* DNA. *J Med Microbiol*, 2001; 50(2): 177-182.

Drlica K, Xu C, Wang JY, Burger RM, Malik M. Fluoroquinolone action in mycobacteria: similarity with effects in *Escherichia coli* and detection by cell lysate viscosity. *Antimicrob Agents Chemoter*, 1994; 38: 773-780.

Ebenezer GJ, Norman G, Joseph GA, Daniel S, Job CK. Drug resistant *Mycobacterium leprae*-results of mouse foodpad studies from laboratory in south India. *Ind L Lepr*, 2002; 4: 301-312.

Feitosa MF, Borecki I, Krieger H, Beiguelman B, Rao DC. The genetic epidemiology of leprosy in a Brazilian population. *Am J Hum Genet*, 1995; 56: 1179-1185.

Fries JWU, Patel RJ, Piessehn WF, Wirth DE. Detection of untreated Mycobacteria by using polymerase chain reaction and specific DNA probes. *J Clin Microbiol*, 1991; 29: 1744-1747.

Gillis TP, Williams DL. Polymerase chain reaction and leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1991; 59: 311-316.

Hartskeerl RA, de Wit MY, Klatser PR. Polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae*. *J Gen Microbiol*, 1989; 35(9): 2357-2364.

Hastings RC. *Leprosy*, 2nd ed. Edinburgh and New York: Churchill Livingstone; 1994.

Hatta M, Van Beers SM, Madjid B, Djumadi A, de Wit MYL, Klatser PR. Distribution and persistence of *Mycobacterium leprae* nasal carriage among the population in which leprosy is endemic in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1995; 89(4): 381-385.

Herráez A. *Biología molecular e ingeniería genética. Conceptos, técnicas y aplicaciones en ciencias de la salud*. 2ª ed. Elsevier España S.L., Ed. Barcelona: España; 2012: Págs. 201-209.

Honoré N, Cole ST. Molecular basis of rifampicin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993; 37:414-418.

Honoré N, Perrani E, Telenti A, Grosset J, Cole ST. A simple and rapid technique for the detection of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1993; 61(4): 600-604.

Honoré-Bouakline S, Vincensini JP, Giacuzzo V, Lagrange PH, Herrmann JL. Rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR: Impact of sample preparation and DNA extraction. *J Clin Microbiol*, 2003; 41: 2323-2329.

Jadhav RS, Kamble RR, Shindle VS, Edward S y Edward VK. Use of reverse transcription polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium leprae* in the slit-skin smears of leprosy patients. *Indian J lepr*, 2005; 77(2): 116-127.

Jamil S, Keer JT, Lucas SB, Dockrell HM, Chiang TJ, Hussain R, Stoker NG. Use of polimerase chain reaction to assess efficacy of leprosy chemotherapy. *Lancet*, 1993; 342: 264-268.

Jamil S, Wilson SM, Hacket M, Hussain R, Stoker NG. A colorimetric PCR method for the detection of *M. leprae* in skin biopsies from leprosy patients. *Int JLepr*, 1994; 62(4): 512-520.

Ji B. Drug resistance in leprosy-a review. *Int J Lepr*, 1985; 56:265-278.

Jin DJ, Cross CA. Mapping and sequencing of mutations in the *Escherichia coli* *rpoB* gene that lead to rifampicin resistance. *J Mol Biol*, 1988; 202: 45-58.

Job CK, Jayakumar J, Williams DL, Gillis TP. Role of polymerase chain reaction in the diagnosis of early leprosy. *Int J Lepr*, 1996; 65: 461-464.

Job CK, Jayakumar J, Kearney M, Gillis TP. Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. *Am J Trop Med Hyg*, 2008; 78: 518-521.

Kai M, Matsuoka M, Nakata N, Maeda S, Gidoh M, Maeda Y, Hashimoto K, Kobayashi K, Kashiwabara Y. Diaminodiphenylsulfone resistance of *Mycobacterium leprae* due to mutations in the dihydropteroate synthase gene. *FEMS Microbiol Lett*, 1999; 177(2): 231-235.

Kaimal S, Thappa DM. Relapse in leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2009; 75: 126-35.

Kamble RR, Shindle VS, Madhale SP, Kamble AA, Ravikumar BP y Jadhav RS. Extraction and detection of *Mycobacterium leprae* DNA from ZNCF-stained skin smear slides for better identification of negative skin smears. *Indian J Med Microbiol*, 2010; 28 (1): 57-59.

Kampirapap K, Singtham N, Klatser PR, Wiriyawipart S. DNA amplification for detection of leprosy and assessment of efficacy of leprosy chemotherapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1998; 66: 16-21.

Kang TJ, Kim SK, Lee SB, Chae GT, Kim JP. Comparison of two different PCR amplification products (the 18-kDa protein gene vs. RLEP repetitive sequence) in the diagnosis of *Mycobacterium leprae*. *Clin Exp Dermatol*, 2003; 28: 420-424.

Kaur B y Handa F. Correlation of bacillaemia with clinical types of leprosy. *Int J Derm Vener Lepr*, 1986; 52: 272-274.

Kirchheimer WF, Sánchez RM. Quantitative aspects of leprosy in armadillos. *Leprosy in India*, 1977; 49: 48-53.

Klatser PR, van Beers S, Madjid B, Day R, de Wit MY. Detection of *Mycobacterium leprae* nasal carriers in populations for which leprosy is endemic. *J Clin Microbiol*, 1993; 31(11): 2947-2951.

