

SUMARIO

EDITORIAL

107 18º Congreso Internacional de Leprología. JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA.

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

109 Hansen lepromatoso histioide. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes de la Cátedra de dermatología del Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional. Asunción-paraguay. Estudio retrospectivo de 7 años. TATIANA MORENO, SILVIA MANCÍA, BEATRIZ DI MARTINO ORTIZ, MIRTHA RODRÍGUEZ, OILDA KNOPFELMACHER, LOURDES BOLLA DE LEZCANO.

119 Lepra en población infantil. JOSÉ MANUEL RAMOS, ISABEL BELINCHÓN, FRANCISCO REYES.

123 Características clínicas y resultados en pacientes de lepra multibacilares (MB) tratados con 12 meses de MDT-MBR OMS: análisis retrospectivo de 750 pacientes de una clínica para lepra en un hospital especializado del norte de la India. SUNIL DOGRA, MUTHU SENDHIL KUMARAN, TARUN NARANG, BISHAN DASS RADOTRA, BHUSHAN KUMAR.

NOTICIAS

137 Cursos Internacionales de Leprología 2013

ACTUALIDAD DE LOS PROYECTOS DE COOPERACIÓN FONTILLES

139 Fontilles en Ecuador. JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA.

FORMACIÓN CONTINUADA

141 Bacteriología del *Mycobacterium leprae*. PEDRO TORRES MUÑOZ.

161 RESÚMENES SELECCIONADOS



Colaboran:





ILEP

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

234 Blythe Road
London, W14 0HJ, UK

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



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

Jordi Sebastià · Jordi Pla



TRABAJANDO JUNTOS
POR UN MUNDO SIN LEPRA

Aide aux Lépreux Emmaüs-Suisse • American Leprosy Missions • Association Française Raoul Follereau • Associazione Italiana Amici di Raoul Follereau • LEPRÀ, 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.^a (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

Grafo Impresores, S. L.
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.º126

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[®] (*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*[®]. 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 LEPROLOGÍA

Del 16 al 19 de Septiembre de este año se ha celebrado en Bruselas (Bélgica) el 18º Congreso Internacional de Leprología, en el que han participado 829 congresistas procedentes de los diversos países afectados de esta enfermedad.

Debemos destacar que hubo un alto número de congresistas procedentes de los países más afectados por la lepra como son India, Brasil y China.

Durante el Congreso se han repasado y actualizado todos los temas relacionados con esta enfermedad haciendo una especial reseña a la biología molecular, inmunología, quimioterapia, quimioprofilaxis, daño neural, prevención de discapacidades, vacunas, leprorreacciones y temas recientemente incorporados como son el estigma o una valoración profunda sobre la historia de la lepra.

La perfecta organización del Congreso corrió a cargo de la Fundación Damian que tan importante y brillante trayectoria ha tenido a lo largo de los años en el control de la lepra, juntamente a otras estructuras como son NLR, Norvartis, Sasakawa Memorial Health Foundation, Lepra, etc.

Fontilles participó presentando cinco pósters y una presentación oral sobre el tema “Coinfección *Leishmania SPP/Mycobacterium leprae* en Choluteca (Honduras) y en Chinandenga (Nicaragua)” presentada por Lucrecia Acosta, la cual ha sido valorada como primer premio de este Congreso en presentaciones orales.

Desde el punto de vista histórico, el Padre Damián —quien tanto hizo por los enfermos de Lepra en la isla de Molokai—, fue recordado con mucho cariño en múltiples ocasiones.

Volvemos a resaltar la perfecta organización del evento que transcurrió con gran brillantez.

DR. JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA
Director Médico Lepra Fontilles

HANSEN LEPMATOSO HISTIOIDE. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS EN PACIENTES DE LA CÁTEDRA DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS-UNIVERSIDAD NACIONAL. ASUNCIÓN-PARAGUAY. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 7 AÑOS

Tatiana Moreno¹, Silvia Mancía¹, Beatriz Di Martino Ortiz², Mirtha Rodríguez³, Oilda Knopfmacher⁴, Lourdes Bolla de Lezcano⁴

RESUMEN

Introducción: El Hansen lepromatoso (HL) histioide de Wade es una forma de presentación de lepra multibacilar con características clínicas, histopatológicas y bacteriológicas específicas, que puede surgir *de novo* o después de un tratamiento inadecuado e irregular con la monoterapia con dapsona o la poliquimioterapia. Presenta escasa frecuencia de observación, que se estima entre 1,2-3,6% de los casos de lepra y de mayor ocurrencia en el sexo masculino.

Objetivos:

General: Describir las características clínico-epidemiológicas de pacientes con Hansen lepromatoso variedad Histioide de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas (HC), Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay (FCM-UNA) en el período comprendido entre enero de 2006 a diciembre de 2012.

Específicos: 1. Establecer las características epidemiológicas de la población estudiada; 2. Describir las características clínicas observadas; 3. Determinar los casos surgidos *de novo* y la adhesión al tratamiento; 4. Describir el índice bacilífero y los episodios reaccionales en la población estudiada.

Material y Método: Estudio descriptivo observacional, retrospectivo, de corte transversal. Criterios de inclusión: Pacientes de cualquier edad y sexo con HL histioide diag-

1 Residente de segundo año de Dermatología.

2 Dermatopatólogo.

3 Profesor adjunto de Dermatología.

4 Profesor titular de Dermatología.

Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Asunción-Paraguay.

Correspondencia a: Dra. Beatriz Di Martino Ortiz. Calle Paraguairí 1033 casi Teniente Fariña. C.P.: 1325. Asunción-Paraguay. Tel y Fax: 59521446991. e-mail: beatrizdimartino@gmail.com.

nosticados clínica e histopatológicamente de la Cátedra de Dermatología, FCM-UNA, entre de enero de 2006 a diciembre de 2012. Criterios de exclusión: Pacientes con HL con diagnóstico clínico presuntivo pero sin confirmación histopatológica y pacientes con HL de variantes diferentes a la histioide.

Resultados: Se encontraron 8,7% de pacientes con HL histioide sobre el total de pacientes con Hansen en el periodo de estudio, lo que corresponde al 20,3% de pacientes con HL, con predominio del sexo masculino y en zonas rurales. La franja etaria predominante fue la de 41 a 50 años, con un período de evolución de 1 a 3 años en el 38%. Solo un 10% de pacientes contaban con antecedentes familiares de la enfermedad. La clínica predominante fue de lesiones nodulares con afectación de tronco, abdomen y miembros. Todos los casos fueron *de novo*, sin tratamiento previo y el 29% presentó eritema nodoso reaccional. Todos fueron tratados con el esquema multibacilar (MB) de la OMS, con un 9,5% de abandono.

Conclusión: esta variedad de HL a es poco frecuente, obligando a varios diagnósticos diferenciales. Debemos resaltar: 1. La importancia del diagnóstico y tratamiento precoz, ya que debido a la alta carga bacilífera, el paciente constituye un importante reservorio de la enfermedad, y 2. La importancia del seguimiento a largo plazo durante y después del tratamiento de pacientes con Hansen lepromatoso variedad histioide.

PALABRAS CLAVE: Hansen lepromatoso, histioide, tratamiento multibacilar.

SUMMARY

Introduction: Lepromatous leprosy (LL) histioid variant of Wade is a form of multibacillary leprosy presenting with specific clinical, histopathological and bacteriological features, which may arise *de novo* or after inadequate and irregular treatment with dapsone monotherapy or combination polichemotherapy. It is infrequent, which is estimated at 1.2-3.6% of cases of leprosy and with higher occurrence in males.

Objectives:

General: To describe the clinical and epidemiological characteristics of patients with LL histioid variant at the Department of Dermatology, Hospital de Clínicas (HC), Faculty of Medical Sciences of the National University of Asunción, Paraguay (FCM-UNA) in the period from January 2006 to December 2012.