Kolk AHJ, Schuitema ARJ, Kuijper S, Van Leeuwen J, Hermans PWM, Van Embden JDA, Hartskeerl RA. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples by using polymerase chain reaction and a non radioactive detection system. *J Clin Microbiol*, 1992; 30: 2567-2575.

Kotlowski R, Martin A, Ablordey A, Chemlal K, Fonteyne P-A, Portaels F. One-tube cell lysis and DNA extraction procedure for PCR-based detection of *Mycobacterium ulcerans* in aquatic insects, molluscs and fish. *J Med Microbio*, 2004; 53: 927-933.

Kurabachew M, Wondimu A, Ryon J. Reverse transcription-PCR detection of *Mycobacterium leprae* in clinical specimens. *J clin Microbiol*, 1998; 36(5): 1352-1356.

Lee Ks, Youl OK, Wok RY, Suh MH. Detection of *Mycobacterium leprae* in tissue and blood by polymerase chain reaction. *Int J Lepr*, 1994; 62(1): 139-140.

Levi L, Shepard CC, Fasal P. The bactericidal effect of rifampicin on *Mycobacterium leprae* in man: (a) single doses of 600 mg, 900 and 1200 mg; and (b) daily doses of 300 mg. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1976; 44: 183-187.

López-Antuñano FJ. Diagnóstico y tratamiento de la lepra. *Salud Pública de México*, 1998; 1(40): 1-10.

Martinez AN, Britto CF, Nery JA, Sampaio EP, Jardim MR, Sarno EN, Moraes MO. Evaluation of real-time and conventional PCR targeting complex 85 genes for detection of *Mycobacterium leprae* DNA in skin biopsy samples from patients diagnosed with leprosy. *J Clin Microbiol*, 2006; 44(9): 3154-3159.

Martinez AN, Lahiri R, Pittman TL, Scollard D, Truman R, Moraes MO, Williams DL. Molecular determination of *Mycobacterium leprae* viability by use of real-time PCR. *J Clin Microbiol*, 2009; 47: 2124-2130.

Martinez AN, Ribeiro-Alves M, Sarno EN, Moraes MO. Evaluation of qPCR-Based Assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011a; 5(10): e1354.

Martinez TS, Figueira MM, Costa AV, Gonçalves MA, Goulart LR, Goulart IM. Oral mucosa as a source of *Mycobacterium leprae* infection and transmission and implications of bacterial DNA detection and the immunological status. *Clin Microbiol Infect*, 2011b; 17: 1653-1658.

Matsuoka M, Kashiwabara Y, Namisato M. A *Mycobacterium leprae* isolate resistant to dapsone, rifampin, ofloxacin and sparfloxacin. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2000; 68(4): 452-455.

Matsuoka M, Kashiwabara Y, Liangfen Z, Goto M, Kitajima S. A second case of multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* isolated from a Japanese patient with relapsed lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2003; 71(3): 240-243.

Matsuoka M. Drug resistance in leprosy. *Jpn J Infect Dis*, 2010; 63: 301-312.

Mira MT, Alcais A, Van Thuc N, Moraes MO, Schurr E. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature*, 2004; 427: 636-640.

Mullis KB, Faloona FA, Scharf S, Saiki G, Horn G y Erlich H. Specific enzyme amplification of DNA in vitro: The polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol*, 1986; 51:263-273.

Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol*, 1987; 155: 335-350.

Namisato M, Matsuoka M, Kashiwabara Y, Higashi M, Ogawa H. Drug resistance in the treatment of leprosy: study in the relapsed cases found in Japanese leprosaria. *Jpn J Natl Med, Serv*, 2002; 56: 331-337.

Parkash O, Singh HB, Rai S, Pandey A, Katoch VM, Girdhar BK. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA for 36-kDa protein in urine from leprosy patients: a preliminary report. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 2004; 46:275-277.

Pattyn SR, Ursi D, Ieven M, Grillone S, Raes V. Detection of *Mycobacterium leprae* by the polymerase chain reaction in nasal swabs of leprosy patients and their contacts. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1993; 61(3): 389-393.

Patrocínio LG, Goulart IM, Goulart LR, Patrocínio JA, Ferreira FR, Fleury RN. Detection of *Mycobacterium leprae* in nasal mucosa biopsies by the polymerase chain reaction. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2005; 44: 311-316.

Pearson J, Rees R, Waters M. Sulphone resistance in leprosy. A review of 100 proven clinical cases. *Lancet*, 1975; 2(7924): 69-72.

Phetsuksiri B, Rudeeaneks J, Supapakul P, Wachapong S, Mahotarn K, Brennan PJ. A simplified reverse transcriptase PCR for rapid detection of *Mycobacterium leprae* in skin specimens. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2006; 48(3): 319-328.

Pettit JHS, Rees RJW. Sulphone resistance in leprosy: an experimental and clinical study. *Lancet*, 1964; 284:673-674.

Plikaytis BB, Gelber RH, Shinnick TM. Rapid and sensitive detection of *Mycobacterium leprae* using a nested-primer gene amplification assay. *J Clin Microbiol*, 1990; 28(9): 1913-1917.

Rafi A, Donoghue HD, Stanford J. Application of polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae* DNA in specimens from treated leprosy patients. *Int J Lepr*, 1995; 63(1): 42-47.