Specific: 1. To describe the epidemiological characteristics of the study population, 2. To describe the clinical features observed, 3. Determine cases arising *de novo* and treatment adherence, 4. To describe the bacillary index smear and reactional episodes in the study population.

Material and Methods: A descriptive, observational, retrospective, cross-sectional study. Inclusion criteria: Patients of any age and sex with histioid LL clinically and histologically diagnosed at the Department of Dermatology, HC, FCM-UNA, between January 2006 to December 2012. Exclusion criteria: Patients with presumptive clinical diagnosis of LL but without histopathological confirmation and patients with LL with different variants rather than histioid.

Results: We found 8.7% of patients with histioid LL of the total patients with leprosy

in the study period, corresponding to 20.3% of patients with LL, predominantly males and in rural areas. The predominant age group was 41 to 50 years, with a period of evolution of 1-3 years in the 38%. Only 10% of patients had a family history of the disease. The clinic was of nodular lesions with involvement of the trunk, abdomen and limbs. All cases were *de novo*, without prior treatment and 29% had erythema nodosum reaction. All were treated with the multibacillary WHO scheme (MB), with 9.5% drop.

Conclusion: This variety is rare and raises many differential diagnoses. We should point out: 1. The importance of early diagnosis and treatment, as the high load of BI in the smears, the patient is a significant reservoir of the disease, and 2. The importance of long-term monitoring during and after treatment of patients with histioid LL.

KEYWORDS: lepromatous leprosy, histioid, multibacillary treatment.

INTRODUCCIÓN

La lepra histioide de Wade es una forma de presentación de lepra multibacilar con características clínicas, histopatológicas y bacteriológicas específicas, que puede surgir *de novo* o después de un tratamiento inadecuado e irregular con la monoterapia con dapsona o la poliquimioterapia. Es una patología con escasa frecuencia de observación, que se estima entre 1,2-3,6% de los casos de lepra y de mayor ocurrencia en el sexo masculino.^{1,2}

Clínicamente se caracteriza por la presencia de lepromas principalmente subcutáneos y dérmicos, que pueden confluir en placas y asientan sobre piel normal. Las áreas anatómicas comprometidas frecuentemente son cara, espalda, nalgas y extremidades. La carga bacilar en estos paciente es elevada y pueden representar un potencial reservorio de la infección en la comunidad.^{1,3}

A la histopatología puede observarse una epidermis normal o atrófica debido a los nódulos dérmicos. La dermis superficial, media y profunda está ocupada por denso infiltrado perivascular y perianexial constituido por histiocitos fusiformes que se disponen en haces o en remolino, y áreas con disposición estoriforme, sobre todo en las partes profundas, con gran cantidad de bacilos ácido alcohol resistentes dentro de los mismos.^{4,5}

Debido a que en nuestro medio existen pocos estudios sobre las características clínico-epidemiológicas de la LL Histioides, surgió la necesidad de la realización de este trabajo.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio: Descriptivo, observacional, retrospectivo, de corte transversal, con componente analítico.

Sujetos:

· Población diana: Pacientes que son atendidos en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, FCM-UNA.

· Población accesible: Pacientes que son atendidos en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, FCM-UNA de ambos sexos y de cualquier edad con diagnóstico confirmado por histopatología de LL variedad histioide durante el periodo de Enero de 2006 a Diciembre de 2012.

Criterios de inclusión: Pacientes de cualquier edad y sexo con LL histioide diagnosticados clínicamente y con confirmación anatomopatológica que hayan consultado a la Cátedra de Dermatología, FCM-UNA, en el período de enero de 2006 a diciembre de 2012.

Criterios de exclusión: Pacientes con LL con diagnóstico clínico presuntivo pero sin confirmación anatomopatológica y pacientes con LL de variantes diferentes a la histioide.

Muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.

Mediciones:

· Variable de interés principal: Diagnóstico clínico-patológico
· Otras variables: Datos filiatorios: Sexo, edad, lugar de nacimiento, lugar de residencia actual. Características clínicas: Motivo de consulta, tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la consulta, tipo de lesión dermatológica elemental, antecedentes familiares de la enfermedad, adhesión al tratamiento, episodios reaccionales. Datos laboratoriales: índice bacilífero en linfa cutánea y en la histopatología.

Instrumentos:

· Historia clínica: Documento médico legal donde constan todos los datos del paciente respecto de su enfermedad actual y de las enfermedades o hechos que atañan a ésta; así como también las exploraciones físicas, métodos auxiliares y evolución.

· Hoja de recolección de datos: Instrumento realizado con el fin de recabar la información requerida para la realización de este estudio.

· Informes del registro anatomo-patológico: Instrumento donde constan los datos de filiación y diagnósticos anatomopatológicos finales de los pacientes a quienes se les han efectuado biopsias en la Cátedra de Dermatología elaborado en base a informes anatomopatológicos.

Análisis estadísticos: La gestión y análisis de datos se realiza en una planilla electrónica (Excel del programa Microsoft Office 2010) y posteriormente se elaboraron tablas y gráficos con estadística descriptiva.

Consideraciones éticas: El estudio realizado garantiza la confidencialidad de la identidad de los pacientes y de sus resultados porque se omitieron los datos filiatorios, y las historias clínicas y registros anatomopatológicos fueron identificados por códigos numéricos. Los datos a ser utilizados son resultado de los diagnósticos clínicos y anatomopatológicos realizados en la Cátedra de Dermatología y como objeto de la investigación se utilizan los ligados directamente a las lesiones en estudio en beneficio de la ciencia. Es un estudio que no presenta riesgo alguno para la salud física ni mental de personas,

ya que se trabajó con Historias Clínicas de pacientes que consultaron a la Cátedra de Dermatología en el periodo de estudio. Todos los parámetros señalados en la práctica médica se realizan con el fin de dar cumplimiento a los mandatos asumidos obrando así con estricta justicia.

OBJETIVOS:

General: Describir las características clínico-epidemiológicas de pacientes con LL variedad Histiode de la Cátedra de Dermatología, HC, FCM-UNA, en el período de enero de 2006 a diciembre de 2012.

ESPECÍFICOS:

1. Establecer las características epidemiológicas de la población estudiada.
2. Describir las características clínicas observadas.
3. Determinar los casos de novo y la adhesión al tratamiento.
4. Describir el índice bacilífero y los episodios reaccionales en la población estudiada.

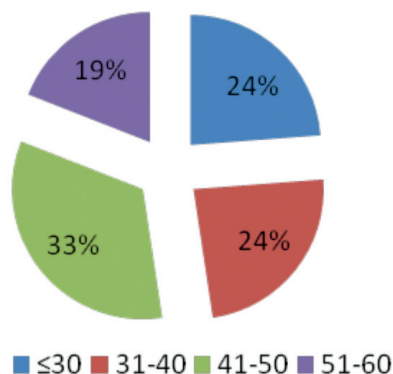
RESULTADOS

Se revisaron 261 fichas de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hansen, de las cuales 103 son casos de LL y de éstos 21 pacientes tienen diagnóstico de LL Histiode confirmada por biopsia, lo cual representa una frecuencia de 8.7% sobre el número de casos totales de Hansen y de 20,3% sobre el número de casos de Hansen lepromatoso.

En cuanto a la distribución según sexo, el 81% de los pacientes correspondió al sexo masculino.

La franja etaria en la que se encontró a la mayor cantidad de pacientes fue la comprendida entre 41 a 50 años (33%) y los extremos de edades de los mismos entre 21 a 58 años con una distribución casi equitativa (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución según franja etaria de pacientes con LL Histiode de la Cátedra de Dermatología, FCM-UNA, período enero 2006-diciembre 2012. n=21

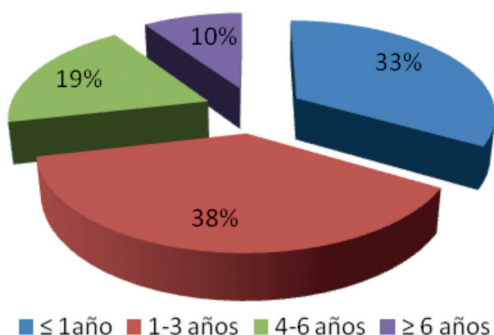


El 71% de los pacientes eran originarios de zonas rurales del Paraguay, pero el 76% de los mismos habita actualmente en el medio urbano.