Ramaprasad P, Fernando A, Madhale S, Rao JR, Edward VK, Samson PD, Klatser PR, de Wit MY, Smith WC, Cree IA. Transmission and protection in leprosy: indications of the role of mucosal immunity. *Lepr Rev*, 1997; 68: 301-315.

Reischl U. Application of molecular biology-based methods to the Diagnosis of infectious diseases. *Frontiers in Bioscience*, 1996;1: e72-77.

Rudeeaneksin J, Srisungngam S, Sawanpanyalert P, Sittiwakin T, Likanon-sakul S, Pasadorn S, Palittapongarnpim P, Brennan PJ, Phetsuksiri B. LightCycler real-time PCR for rapid detection and quantitation of *Mycobacterium leprae* in skin specimens. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2008; 54: 263-270.

Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, y Arneheim N. Enzymatic amplification of  $\beta$ -globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*, 1985; 230(4732): 1350-1354.

Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel SJ, Scharf R, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB y Erlich HA. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*, 1988. 239 (4839): 487-491.

Sambrook J, Fritsch EF, y Maniatis T. 1989. *Molecular cloning. A laboratory manual*. 2ª edición. Cold Spring Harbor Laboratory Press (Ed.), New York, United States of America. Libro 2, capítulo 14.

Santos AR, de Miranda AB, Sarno EN, Suffys PN, Degrave WM. Use of PCR-mediated amplification of *Mycobacterium leprae* DNA in different types of clinical samples for the diagnosis of leprosy. *J Med Microbiol*, 1993; 39:298-304.

Santos AR, Nery JC, Duppre NC, Gallo ME, Filho JT, Suffys PN, Degrave WM. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of leprosy. *J Med Microbiol*, 1997; 46(2): 170-172.

Santos AR, Balassiano V, Oliveira ML, Pereira MA, Santos PB, Degrave WM, Suffys PN. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by polymerase chain reaction in the blood of individuals, eight years after completion of anti-leprosy therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2001; 96(8): 1129-1133.

Santos AR, Suffys PN, Vanderborcht PR, Moraes MO, Vieira LM, Cabello PH, Bakker AM, Matos HJ, Huizinga TW, Ottenhoff TH, Sampaio EP, Sarno EN. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis*, 2002; 86: 1687-1691.



Scollard DM, Gillis TP, Williams DL. Polymerase chain reaction assay for the detection and identification of *Mycobacterium leprae* in patients in the United States. *Am J Clin Pathol*, 1998; 109: 642–646.

Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*, 2006; 19: 338-381.

Seydel JK, Richter M, Wempe E. Mechanism of action of the folate blocker diaminodiphenylsulfone (dapson, DDS) studied in *E. coli* cell-free enzyme extracts in comparison to sulfonamides (SA). *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1980; 48: 18-29.

Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacillus into footpads of mice. *J Exp Med*, 1960; 112: 445-454.

Shepard CC, McRae DH. A method for counting acid-fast bacteria. *Int J Lepr*, 1968; 36: 78-82.

Shepard CC, Levi L, Fasal P. Rapid bactericidal effect of rifampicin on *Mycobacterium leprae*. *Am J Trop Med Hyg*, 1972; 21: 446-449.

Stanford University. History of leprosy. Available from <http://www.stanford.edu/group/parasites/ParaSites2005/Leprosy/history.htm>. Acceso el 9 de abril de 2013.

Takiff HE, Salazar L, Guerrero C, Philipp W, Huang WM, Kreiswirth B, Cole ST, Jacobs WR Jr, Telenti A. Cloning and nucleotide sequence of *Mycobacterium tuberculosis gyrA* and *gyrB* genes and detection of quinolone resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994; 38(4): 773-780.

Taylor GM, Worth DR, Palmer S, Jahans K, Hewinson RG: Rapid detection of *Mycobacterium bovis* DNA in cattle lymph nodes with visible lesions using PCR. *BMC Veterinary Research*, 2007; 3:12.

Torres P, Camarena JJ, Gomez JR, Nogueira JM, Gimeno V, Navarro JC, Olmos A. Comparison of PCR mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of *Mycobacterium leprae* in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts. *Lepr Rev*, 2003; 74:18-30.

Truman RW, Andrews PK, Robbins NY, Adams LB, Krahenbuhl JL, Gillis TP. Enumeration of *Mycobacterium leprae* using real-time PCR. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008; 2: e328.

Van Beers SM, Izumi S, Madjid B, Maeda Y, Day R, Klatser PR. An epidemiological study of leprosy infection by serology and polymerase chain reaction. *Int J lepr*, 1994; 62(1): 1-9.

Via LE, Falkingham JO. Comparison of methods for isolation of *Mycobacterium avium* complex DNA for use in PCR and RAPD. *J Microbiol Meth*, 1995; 26: 151-161.

Williams DL, Gillis TP, Booyh RJ, Looker D, Watson JD. The use of specific DNA probe and polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae*. J Infect Dis, 1990; 162:193-200.

Williams DL, Gillis TP, Fiallo P, Job CP, Gelber RH, Hill C, Izumi S. Detection of *Mycobacterium leprae* and the potential for monitoring antileprosy drug therapy directly from skin biopsies by PCR. Mol Cell Probes, 1992; 6: 401-410.

Williams DL, Waguespack C, Eisenach K, Crawford JT, Portaels F, Salfinger M, Nolan CM, Abe C, Sticht-Groh V, Gillis TP. Characterization of rifampin-resistance in pathogenic mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother, 1994; 38(10): 2380-2386.