Solo el 10% de los pacientes con LL tipo histioide presentaron antecedentes familiares de la enfermedad sin hallazgos de la patología en los controles de contactos realizados.

El tiempo de evolución que se observó en la mayor parte de los casos fue de 1 a 3 años (38%) con períodos muy variables que van de los 6 meses a 20 años (Gráfico 2).

Gráfico 2. Tiempo de evolución de las lesiones en pacientes con LL Histioides de la Cátedra de Dermatología- FCM-UNA, período enero 2006-diciembre 2012. n =21



El 85% de los pacientes acudió a la consulta por aparición de lesiones sobrelevadas en piel. En cuanto a la clínica, el 48% presentó lesiones nodulares localizadas en tronco y miembros superiores, y el 52% lesiones nodulares generalizadas con afectación de rostro.

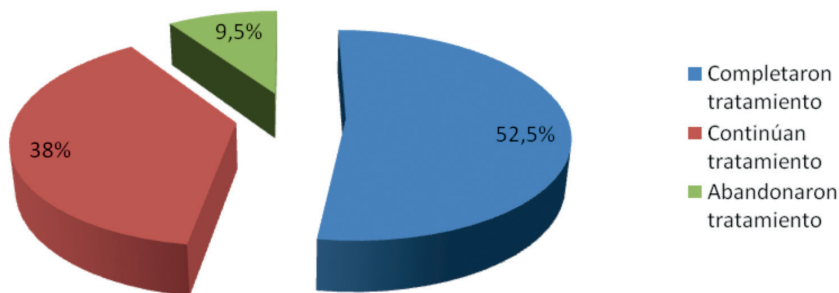
La sensibilidad se encontró alterada en el 24%, siendo la térmica la más afectada.

La linfa cutánea arrojó índices bacilíferos entre 3+ y 6+, encontrándose en el 66% de los casos índices de 4+.

En cuanto a los episodios reaccionales, el 29% presentó lesiones de eritema nodoso.

Todos fueron tratados con el esquema MB de la OMS, 4 pacientes (19%) requirieron tratamiento por 24 meses, 7 por 12 meses (33%), 2 pacientes lo abandonaron (9.5%), encontrándose el resto aún en tratamiento (Gráfico 3).

Gráfico 3. Distribución de pacientes con LL Histioides según adhesión al tratamiento, Cátedra de Dermatología- FCM-UNA, período enero 2006-diciembre 2012. n=21



Todos los casos estudiados son casos presentados *de novo*, ya que ninguno realizó tratamiento anterior por esta patología.

DISCUSIÓN

Existen pocos trabajos centrados en esta variedad de LL.

En este estudio se encontró un alto porcentaje de pacientes con LL variedad histioide (8.7% del total de pacientes con Hansen), que contrasta con otros trabajos similares^{2,4} donde los porcentajes en relación al total de pacientes con Hansen fueron de 1.2% a 1.8%.

Se describe en trabajos similares^{2,4,6} un predominio de esta forma en el sexo masculino como lo hallado en nuestro estudio (81%). Se atribuye este efecto a que los pacientes masculinos generalmente trabajan en su mayoría fuera de la casa con mayor posibilidad de contacto con fuentes bacilíferas.

La edad promedio en el estudio de Mendiratta y cols.² va de 21 a 40 años, aunque en nuestro estudio el rango de edad más frecuente fue de 41 a 50 años. Esto podría deberse al largo tiempo de evolución de la patología que presentaron algunos pacientes en el momento de la consulta.

Las características clínicas halladas, consisten principalmente en lesiones nodulares en el 52% de los casos con afectación facial y predominio de lesiones en miembros y tronco. Esto es similar a lo hallado en el estudio de Kaur y cols.⁴ En el estudio de Mendiratta y cols.², el 100% de los pacientes presentaron nódulos faciales.

Los episodios reaccionales son en general reportados como raros, pero en el estudio de Mendiratta y cols.² realizado en India, encontraron 27% de casos de eritema nodoso, muy similar a lo hallado en nuestro estudio (29%) y contrariamente a lo hallado en otro estudio hindú⁴ donde el porcentaje de pacientes con eritema nodoso fue del 40%

El 71% de nuestros pacientes provenían de áreas rurales del Paraguay, con porcentaje similar hallado en otros estudios.^{2,4}

Solo el 10% de nuestros pacientes presentaban algún contacto familiar con enfermedad de Hansen. En el estudio marroquí de Hali y cols.⁶ se encontró que el 50% de los pacientes con LL Histioides presentaron contactos familiares con Enfermedad de Hansen. En nuestro trabajo, esto podría deberse al pobre control de contactos que se realiza en nuestro medio.

El 100% de nuestros pacientes con LL variedad histioide correspondieron a casos *de novo*, esto contrasta con resultados de otros estudios, como el hallazgo de 12,5% en el estudio de Kaur y cols.⁴ y del 54% de los pacientes en el estudio de Mendiratta y cols.² Esto podría deberse a que en nuestro país el seguimiento de los pacientes después de iniciada la terapia MB se ve dificultado debido a factores socioeconómicos por lo que podríamos tener un sesgo en relación a casos de LL Histioides posterior a la instauración del tratamiento.

En cuanto al índice bacilífero en linfa cutánea, en nuestra población estudiada se encontraron rangos variables que van de 3+ a 6+, citándose en la literatura que la mayoría de los pacientes presentan altos índices entre 5+ y 6+. Tal diferencia podría deberse a que es un procedimiento operador dependiente.^{2,4,5}

Por último, se observó buena adherencia al tratamiento como en estudios similares^{2,4} con un bajo porcentaje de abandono (9,5%).

CONCLUSIÓN

La LL variante Histoide es una entidad considerada poco frecuente que obliga a la realización de diagnósticos diferenciales, debiendo considerarse todas aquellas patologías que se expresen clínicamente con lesiones nodulares sobre piel aparentemente normal. Estos diagnósticos incluyen: linfomas cutáneos, sarcoidosis, mastocitosis, dermatofibromas múltiples, enfermedad de Von Recklinghausen, eritema nodoso, fibromas, fibrosarcomas, queloides, xantomas, metástasis cutáneas, mucinosispapular, entre otros.

Debemos resaltar la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz, ya que debido a la alta carga bacilífera, el paciente constituye un importante reservorio de la enfermedad. Es importante el seguimiento a largo plazo durante y después del tratamiento de pacientes con LL.

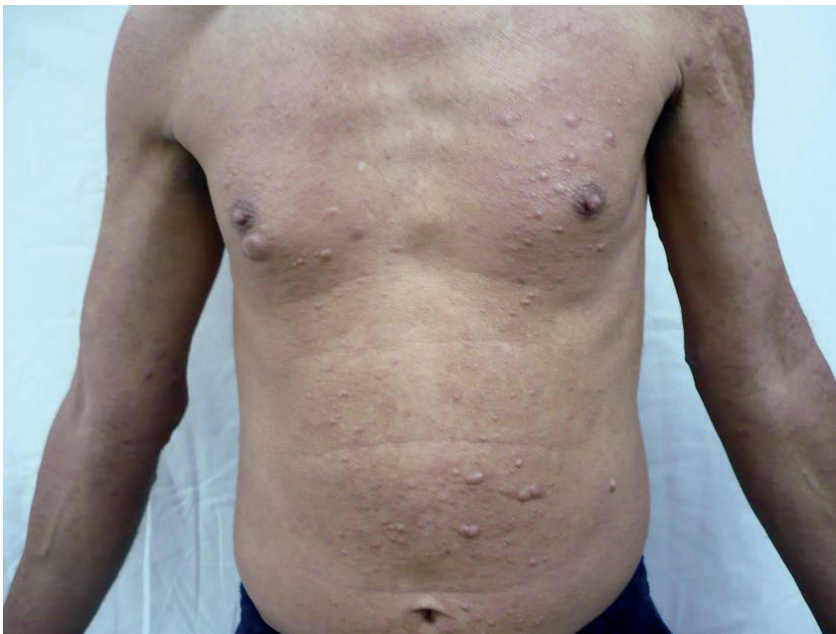


Figura 1. Clínica. Nódulos eritematosos y color piel normal distribuidos en tronco, abdomen y miembros superiores.



Figura 1. Clínica. Placas y nódulos eritematovioláceos en miembros inferiores.

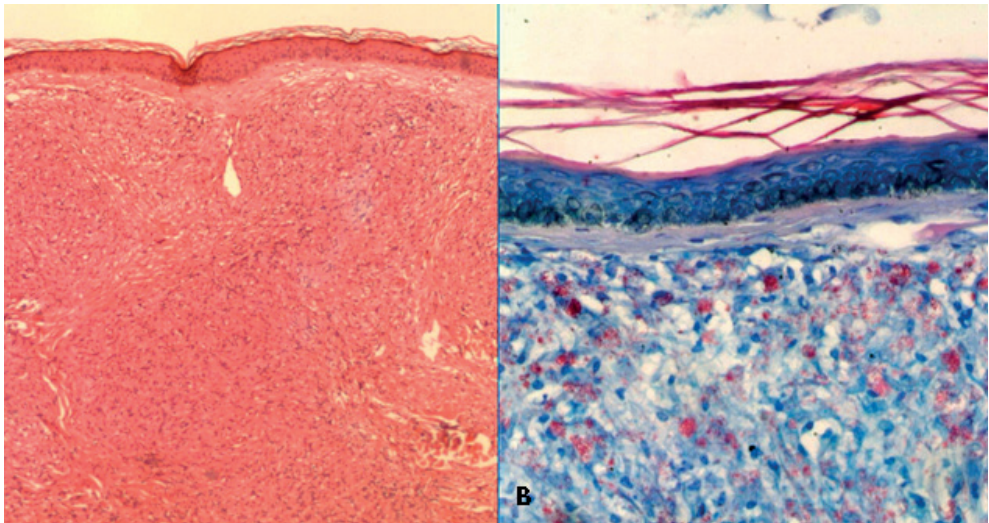


Figura 1. Histopatología. A. Denso infiltrado inflamatorio dérmico de macrófagos fusocelulares separado de la epidermis (HE 4X). B. Múltiples bacilos intracelulares en globías (Ziehl Neelsen 20X).

REFERENCIAS

1. Ferrer MA, Vereá A, Pecotche D, Ivanov M, Lucini D. Lepra Histioides de Wade. Arch. Argent. Dermatol. 2010;60:111-114.
2. Mendiratta V, Jain A, Chander R, Khan A, Barara M. A nine year clinic-epidemiological study of Histioid Hansen in India. J Infect Dev Ctries 2011; 5(2): 128-131.
3. Rodríguez M, Novalés J, Orozco J. Lepra lepromatosa con nódulos histioides: Comunicación de dos casos. Rev Cent Dermatol Pascua .2001; 10(3).
4. Kaur I, Dogra S, De D, Saikia U. Histioid leprosy: a retrospective study of 40 cases from India. Br J Dermatol. 2009;160(2):305-10.
5. Srinivasa V, Sudha M, Thejaswini, Keerti M. De novo Histioid Leprosy. J Lab Physicians. 2011; 3(2): 110–112.
6. Hali F, Benchikhi H, Latifi A, Boukry J, Smahi F, Sbai M. Histioid leprosy in Morocco: retrospective study of 18 cases. Med Trop (Mars). 2011;71(5):477-80.
7. Lima SS, Arietti H, Ishida CYW, Yoshizumi RM, Michalany NS, D'assunção PL, et al. Hanseníase históide de Wade: relato de caso. Hansen. Int. 2007;32 (Especial).
8. Kalla G, Purohit S, Vyas MC. Histioid, a clinical variant of multibacillary leprosy: report from so-called non endemic areas. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 2000;68(3):267-71.
9. Sharma SK, Rath N, Gautam RK, Sharma PK, Jain RK, Kar HK. Histioid Leprosy with ENL reaction. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2002;68(6):342-3.
10. Annigeri SR, Metgud SC, Patil JR. Lepromatous leprosy of Histioid type. Indian J Med Microbiol. 2007;25(1):70-1.

LEPRA EN POBLACIÓN INFANTIL

José Manuel Ramos*, Isabel Belinchón**, Francisco Reyes***

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad crónica causada por *Mycobacterium leprae*, que afecta a los nervios periféricos, la piel y ciertos tejidos del cuerpo que pueden conducir a deformidades, discapacidad física y social. El número de casos de lepra registrados ha disminuido de 5.351.408 casos en 1985 a 926.259 casos en 1996 y 244.796 casos en 2009.¹

Entre el 5 y 10% de los pacientes diagnosticados y tratados de lepra son menores de 15 años.²⁻⁴ La lepra en población pediátrica tiene un elemento relevante en la epidemiología de la enfermedad en un área geográfica.⁴ Así, la proporción de niños entre los casos nuevos detectados de lepra es un indicador epidemiológico de transmisión de la enfermedad en la comunidad.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2010, la proporción de niños entre los casos recién diagnósticos oscila entre el 0,6% en Argentina, el 6,2% en Etiopía, el 15,2% en la India y el 30,3 en Papúa Nueva Guinea.¹ En el programa de control de la lepra del ALERT Hospital de Etiopía, la prevalencia de lepra en población infantil descendió de 12,8% en el año 1983 hasta el 5,0% en el año 1999.⁵

EDAD Y SEXO

Los casos de lepra pediátrica suelen darse a partir de los 5 años de edad, debido al largo período de incubación de la lepra y del retraso en el diagnóstico de lesiones indeterminadas en niños.⁴ En lepra en población pediátrica es más frecuente en niños que en niñas.²⁻⁴

FORMAS CLÍNICAS

En población infantil, la lepra paucibacilar (PB) es más frecuente que la lepra multibacilar (MB)^{4,6} en probable relación con la menor carga bacilar y la mejor respuesta del

* Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. España.

** Sección de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España

*** Gambo General Hospital, Shashemane, Etiopía.

Correspondencia a: José Manuel Ramos: Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante. c/ Pintor Baeza 12, CP: 03010 Alicante. España. E-mail: jramosrincon@yahoo.es

sistema inmune del niño, que permite controlar la infección mediada por la inmunidad tipo IV o celular. Hay una forma clínica de la lepra que se denomina lepra tuberculoide infantil, que es la forma más benigna de la enfermedad, y se ven nódulos con lesiones satélites.