Williams DL, Spring L, Harris E, Roche P, Gillis TP. Dihydropteroate synthase of *Mycobacterium leprae* and dapsone resistance. Antimicrob Agents Chemother, 2001; 45(2): 647.

Woods SA, Cole ST. A rapid method for the detection of potentially viable *Mycobacterium leprae* in human biopsies: a novel application of PCR. FEMS Microbiol Lett, 1989; 53(3): 305-309.

World Health Organization Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical Report Series, 1982; 675.

World Health Organization Regional Office four South-East Asia. Guidelines for Global Surveillance of Drug Resistance in Leprosy. SEA-GLP, 2009.

World Health Organization (2010). Global leprosy situation, 2010. Wkly Epidemiol Rec, 2010; 85: 337-348.

Yoon KH, Cho SN, Lee MK, Abalos RM, Cellona RV, Fajardo TT, Guido LS, de la Cruz EC, Walsh GP, Kim JD. Evaluation of polymerase chain reaction amplification of *Mycobacterium leprae* specific repetitive sequence in biopsy specimens from Leprosy patients. J Clin Microbiol, 1993; 31(4): 895-899.

Zhang L, Namisato M, Matsuoka M. A mutation at codon 516 in the rpoB gene of *Mycobacterium leprae* confers resistance to rifampin. Int J Lepr Other Mycobact Dis, 2004; 72(4): 468-472.

### Clínica y Diagnóstico

**Chao G, Fang L, Lu C.** Lepra con ANA positivo diagnosticada de enfermedad del tejido conectivo. [*Leprosy with ANA positive mistaken for connective tissue disease*]. Clin Rheumatol [en línea] 2013 [epub ahead of print]. [Citado el 7 de febrero de 2013]. Disponible en Internet: <doi: 10.1007/s10067-013-2163-0>

*Resumen:*

La lepra se asocia con la ocurrencia de distintas lesiones cutáneas como las máculas, pápulas, placas, nódulos, e incluso infiltración difusa, dependiendo de la respuesta inmune del paciente. Su presentación clínica es frecuentemente muy distinta del patrón usual, conduciendo a confusión en el diagnóstico. Presentamos un caso de lepra con ANA positivo confundido con enfermedad del tejido conectivo. En este caso, hay que decir que los facultativos no deberían depender solamente del laboratorio para confirmar el diagnóstico. Su equivocación puede agravar las consecuencias negativas de la enfermedad.

**Deepak S, Gazzoli G.** Un estudio multicéntrico sobre la calidad de la recolección diaria de datos sobre recidivas. [*A multi-centre study on quality of routine data collection on relapses*] Lepr Rev 2012; 83(4): 340-343.

*Resumen:*

*Objetivos:* Evaluar la calidad de la recolección rutinaria de datos sobre recidivas en los programas de lepra en seis países.

*Diseño:* Mediante un cuestionario para directores de proyectos.

*Resultados:* La cantidad de informes sobre casos de recidivas no se correlaciona con la cantidad de nuevos casos en cada proyecto. Incluso cuando había disponibilidad, no se empleaban los frotis cutáneos para el diagnóstico de los casos MB y las recidivas. El diagnóstico de recidiva se basó exclusivamente sobre una base clínica – en el 91.8% de los casos en base a nuevas lesiones.

*Conclusiones:* No se conocían los criterios para identificar una recidiva en los proyectos incluidos en este estudio.

**Guerrero MI, Muvdi S, León CI.** Retraso en el diagnóstico de la lepra como un valor predictivo de discapacidad en un cohorte de pacientes en Colombia, 2000-2010. [*Delay in leprosy diagnosis as a predictor of disability in a cohort of patients in Colombia, 2000-2010*]. Rev Panam Salud Pública [en línea] 2013; 33(2): 137-43. [Citado el 26 de marzo de 2013]. Disponible en Internet: <[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-49892013000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892013000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>.

*Resumen:*

*Objetivo:* Evaluar el estado de las discapacidades en el momento del diagnóstico de la lepra en un cohorte de pacientes colombianos desde el año 2000 al 2010.

*Métodos:* Estudio descriptivo y analítico de cohortes de pacientes admitidos con un diagnóstico de lepra en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta en Bogotá, Colombia, desde 2000 al 2010. Las variables se analizan mediante análisis simple y multifactorial (modelo proporcional Cox), los ratios de seguridad se calcularon para cada factor en el modelo.

*Resultados:* El intervalo de tiempo entre los primeros síntomas y el diagnóstico en un cohorte de 333 pacientes fue de 2.9 años de promedio; el 32.3% presentaron cierto grado de discapacidad, especialmente en los pies. El retraso en el diagnóstico era mayor en hombres que en mujeres y en los multibacilares más que en los paucibacilares. La discapacidad se asocia con retrasos de más de un año en el diagnóstico, edad  $\geq 30$  años, índice bacteriológico inicial  $\geq 2$ , lepra multibacilar, y con ser nativo de los departamentos de Cundinamarca o Santander. Los factores de protección fueron sexo femenino, escolarización y residir en Boyacá.

*Conclusiones:* El tiempo que transcurre entre los primeros síntomas y el diagnóstico es un factor predictivo clínico de aparición de discapacidades en el momento del diagnóstico de la lepra. Se recomienda la búsqueda activa de las personas infectadas y la promoción del diagnóstico precoz.