LEPORREACCIONES

Las leporreacciones son un conjunto de reacciones que en forma aguda o subaguda interrumpen la evolución de la enfermedad. Las leporreacciones en la población pediátrica son menos frecuentes que en población adulta. Pero la prevalencia de las mismas depende de un estudio analizado. La leporreacción tipo I o reacción reversa es una manifestación de una respuesta de la hipersensibilidad retardada con la liberación de citoquinas como la interleucina 1 y 6. Esta reacción en población infantil es más común que la tipo II. La proporción de niños con reacción reversa oscila entre el 5,8% y el 18,2%.^{2-4,6}

La leporreacción tipo II o eritema nudoso leproso es debida a la hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos, desencadenados cuando se produce la muerte bacilar. Esta reacción es realmente inusual en población infantil.^{2-4,6}

TRATAMIENTO

El tratamiento en población infantil es igual que en población adulta. La lepra PB se trata durante 6 meses y la MB durante 12 meses. La dosis de los fármacos debe ajustarse a la edad del paciente como se puede ver en la tabla 1. Algunas guías nacionales de países con alta prevalencia recomiendan el ingreso de los niños menores de 12 años con lepra.⁷

Tabla 1. *Tratamiento de la lepra infantil*

| | < 10 años | 10-14 años | ≥ 15 años |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------|----------------|
| Lepra paucibacilar | | | |
| Rifampicina | 300 mg mensual | 450 mg mensual | 600 mg mensual |
| Dapsona | 25 mg diario | 50 mg diario | 100 mg diario |
| Lepra multibacilar | | | |
| Rifampicina | 300 mg mensual | 450 mg mensual | 600 mg mensual |
| Clofazimina | 100 mg mensual | 150 mg mensual | 300 mg mensual |
| Clofazimina | 50 mg dos veces a la semana | 50 mg cada 48 horas | 50 mg diario |
| Dapsona | 25 mg diario | 50 mg diario | 100 mg diario |

En las leporreacciones, el tratamiento básico son los corticoesteroides. En los niños, y a pesar de los efectos adversos de los corticosteroides, su utilización en el control de los síntomas de las leporreacciones y neuritis, son importantes para prevenir la parálisis del nervio afectado y evitar las secuelas del cuadro.⁴

DISCAPACIDAD

La lepra infantil diagnosticada y tratada a tiempo reduce el riesgo de discapacidad. La discapacidad en los pacientes con lepra infantil es baja y generalmente menor al 10% de los casos.^{2-4,6} La discapacidad que puede dejar la lepra en esta edad tan joven es verdaderamente lamentable, por lo que es importante en los niños un examen neurológico cuidadoso en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento. En los niños que presentan discapacidad es importante tomar medidas precoces de rehabilitación como fisioterapia y cirugía correctora del daño funcional.⁴

PREVENCIÓN

La detección temprana y el tratamiento precoz, junto con un estrecho estudio de los contactos, puede reducir la carga de la lepra en la comunidad. El estudio de los familiares y vecinos de un caso índice es de suma importancia, especialmente si los contactos son niños. Esta estrategia no está implantada en muchos de los programas nacionales de control de la lepra, si bien consideramos que debe reforzarse.⁷

La vacunación con BCG es la estrategia preventiva (prevención primaria) más importante.^{8,9} Diferentes estudios han demostrado que aproximadamente la mitad de los niños con lepra no están vacunados con BCG.³ La vacunación con BCG está en el calendario vacunal de la mayoría de los países en donde es prevalente la lepra. Habría que hacer un esfuerzo en mejorar la cobertura vacunal para aumentar su efecto en la prevención de la lepra infantil.

CONCLUSIÓN

La tendencia de la lepra infantil va en descenso, como sucede de forma global. Es importante seguir con las estrategias de detección activa de casos y el tratamiento precoz para prevenir las complicaciones en la población infantil. La estrategia de rehabilitación de niños discapacitados también es importante para mejorar la reinserción social de los enfermos.

REFERENCIAS

1. Anonymous: Global leprosy situation, 2010. *Wkly Epidemiol Rec* 2010; 85: 337-48.
2. Vara N. Profile of new cases of childhood leprosy in a hospital setting. *Indian J Lepr.* 2006; 78:231-6.
3. Sachdeva S, Amin SS, Khan Z, Sharma PK, Bansal S. Childhood leprosy: lest we forget. *Trop Doct.* 2011; 41:163-5
4. Singal A, Sonthalia S, Pandhi D. Childhood leprosy in a tertiary-care hospital in Delhi, India: a reappraisal in the post-elimination era. *Lepr Rev.* 2011; 82:259-69.
5. Groenen G. Trends in prevalence and case finding in the ALERT leprosy control programme, 1979-1999. *Lepr Rev.* 2002; 73:29-40.
6. Jain S, Reddy RG., Osmani S., Lockwood DN., Suneetha S. Childhood leprosy in an ur-

- ban clinic, Hyderabad, India: clinical presentation and the role of household contacts. *Lepr Rev.* 2002; 73: 248-253.
7. Federal Ministry of Health. Manual of Tuberculosis and Leprosy and TB/HIV Prevention and Control. 4th ed. Addis Ababa, Ethiopia. Ethio Tikur Printing Press; 2008.
 8. Schuring RP, Richardus JH, Pahan D, Oskam L. Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. *Vaccine.* 2009; 27:7125-8
 9. Rodrigues LC, Kerr-Pontes LR, Frietas MV, Barreto ML. Long lasting BCG protection against leprosy. *Vaccine.* 2007; 25:6842-4.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESULTADOS EN PACIENTES DE LEPRA MULTIBACILARES (MB) TRATADOS CON 12 MESES DE MDT-MBR OMS: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE 750 PACIENTES DE UNA CLÍNICA PARA LEPRA EN UN HOSPITAL ESPECIALIZADO DEL NORTE DE LA INDIA

Sunil Dogra*, Muthu Sendhil Kumaran*, Tarun Narang*,
Bishan Dass Radotra**, Bhushan Kumar*

RESUMEN

Antecedentes: La pauta de 12 meses de multiterapia (MDT) pauta multibacilar (MBR) fue implantada en la India en 1998, pero todavía adolece de información fiable sobre su posible eficacia.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la MDT MBR de 12 meses en pacientes multibacilares (MB) en nuestro centro.

Metodología: Es un estudio retrospectivo que analiza las historias clínicas de 1210 pacientes registrados en la clínica para lepra de nuestra institución desde 1999 hasta 2010. Se observó un elevado Índice Bacteriano (IB) $\geq 3+$, en 313 pacientes en el momento del registro. Cuatrocientos un pacientes experimentaron leproreacciones (54.9%). ENL recurrente sólo se detectó en 14 pacientes incluso 5 años después de haber recibido el alta. La correlación clínico-histológica se examinó en 361 (49.5%) de los pacientes. Durante el periodo de seguimiento desde 9 meses a 10 años, casi todos los pacientes presentaron una aclaración evidente de sus lesiones cutáneas, incluyendo la mejoría histopatológica/bacteriológica. Sólo recidivaron 13 (1.7%).

Conclusiones: Todos los pacientes respondieron sin problemas a la pauta MDT-MBR de 12 meses sin efectos adversos destacables. El índice total de recidivas fue de sólo 1.7%. Por tanto, la recomendación de la MDT MBR de 12 meses para todos los pacientes MB es robusta y práctica.

* Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh 160012, India.

** Department of Dermatology, Venereology, and Leprology, Education and Research, Chandigarh 160012, India.

Correspondencia a: Sunil Dogra, Associate Professor, Department of Dermatology, Venereology, and Leprology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India (Tel: +911722756559; Fax No: +911722744401; e-mail: sundogra@hotmail.com)

SUMMARY

Background: Shortened (12 months) multidrug multibacillary regimen (MDT MBR) was implemented in India in 1998, however there is yet a paucity of crucial data on its long term outcome.

Objective: To assess the efficacy of 12 months MDT MBR in multibacillary (MB) patients at our centre.

Design: This was a retrospective study undertaken analyzing the clinic records of 1210 patients registered at the leprosy clinic of our institute from 1999 to 2010.

Results: 730 MB patients were treated with 12 months MDT MBR over this period. High bacillary index (BI) $\geq 3+$ was observed in 313 patients at the time of registration. Four hundred and one (54.9%) patients experienced lepra reactions. Recurrent ENL was observed in only 14 patients which manifested even after 5 years of stopping treatment. Clinico-histological correlation was noted in 361 (49.5%) patients. During follow up period ranging from 9 months to 10 years, nearly all patients had clearance of skin lesions including histopathological/bacteriological improvement. Only 13 (1.7%) patients relapsed.