**Natrajan M, Katoch K, Katoch VM, Das R, Sharma VD.** Diagnóstico histológico de la lepra precoz y casos sospechosos mediante PCR in situ. [*Histological diagnosis of early and suspicious leprosy by in situ PCR*] Indian J Leprosy 2012; 84(3): 185-94.

*Resumen:*

La lepra es una afección micobacteriana crónica cuyo diagnóstico está basado, sobre todo, en el examen clínico patológico y apoyado por los frotis cutáneos para detectar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Sin embargo, el diagnóstico definitivo de lepra precoz o su posible sospecha,

sin confirmación histológica, constituye un problema de salud pública. Este trabajo describe la utilidad in situ de la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con diana en un fragmento de 530 pb de ADN que codifica el antígeno 36 kd del agente causal, el *Mycobacterium leprae*, para el diagnóstico de dichos pacientes mediante biopsia cutánea de las lesiones. Se seleccionaron veinticinco pacientes adultos (edades 15-50 años) de cada tipo clínico de lepra precoz y con sospecha clínica. Presentaban lesiones únicas, negativas para BAAR. La histología convencional confirmó 8/25 (32%) casos de la categoría de lepra precoz con AFB en 2 casos y en 5/25 (20%) casos de lepra clínicamente sospechosa con AFB en un solo caso. La técnica PCR in situ que se utilizó en los casos no confirmados histológicamente mejoró el diagnóstico con resultados positivos en 12/17 (70%) casos de lepra precoz y en 12/20 (60%) casos de lepra sospechosos ( $p = 0.005$ ) revelando la utilidad de la PCR in situ para establecer el diagnóstico de lepra en casos histológicamente dudosos.

**Salvi S, Chopra A.** La lepra en un entorno reumatológico: un potencial enmascaramiento. [*Leprosy in a rheumatology setting: a challenging mimic to expose*]. Clin Rheumatol [en línea] 2013; May 7. [Epub ahead of print]. [Citado el 9 de mayo de 2013]. Disponible en Internet: <doi: 10.1007/s10067-013-2276-5>.

*Resumen:*

La lepra puede manifestarse como una artritis así como una complicación de la misma y puede constituir un desafío diagnóstico debido a varios signos clínicos comunes. En menor frecuencia, se puede presentar como una poliomielitis aguda severa con lesiones cutáneas y déficit neurológico o vasculitis y gangrena. Se pone de manifiesto este perfil en un estudio retrospectivo de 33 casos (13 mujeres, edad media 55 años) en una clínica de carácter comunitaria a lo largo del período 1998-2012; se llevó a cabo una búsqueda electrónica de los historiales de 41,000 pacientes. La artritis reumatoide (AR) coexistió en 7 pacientes (tres lepromatosos, dos tuberculoides y dos polineuríticos). El factor reumatoide en suero y anticuerpo antinuclear frecuentemente da falsos positivos. Varios de estos pacientes AR tomaban metotrexato supervisado. Los reumatólogos deben estar alertas de este enmascaramiento clínico para evitar errores diagnósticos.

## Epidemiología y Prevención

**Al Qubati, Y.** Lepra entre trabajadores emigrantes: asegurando su adecuado tratamiento. [*Leprosy among migrant workers: ensuring proper treatment*]. *Lepr Rev* 2012; 83(4): 335-339.

### *Resumen:*

Desde 1982, mediante la administración de la multiterapia farmacológica (MDT), más de 15 millones de personas han sido curados de la lepra. La Organización Mundial de la Salud en 1991 propuso la “meta de eliminación de la lepra como problema de salud pública” para el año 2000.

La meta de eliminación de menos de un caso por 10.000 habitantes se alcanzó a nivel global el año 2000 y solamente un pequeño número de países no lo han conseguido todavía en el año 2005. Con los informes recibidos durante 2011 de 130 países y territorios, la OMS publicó las siguientes estadísticas sobre la lepra: la prevalencia global registrada de la lepra al inicio del año 2011 fue de 192.246 casos, mientras que la cantidad de casos detectados en 2010 fue de 228.474 (excluyendo los casos de Europa) sin contar los 8.495 casos registrados en el Mediterráneo Oriental con un índice de prevalencia de (0.15) y 4.029 nuevos casos detectados en 2009 con un índice de detección de (0.70).

La estrategia global de la OMS de 2011-2013 adoptada por 44 Directores de Programa Nacionales de Lepra en Nueva Delhi, India, en abril de 2009 centró su atención sobre la reducción de la carga de la lepra y asegurar la calidad y sostenibilidad de las actividades de los programas de control. Destacó el incremento de las poblaciones emigrantes como trabajadores y población marginal viviendo en guetos, diversidad de los agentes de salud y la falta de coordinación entre ellos. El principal enfoque con las áreas urbanas sin embargo, debe tratar sobre la mejora de los servicios sanitarios para la gente marginal que vive en guetos y los trabajadores emigrantes en el mismo, que no tienen la misma calidad de vida que en países originales. La promoción de los derechos humanos y la justicia social al tratar con personas con lepra es vital para afrontar los problemas personales de estigma y discriminación padecido por las personas afectadas de la enfermedad y sus familias.

**Alencar CH, Ramos AN Jr, Barbosa JC, Kerr LRFS, De Oliveira MLW, Heukelbach J.** La transmisión de la lepra persiste a pesar del incremento de las medidas de control en agrupamientos endémicos de Brasil: una agenda incompleta. [*Persisting leprosy transmission despite increased control measures in an endemic cluster in Brazil: the unfinished agenda*]. *Lepr Rev* 2012; 83(4): 344-353.

*Resumen:*

*Objetivo:* Proporcionar evidencias para mejorar el control de la lepra en una de las áreas de mayor transmisión de la enfermedad de Brasil.

*Diseño:* Se obtuvieron datos de municipios dentro de una zona muy endémica de las bases de datos de enfermedades de declaración obligada de cuatro estados (Maranhão, Pará, Tocantins, Piauí) incluyendo notificaciones desde 2001 a 2009. Se evaluaron los indicadores para el control y evaluación de la lepra de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, con un especial énfasis sobre los índices de nuevos casos con discapacidades de grado 2 y entre niños menores de 15 años, reveladores del diagnóstico tardío y la transmisión activa, respectivamente.

*Resultados:* Se detectaron un total de 82,463 nuevos casos de lepra en el área (índice de detección promedio anual de: 95.9/100,000; RR= 4.56, comparado con el resto de Brasil; 95% CI: 4.45-4.66,  $P < 0.0001$ ). Hubo una disminución sostenida de los índices de detección en el período del estudio, desde 100.8 a 75.6/100,000 habitantes. En niños menores de 15 años se detectaron 9,009 casos de lepra (28.40/100,000), un número significativamente mayor que en el resto de Brasil (RR = 5.80; 95% CI: 5.39-6.25,  $P < 0.0001$ ). Los nuevos casos con discapacidades grado 2/100,000 habitantes se mantuvieron estables en niveles elevados (4.43 agrupamiento vs 1.28 resto del país; RR = 3.46; 95% CI: 3.11-3.84,  $P < 0.0001$ ), mientras que la proporción de nuevos casos con grado 2 fue algo inferior que en el promedio del resto del país (5.51% vs 6.75%; RR = 0.84; 95% CI: 0.81-0.86,  $P < 0.0001$ ).

**Rao PN, Jain S.** Nuevas estrategias de control en la lepra. [*Newer management options in leprosy*] Indian J Dermatol [en línea] 2013; 58(1): 6-11. [Citado el 7 de febrero de 2013]. Disponible en Internet: <doi: 10.4103/0019-5154.105274>.

*Resumen:*

Se necesitan nuevas opciones de control para la lepra todavía, ya que el pronóstico es que el número de casos de lepra seguirá así durante muchos más años en el futuro. Este artículo trata de nuevos métodos de evaluación clínica del compromiso neural periférico (engrosamiento, sensibilidad y dolor neural que son subjetivos) y los avances en el uso de la Ultrasonografía y el Doppler-Color como instrumentos objetivos de imágenes para los nervios en la lepra. También se exponen brevemente pautas alternativas como opciones futuras de tratamiento.

## Estudios Experimentales

**Duthie MS, Saunderson P, Reed SG.** Utilidad de una vacuna para la eliminación de la lepra: nuevos instrumentos para intervenciones diarias. [*The potential for vaccination in leprosy elimination: new Tools for targeted interventions*]. Mem Inst Oswaldo Cruz [en línea] 2012; 107 (Suppl 1): 190-6. [Citado el 12 de febrero de 2013]. Disponible en Internet: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762012000900027>>.

### Resumen:

A pesar del gran esfuerzo y los avances hacia la eliminación de la lepra durante las dos últimas décadas, la enfermedad se mantiene; se han estabilizado los índices de detección durante los últimos años y la lepra permanece como endémica en un número de regiones localizadas. La American Leprosy Mission y el Infectious Disease Research Institute han iniciado un gran esfuerzo de investigación con el objetivo de desarrollar nuevos instrumentos y una vacuna para persistir en el esfuerzo de alcanzar la eliminación de la enfermedad. Aquí se describe la estrategia para la integración de tests de diagnóstico rápido y técnicas basadas en el laboratorio para facilitar la detección de lepra precoz o asintomática, así como una implementación eficiente de una quimioprofilaxis e inmunización para intervenir en el desarrollo y transmisión de la lepra.

## Inmunopatología

**Fragoso Motta AC, Lopes Simão JC, Bazan Furini R, Nunes Ferreira MA, Bonini Palma PV, Chinali Komesu M, Tiraboschi Foss N.** La coinfección oral puede estresar los linfocitos periféricos hacia una actividad inflamatoria en la lepra. [*Oral coinfection can stress peripheral lymphocyte to inflammatory activity in leprosy*]. Rev Soc Bras Med Trop 2013; 46(1): 73-78.

### Resumen:

**Introducción:** Este estudio evalúa el potencial intracelular de la interleukina-2 (IL-2), interleukina-4 (IL-4), interleukina-10 (IL-10) e interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) en las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de pacientes de lepra con infecciones orales para intentar determinar si estas coinfecciones pueden asociarse a actividad proinflamatoria en la lepra.

**Métodos:** Se dividió en dos grupos (n=38) a los pacientes de lepra independientemente de su forma clínica y tratamiento específico para la lepra: Grupo I – pacientes de lepra con infecciones orales (n=19) y Grupo II – control. Se evaluó la producción intracelular de IL-2, IL-4, IL-10 y la producción IFN- $\gamma$



por citometría de flujo (FACS) antes y a los 7 días después del control de la infección oral en el Grupo I, antes y 7 días después de la profilaxis dental en el Grupo II y durante el proceso de infección oral en el Grupo control.