Conclusions: All patients responded well with 12 months MDT MBR without significant side effects. The overall relapse rate was only 1.7%. Thus, the recommendation for 12 months MDT MBR for all MB patients is robust and operationally practical, a decision which seems logical.

INTRODUCCIÓN

La introducción de la multiterapia MDT por la OMS en 1982 resultó ser un hecho muy significativo para el tratamiento de la lepra. Se trataban todos los pacientes multibacilares hasta la negativización bacteriológica o al menos durante 24 meses,¹ sin embargo en 1994 la pauta de la MDT quedó pautado en 24 meses, independientemente del índice bacteriano (IB).² Las pautas MDT recomendadas por la OMS han demostrado una gran eficacia y tolerancia, y en 1997 ya se habían tratado 8.4 millones de casos.³

Para incrementar la adherencia sin comprometer la eficacia, el Séptimo Comité de Expertos de la OMS para la lepra en 1997 recomendó fijar la duración de la MBR en 12 meses para los casos MB.³ Los estudios comparativos de las pautas de 24 y 12 meses hallaron conclusiones similares en cuanto a resultados del tratamiento y caída del IB en ambos grupos.⁴⁻⁹

El éxito de los programas de control de la MDT y lepra ha sido demostrado al conseguir el estatus de eliminación a nivel mundial en el año 2000, como informó la OMS.

A pesar de estos buenos resultados, el seguimiento de los pacientes tratados durante 12 meses con MDT no ha sido completo en cuanto al período establecido de seguimiento. El presente estudio se planificó con el objetivo de analizar la eficacia a largo plazo del tratamiento en los pacientes MB de nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio retrospectivo analizando las historias clínicas de los pacien-

tes registrados en la clínica para lepra de nuestra institución desde 1999 hasta 2010. Durante este período fueron tratados 1369 pacientes de lepra, pero sólo se dispone de suficiente información de 1210 individuos. En los otros, o la documentación era insuficiente o no pudieron ser localizados. Se realizaron frotis cutáneos (SSS) (antes de iniciar el tratamiento y a intervalos de 6 meses), durante los 3 primeros años, y posteriormente en los casos considerados necesarios. Todos los pacientes fueron biopsiados para su análisis histopatológico al iniciar y finalizar el tratamiento incluso posteriormente si era considerado necesario. Se analizaron las historias clínicas en cuanto a edad, sexo, historial familiar, duración de la enfermedad, forma clínica de la lepra, Índice Bacteriológico (IB), Índice Morfológico (IM) y episodios reaccionales en un impreso prediseñado. Al tratarse de un hospital especializado, se reciben pacientes de toda India, por tanto también quedó registrada la información sobre el origen de nuestros pacientes. Dependiendo del número de lesiones, su morfología e implicación neural, se clasificaron los pacientes en el espectro Ridley-Jopling como tuberculoides (TT), borderline tuberculoides (BT), borderline-borderline (BB), borderline lepromatosos (BL) y lepromatosos (LL). Además, algunos pacientes fueron clasificados como indeterminados (I) o lepra neurítica pura (PNL). Todos los pacientes con un SSS positivo y más de cinco lesiones con implicación de dos o más áreas corporales, más de un nervio periférico comprometido, o en el espectro BB, BL y LL se clasificaron como MB y fueron tratados con 12 meses de MDT MBR OMS. Se ha tratado de correlacionar siempre el diagnóstico histopatológico con el diagnóstico clínico y en caso de discrepancias se tomaba la forma inmediata inferior del espectro, es decir hacia el polo tuberculoides, como el diagnóstico de trabajo.

Se registraron y analizaron los datos referidos a incidencias, como tipo, severidad y el momento de la reacción en las diferentes formas clínicas y su correlación con la carga bacteriana u otros parámetros. Se diagnosticaba una leproreacción tipo 1 cuando el paciente presentaba recidiva, inflamación o sensibilidad en las lesiones pre-existentes, con o sin aparición de nuevas lesiones, presencia de edemas de manos, pies o cara o dolor a la palpación en uno o más nervios con o sin afectación por compromiso neural (NFI).¹⁰ La reacción de tipo 2 se diagnosticaba si el paciente presentaba nódulos/placas evanescentes, pequeñas, dolorosas y múltiples, fiebre, linfadenitis y malestar.¹⁰ Las deformidades se clasificaron según la escala de la OMS.¹¹ En todos los casos después del alta al tratamiento (RFT) se aplicó el criterio de Becx-Bleumink¹² para diagnosticar recidivas: aparición de nuevas lesiones, nuevas manifestaciones en las lesiones cutáneas pre-existentes, incremento en +2 IB en los frotis cutáneos, IB positivo en un paciente antes IB negativo, pérdida de función neural e hipersensibilidad ocular.

Todos los pacientes recibieron la MDT MBR según recomendación de la OMS, siendo la dosis mensual supervisada. Ningún paciente recibió más de 2 meses de tratamiento MDT en una sola visita ni MDT acompañada. Después del alta farmacológica, los pacientes fueron supervisados desde un mínimo de 9 meses hasta un máximo de 10 años. Durante los dos primeros años del seguimiento, los pacientes fueron evaluados mensualmente; posteriormente el seguimiento fue cada 6 meses o menos en la clínica para la lepra del instituto. Además, se aconsejó a los pacientes que informaran ante la aparición de cualquier síntoma sugestivo de reacción/deterioro de la función neural.

Los datos se analizaron mediante la utilización del software Microsoft Excel ver-

sión 2007 y las variables se correlacionaron con el software SPSS v. 7.5. Se aplicó el test Chi-cuadrado con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS Y SEGUIMIENTO

De entre los 1210 pacientes revisados, 480 (39.6%) eran paucibacilares (PB) y 730 (60.3%) multibacilares (MB).

De entre los 730 pacientes MB, 545 (74.6%) eran varones y 185 (25.3%) mujeres con una edad media al inicio de 35.33 ± 16.01 años para hombres y 36.46 ± 16.13 años para mujeres. Casi el 67% de los pacientes (488/730) estaba incluido en el grupo de edad de 21-50 años (Tabla 1).

Tabla 1. Perfil demográfico y clínico de la población en estudio (pacientes MB)

| Edad (Años) | ≤20 | | 21 – 30 | | 31 – 40 | | 41 – 50 | | 51 – 60 | | ≥61 | | Total |
|-------------|-----|----|---------|----|---------|----|---------|----|---------|---|-----|----|----------------|
| | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | |
| BT | 42 | 15 | 40 | 10 | 34 | 16 | 38 | 12 | 10 | 8 | 10 | 10 | 245 (33.5%) |
| BB | 0 | 0 | 5 | 1 | 4 | 2 | 3 | 4 | 6 | 1 | 3 | 0 | 29 (3.9%) |
| BL | 26 | 7 | 70 | 22 | 30 | 12 | 16 | 8 | 7 | 2 | 2 | 0 | 202 (27.6%) |
| LL | 17 | 1 | 50 | 20 | 42 | 10 | 14 | 5 | 23 | 8 | 39 | 5 | 234 (32.0%) |
| PNL | 0 | 0 | 5 | 2 | 8 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 (2.7%) |

M = Varones, F = Hembras

Sólo 270 pacientes (37%) eran residentes locales de Chandigarh y los 460 restantes (63%) eran de otros estados vecinos norteños como Uttar Pradesh con 139 (30.2%) y Bihar con 85 (18.5%). Sólo 81 (11%) pacientes relataron una historia de contacto con un paciente de lepra del tipo miembro familiar afectado. El retraso en el diagnóstico era menor de 6 meses en 213 (29.2%) pacientes, 6 meses a 1 año en 168 (22.9%) y más de un año en el resto de pacientes.