*Resultados:* En el Grupo I se detectó un bajo porcentaje de linfocitos CD3+ con IL-2, IL-10 e IFN- $\gamma$  en el Grupo I y Grupo II al inicio y a los 7 días posteriores a la terapia o profilaxis comparado con controles, o al inicio del Grupo II, y el Grupo II presentó porcentajes reducidos de CD3+ con IL-4 comparado con controles. Se observó un incremento de los porcentajes de células CD3+ con IL-4 en el Grupo I después del tratamiento para la infección oral.

*Conclusión:* Las infecciones orales favorecen la expresión de citocinas intracelulares y posiblemente la reacción inflamatoria que opera como una señal estimuladora que inicia las leproreacciones.

**Singh A, Ramesh V.** Características histopatológicas de la lepra, la leishmaniasis post-kala-azar y la leishmaniasis cutánea. [*Histopathological features in leprosy, post-kala-azar dermal leishmaniasis, and cutaneous leishmaniasis*]. Indian J Dermatol Venereol Leprol [en línea] 2013; 79(3): 360-6. [Citado el 9 de mayo de 2013]. Disponible en Internet: <doi: 10.4103/0378-6323.110795>.

*Resumen:*

La lepra, la leishmaniasis cutánea y la leishmaniasis post-kala-azar son enfermedades infecciosas, las dos últimas principalmente de países endémicos. Con el incremento de los movimientos migratorios internos, estas afecciones se detectan frecuentemente en grandes poblaciones. Esta revisión se centra principalmente en la histopatología y resultaría muy útil para los dermatólogos y patólogos estar familiarizados con la histopatología básica de estas lesiones.

## Microbiología Molecular y Genética

**Geluk A.** Desafíos de las técnicas inmunodiagnósticas para la lepra. [*Challenges in immunodiagnostic tests for leprosy*]. Expert Opin Med Diagn [en línea] 2013; [Epub ahead of print]. [Citado el 8 de abril de 2013]. Disponible en Internet: <doi: 10.1517/17530059.2013.786039>.

*Resumen:*

*Introducción:* A pesar de la efectividad del tratamiento multidroga, la lepra todavía representa un notable problema global de salud: la transmisión del *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) no está suficientemente controlada como lo evidencian la cantidad de nuevos casos que se detectan en los países endémicos. La detección precoz (antes de aparecer los síntomas clínicos) resulta vital

para reducir la transmisión. El diagnóstico actual depende de la sintomatología clínica, ya que no se dispone de técnicas para detectar la infección por *M. leprae* asintomático o para predecir la progresión de la enfermedad. Las áreas comprobadas son: la identificación de factores de riesgo (biomarcadores inmunológicos o genéticos) para el desarrollo de la enfermedad y/o el inicio de las leprorreacciones es crucial para un diagnóstico adecuado. Los tests que detectan simultáneamente biomarcadores específicos para inmunidad celular y humoral son adecuados para el diagnóstico de los distintos tipos clínicos de la enfermedad. Esta revisión describe los distintos retos para poder descubrir biomarcadores de *M. leprae* y su implementación en tests adaptables para el campo.

*Opinión experta:* En vista de la naturaleza tan complicada de las infecciones por *M. leprae*, es esencial invertir en estudios que permitan la comparación intra-individual de los biomarcadores inmunes y genéticos en distintas zonas endémicas de lepra. Los tests diagnósticos basados en dichos biomarcadores pueden contribuir significativamente a la detección precoz de la lepra (reacciones) y ayudar por tanto a disminuir la afectación neural.

**Lavania M, Jadhav RS, Turankar RP, Chaitanya VS, Singh M, Sengupta U.** Tipificación de polimorfismos de nucleótido único de *Mycobacterium leprae* revelan transmisión focal de lepra en regiones muy endémicas de la India. [*Single nucleotide polymorphisms typing of Mycobacterium leprae reveals focal transmission of leprosy in high endemic regions of India*] Clin Microbiol Infect [en línea] 2013. [epub ahead of print]. [Citado el 18 de febrero de 2013]. Disponible en Internet: <doi: 10.1111/1469-0691.12125>.

*Resumen:*

Algunos estudios previos ya evidenciaron que el genotipar *Mycobacterium leprae* en base a polimorfismos de nucleótido único (SNPs) es útil para el análisis de la disminución global de la lepra. En este estudio se investiga la diversidad del *M. leprae* en 8 loci SNP analizando 180 muestras clínicas de pacientes con lepra residentes, sobre todo, en Delhi y Purulia (Bengala Occidental). Se observó que la frecuencia de tipo I SNP y subtipo D era la más predominante en la población india. Además, el tipo SNP subtipo E se detectó solamente en la región Este de Delhi y el SNP tipo 2 subtipo G únicamente en las áreas cercanas de Hoogly, en el distrito de Bengala Occidental. Estos resultados revelan la presencia de transmisión focal de la infección *M. leprae* y demuestran que el análisis mediante tipificación SNP tiene gran potencial para ayudar a los investigadores a comprender la transmisión de la infección *M. leprae* en la comunidad.

## Tratamientos

**Rubinstein E, Keynan Y.** Quinolonas para las infecciones por micobacterias. [*Quinolones for mycobacterial infections*]. Int J Antimicrob Agents [en línea] 2013; [Citado el 9 de mayo de 2013]. Disponible en Internet: <doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.03.005>.

### *Resumen:*

Las fluoroquinolonas (FQs) son moléculas importantes para tratar las infecciones por micobacterias. En la lepra, su uso ha permitido acortar la pauta de administración. En tuberculosis (TB), particularmente en los casos multi-resistentes (MDR), el lugar que ocupan estas FQs es menos evidente, ya que hay resistencia diseminada a estos agentes en áreas del mundo donde está presente la MDR-TB y (XDR)-TB, sobre todo en el Sureste Asiático. El potencial de la dirilquinolona, así como la bedaquilina en el tratamiento de la TB resistente no está claro; sin embargo, se requieren más estudios en humanos para confirmar su posible utilidad.

## Otras Enfermedades

**Marín ND, París SC, Rojas M, García LF.** Perfil funcional de las células T CD4+ y CD8+ en individuos infectados de forma latente y pacientes con TB activa. [*Functional profile of CD4+ and CD8+ T cells in latently infected individuals and patients with active TB*]. Tuberculosis 2013; 93(2): 155-166.

### *Resumen:*

La tuberculosis (TB) es una de las infecciones más comunes a nivel mundial. Hay estudios que se centran en la identificación de correlaciones indicadoras de protección frente a la TB. La mayoría de ellos se concentran en la IFN- $\gamma$  debido a su asociación con protección frente a la TB. Sin embargo, dada la complejidad de la respuesta inmunológica posterior a la infección Mtb, se han considerado otras citocinas en este estudio. Se han evaluado las respuestas Th1 y Th17 y su asociación con la protección o desarrollo de enfermedad activa. Por tanto, se evaluó a individuos no infectados (nonTbi), infectados de forma latente (LTBi) y pacientes con TB activa (ATB). El análisis de la cantidad de células que liberan citocinas mediante ELISPOT reveló un número mayor de células productoras de IFN- $\gamma$  en los pacientes ATB, pero sin diferencias en la cantidad de células productoras de IL-17 estudiadas entre los distintos grupos. La evaluación de IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$  e IL-17 productores de CD4+ y CD8+ de las células T al primer día y a los 6 días sugiere la presencia de factores funcionales asociados con TB latente o activa. Los resultados sugieren el posible uso

de la evaluación de citocinas tipo Th1, como IFN- $\gamma$  y/o TNF- $\alpha$ , como un relacionado indicador de protección frente a TB; sin embargo, estos resultados tienen que ser validados por otros grupos.

**Nakanaga K, Yotsu RR, Hoshino Y, Suzuki K, Makino M, Ishii N.** La úlcera de Buruli y las micobacterias productoras de micolactonas. [*Buruli ulcer and mycolactone-producing mycobacteria*]. Jpn J Infect Dis [en línea] 2013; 66(2): 83-8. [Citado el 26 de marzo de 2013]. Disponible en Internet: <<http://dx.doi.org/10.7883/yoken.66.83>>.

*Resumen:*

La úlcera de Buruli (UB) es una enfermedad humana emergente causada por el *Mycobacterium ulcerans*, que afecta sobre todo, a las extremidades. Es endémica en África subsahariana, sin embargo ha ido diseminándose por todo el mundo, incluyendo áreas no tropicales. El "*M. ulcerans* subsp. *shinhuense*" se propone como subespecie de *M. ulcerans*, que ha sido identificado desde Japón a China. Se han detectado un total de 35 casos de UB hasta noviembre de 2012. Aunque el *M. ulcerans* se considera una micobacteria no-tuberculosa, presenta algunas características únicas que sólo se pueden observar en esta bacteria. Posee un plásmido gigante y virulento, compuesto de 174 kbp nucleótidos, que codifica la sintasa poliketídica para producir un macrólido llamado micolactona. No se ha detectado en ninguna otra micobacteria una unión entre un plásmido y su patogénesis, causante de enfermedad en humanos.

**Prendergast KA, Kirman JR.** Subgrupos de células dendríticas en la infección por micobacterias: Control del crecimiento bacteriano y respuestas de las células T. [*Dendritic cell subsets in mycobacterial infection: Control of bacterial growth and T cell responses*]. Tuberculosis 2013; 93(2): 115-122.

*Resumen:*

La inmunidad anti-micobacteriana está dirigida por un grupo de células especializadas presentadoras de antígenos llamadas células dendríticas, que resultan ser esenciales tanto para iniciar como para mantener la respuesta inmune de las células T durante la infección. La población de células dendríticas se puede subdividir en varios subgrupos con distinta capacidad para presentar antígenos y producir citocinas TH1, como el IL-12. Este trabajo revisa los estudios sobre reacciones en modelos murinos, investigando qué células dendríticas son importantes para el control de las micobacterias.

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

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

### ESPAÑA

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

## EXTRANJERO

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

## A LOS SEÑORES EDITORES

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

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

No  
necesita  
sello



Apartado 112 FD- 46080 Valencia



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

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

Nombre/ Name .....

Apellidos/ Surname .....

Dirección/ Address .....

.....

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

País/ Country .....

e.mail: ..... Teléfono/ Phone .....

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

- Suscripción anual a la Revista Leprología*
- España 30 €/año       Extranjero       vía ordinaria 42 €/año
- vía aérea 60 €/año

*Solicitud del n.º atrasado .....*

- España 8 €     Extranjero 16 €

**Forma de Pago**

- Contrareembolso
- Cheque bancario a nombre de Fontilles
- Transferencia bancaria

0182 5941 43 0012000013  
**Banco Bilbao Vizcaya Argentaria**

fecha y firma



# S.O.S. INDIA

Más de 12.000 casos nuevos  
de lepra en niños y niñas



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

**Fontilles**  
**Apartado 112 FD**  
**46080 Valencia**