PERFIL CLÍNICO

Los pacientes diagnosticados clínicamente como BT fueron clasificados finalmente como MB cuando el número de lesiones era > 5 , se localizaban en dos o más puntos distantes, $>$ un engrosamiento neural aumentado o SSS positivo. De 730 pacientes, 245 casos BT se clasificaron como MB basándose en los criterios expuestos anteriormente. El porcentaje de pacientes que corresponden a cada tipo de lepra se muestran en la Tabla 1. La mayoría de estos pacientes pertenecían al grupo borderline (65.2%) seguidos por el grupo LL (32%).

REACCIONES

Cuatrocientos un pacientes (54.9%) experimentaron leproreacciones (Tipo 1 y Tipo 2) en el momento del diagnóstico al presentarse en la clínica, durante el tratamiento o durante el seguimiento post-tratamiento.

Reacción tipo 1: Doscientos cuarenta y tres pacientes (33.3%) presentaron reacciones de Tipo 1, y en casi el 70% (170/243) de ellos fueron detectadas durante su primera visita mientras que en 53 pacientes se desarrollaron durante los primeros 6 meses de tratamiento MDT MBR. La incidencia fue mayor en hombres (150 vs. 87). El 78.1% (190/243) de los pacientes sólo presentaron afectación en las lesiones cutáneas y los restantes presentaron implicación cutánea y neural. En 12 pacientes se presentaron reacciones tipo 1 recurrentes durante el post-tratamiento (1-4 años después). Todos estos pacientes eran varones con un $IB \geq 2+$. Todos los episodios de reacción Tipo 1 incluyendo las reacciones recurrentes comenzaron a declinar a medida que la terapia continuaba y cesaron a los 4 años del seguimiento post-tratamiento. El período de tiempo mayor para las reacciones recurrentes de tipo 1 fue de 3 años de observación en 2 casos, 3 y un paciente con las formas BT, BL, LL subpolar, respectivamente. Dos pacientes con BT con reacciones recurrentes tipo 1 presentaron múltiples lesiones (≥ 9) y las más infiltradas y marcadas persistieron incluso después de completar 12 meses de MDT MBR.

Reacción Tipo 2: Ciento cincuenta y ocho pacientes (21.6%) experimentaron reacciones de tipo 2 durante el período de estudio desde su registro hasta el seguimiento, siendo mayoritarias en los grupos BL y LL. Treinta y ocho pacientes (16.8%) manifestaron reacciones en el momento de su presentación. Las reacciones continuaron durante los dos primeros años de tratamiento aunque con una frecuencia reducida, pero fue al final de los 2 años del alta MDT MBR cuando una cantidad sorprendente de pacientes, 62 (39.2%), presentaron una reacción por primera vez. Ciento dieciocho pacientes (74.7%) sólo presentaron compromiso cutáneo y los 40 restantes (25.3%) implicación tanto cutánea como neural. La incidencia de las reacciones Tipo 2 era mayor en mujeres (90 vs 68). Se detectó ENL recurrente en 14 pacientes con un IB inicial $\geq 3+$ y la mitad continuaba con ENL recurrente a los 5 años de haber finalizado el tratamiento, aunque con menor frecuencia y severidad.

Tabla 2. Momento de inicio de los episodios reaccionales

| | BT (245) | | BB (29) | | BL (202) | | LL (234) | |
|------------------------|----------|------|---------|------|----------|------|----------|------|
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| Reacción Tipo 1 | | | | | | | | |
| Al registrarse | 95 | 38.7 | 11 | 37.9 | 59 | 29.2 | 5 | 2.1 |
| 0-6 meses | 28 | 11.4 | 3 | 10.3 | 20 | 9.9 | 2 | 1.3 |
| 7-12 meses | 6 | 2.4 | - | - | 1 | 3 | 1 | 0.42 |
| 2º año | 4 | 1.6 | - | - | 2 | - | - | - |
| ≥ 3 años | 2 | 0.8 | - | - | 3 | - | 1 | - |
| Total | 135 | | 14 | | 85 | | 9* | |
| Reacción Tipo 2 | | | | | | | | |
| Al registrarse | - | - | - | - | 8 | 4 | 30 | 12.8 |
| 0-6 meses | - | - | - | - | 4 | 2 | 14 | 6 |
| 7-12 meses | - | - | - | - | 1 | 0.5 | 17 | 7.3 |
| 2º año | - | - | - | - | 12 | 5.9 | 50 | 21.4 |
| 3-5 años | - | - | - | - | 6 | 3 | 7 | 3 |
| ≥ 5 años | - | - | - | - | 2 | 1 | 7 | 3 |
| Total | - | - | - | - | 33 | | 125 | |

*LL subpolar

DISCAPACIDADES

Doscientos sesenta y cinco pacientes presentaron discapacidad de grado 2 (36.3%) y 107 (14.7%) de grado 1. Entre estos 378 pacientes con discapacidades, 242 (65%) presentaron discapacidades en el momento de su registro y los restantes 20% y 15% las desarrollaron durante el tratamiento y el período de seguimiento post-tratamiento, respectivamente. Al analizar el tipo de discapacidad visible, se observó que 53/372 (14.2%) tenían mano en garra parcial, seguido por pie caído (5.9%), manos en garra completa (4.3%), muñeca caída (0.8%) y dedos del pie en garra (0.3%). Se observó debilitamiento

de los músculos tenar e hipotenar en 101 pacientes (27.2%) y 28 (75%) presentaron úlceras tróficas en manos, pies o ambos. Cuarenta y un pacientes (11%) presentaron una combinación de mano en garra total con úlcera trófica en pie o pie caído. Había una mayor frecuencia de deformidades en pacientes con una edad > 40 años (50% vs 46%) y varones (50% vs 40%). Esta diferencia, sin embargo alcanzaba significado estadístico sólo en el caso del género masculino ($P = 0.007$). Noventa pacientes con discapacidades grado 1 experimentaron un empeoramiento de sus funciones sensitivas/motoras durante los episodios de reacción Tipo 1 y cinco pacientes desarrollaron un empeoramiento que va de una mano en garra móvil hasta una fija.

ÍNDICE BACTERIOLÓGICO (IB) Y MORFOLÓGICO (IM)

Trescientos trece pacientes (42.9%) presentaron un $IB \geq 3+$ seguido por 297 (40.7%) y 100 pacientes (13.7%) con un $IB +2$ y $+1$, respectivamente antes de iniciar la MDT. En los veinte pacientes restantes del grupo PNL, el SSS resultó negativo.

El análisis del IB al final del tratamiento reveló una disminución típica en la carga bacilar en todos menos en 25 pacientes. Durante el seguimiento de estos pacientes, 14 persistieron con un IB elevado en el frotis cutáneo incluso a los 3 años de haber completado el tratamiento, que disminuía gradualmente y a los 5 años se había negativizado en todos menos en 6 pacientes. Estos seis casos presentaban reacción Tipo 2 recurrente y todos habían recidivado con la enfermedad al tercer año de seguimiento.

Tabla 3. Correlación clínico-histopatológica

| Espectro | Nº de pacientes con diagnóstico clínico | Diagnóstico histopatológico consistente. Número (%) |
|-----------|---|---|
| BT | 245 | 150 (61.2) |
| BB | 29 | 6 (20) |
| BL | 202 | 72 (35.7) |
| LL | 234 | 133 (56.7) |

Casi el 33% (103/313) presentaba un IM mayor del 20% y en los restantes el IM variaba entre el 2% y el 10%. No se detectaron bacilos enteros teñidos ($IM = 0$) a los 6 meses, excepto en 4 casos. Estos pacientes tenían un IM inicial mayor del 20% que continuaba positivo incluso después de haber completado la MDT OMS a los 12 meses. El examen clínico de estos cuatro pacientes reveló que la mayoría de las lesiones iniciales estaban todavía activos en forma de máculas infiltradas e incluso habían aparecido nuevas lesiones durante el tratamiento. Posteriormente, a estos pacientes se les administró un tratamiento alternativo a base de minociclina y ofloxacino y a continuación se nega-

tivizó el IM, al año empezaron a remitir las lesiones y a los 2 años ya se observaba una remisión total.

CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA

La correlación clinicopatológica total se observó en el 49.5% de todos los casos. El porcentaje de casos en que coincidieron el diagnóstico histopatológico con el clínico se presenta en la Tabla 3.

Al finalizar el tratamiento, el examen histológico de las biopsias reveló regresión y reducción de la inflamación en la zona del granuloma en todos excepto el 16.7% (122/730) de los pacientes. Catorce de estos pacientes presentaron ENL recurrente, 4 pacientes todavía resultaron IM positivos al finalizar la terapia y hubo dos recidivas 3 años después de RFT. El seguimiento en los demás pacientes no produjo ningún evento.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Durante el período de seguimiento (9 meses – 10 años), se observó un aclaramiento total de las lesiones en la mayoría de los casos (90%), excepto una hipopigmentación mínima en algún paciente. En el 4% restante tardaron más en curar y a los 4 años de RFT las lesiones habían remitido, pero sin desaparecer totalmente. Cuatro pacientes que habían iniciado terapia alternativa con ofloxacino y minociclina revelaron mejoría clínica en forma de reducción en la infiltración en las placas con 18 meses de terapia.

Hubo muy pocos pacientes (1.2%) con dolor neuropático durante el período de seguimiento.

RECIDIVAS

Sólo se detectaron recidivas en 13 pacientes (1.7%). Se detectaron a los 3 años de haber finalizado la RFT, y todos fueron varones con un IB inicial $\geq 3+$ y con lepra del tipo lepromatosa. Todos estos pacientes con recidiva clínica presentaron nuevas máculas y placas infiltradas con una mayor afectación y pérdida de la sensibilidad. Su IB era mayor que el IB observado al completar el tratamiento. Histológicamente, se detectaron signos de recidiva en 8 de estos pacientes con la formación de nuevos granulomas de células epitelioides y bacilos ácido alcohol resistentes teñidos enteros mediante la tinción modificada de Fite-Faraco. Seis de estos casos habían presentado ENL recurrente. Todos los pacientes volvieron a iniciar la MDT MBR y presentaron tanto mejoría clínica como histopatológica al completar los 12 meses de MDT.

DISCUSIÓN

El mundo ha alcanzado un estatus sobre la eliminación de la lepra con la ayuda de programas nacionales de control de la enfermedad y la MDT OMS. Sin embargo, la prevalencia de la lepra global en agosto de 2012 era de 181941 casos, de los cuales 83,187 se detectaron en la India.¹³ La duración apropiada de la MDT para pacientes MB

es el tiempo necesario para reducir la carga bacteriana viable del paciente hasta el punto en que los mutantes resistentes a la rifampicina (RMP) son completamente eliminados e inactivados la gran mayoría de bacteria susceptibles.¹⁴ La RMP inactiva al *M. leprae* rápidamente (99.9% con una sola dosis) y el paciente se vuelve estéril/no infectivo a las 4 semanas. Al fijar la duración de la RMP para inactivar bacilos resistentes, Ji *et al.*¹⁵ y Girdhar *et al.*¹⁶ observaron que se necesitan entre 3-9 meses para que los inóculos de biopsias se negativicen bacteriológicamente cuando son tratados con solamente dapsona y clofazimina. Esto indica que se necesita un período mínimo de 9 meses para tratar la MB. Considerando la eficacia bactericida de la RMP combinada con clofazimina y dapsona, y las buenas respuestas observadas incluso en los no cumplidores que habían tomado MDT MBR OMS menos de un año, la OMS redujo la duración de la MDT de 24 a 12 meses.³ Esta decisión de reducir la duración de la terapia farmacológica ha sido bien acogida en todo el mundo.

El seguimiento regular y prolongado de los pacientes de lepra ha constituido un problema para muchos estudios. De los 730 pacientes después de RFT, los períodos de seguimiento van desde los 9 meses hasta los 10 años. Los pacientes inicialmente se presentaban una vez al mes durante un año, posteriormente una vez cada tres meses y al final una vez cada 6 meses e incluso menos.

Similar a las tendencias epidemiológicas observadas en estudios anteriores,¹⁷ la incidencia de la enfermedad en nuestros pacientes fue mayor en varones (74.6%) en comparación a las mujeres (25.3%) y la mayoría se situaba en el grupo de edad de 21-50 años.

La definición de lepra MB se ha modificado desde que se implementó la MDT OMS en 1982. Estas modificaciones han dado como resultado que más y más pacientes hayan sido clasificados como MB. La proporción de nuevos casos de lepra MB ha aumentado desde 20.8% en 1985 en todo el mundo hasta el 61.7% entre las regiones africanas en 2010.¹³ El número de casos MB en nuestro estudio era elevado comparado con el grupo paucibacilar (40.5%). Este dato es comparable con los que reportan otros hospitales especializados en todo el mundo.¹⁸⁻²⁸ En un informe reciente, la OMS una población MB del 74.1% en la India en el año 2010-2011. La mayor incidencia de casos MB en los hospitales especializados es un dato esperado ya que los pacientes se presentan cuando tienen un cuadro de enfermedad diseminada o con signos o síntomas de neuropatía o reacción.

El retraso en el diagnóstico también puede explicar la elevada proporción de casos con discapacidad grado 2 (36.3%). Un estudio de campo realizado en China obtiene porcentajes incluso mayores (57%) para las discapacidades y deformidades, y que eran significativamente mayores en los casos MB (81.2%) comparado con los casos PB (53%).²⁹ Sow *et al.* identificaron factores de riesgo para las discapacidades: en el sexo masculino, edad avanzada y tipo MB.³⁰ Sin embargo, en nuestro estudio sólo resultó significativo el factor sexo masculino ($P = 0.007$). No hemos comparado las discapacidades entre MB y PB. Noventa pacientes con grado de deformidad 1 reportaron un experimento de debilidad sensitiva/motora. Se sabe que las discapacidades pueden continuar durante el curso de la infección como resultado de reacciones o afectación neural continuada.

La correlación clínico-patológica varía desde un 20% en el espectro BB al 61% en los tipos BT, similares a las observaciones recogidas por distintos grupos de trabajo.³¹⁻³⁵

La lepra se presenta en distintas formas clínico-patológicas dependiendo de la respuesta inmunológica del huésped en un momento dado, pero su expresión por la morfología de las lesiones puede ser más lenta. La mayor parte de la diversidad observada en las características clínicas e histológicas depende del momento en que la lesión es biopsiada durante el proceso evolutivo.

Casi el 55% de los pacientes MB padecían alguna reacción en el momento de acudir a la clínica, durante el tratamiento o el seguimiento. El 61% de los pacientes desarrolló una reacción Tipo 1 en comparación con sólo el 39.4% que desarrolló las de Tipo 2. La mayoría (59.3%) acudía a la clínica por vez primera con un episodio reaccional. La cifra es mayor que la que presentan Kumar *et al.*²¹ en el mismo centro en que el 30.9% de los afectados se presentaron por primera vez con reacción. La incidencia de las reacciones de Tipo 1 disminuye significativamente con los años de seguimiento y no se detectaron más a los 4 años de la RFT. Esta observación es similar a la reportada anteriormente.²¹ La reacción Tipo 1 fue más frecuente en el espectro BT de la enfermedad y la de Tipo 2 lo fue en el espectro lepromatoso. De manera inexplicable el 39.2% de los pacientes BL y LL desarrollaron ENL por primera vez después de dos años del inicio del tratamiento. Catorce pacientes LL padecieron ENL recurrente que continuó hasta los 5 años de seguimiento. Todos estos pacientes tenían un alto IB $\geq 3+$. Esta cifra es la mitad de la detectada por Kumar *et al.*²¹ La explicación podría deberse al cambio de definición de la lepra MB junto con la caída en paralelo en la incidencia de la enfermedad, una menor campaña publicitaria de sensibilización o una menor percepción.

Además de la morbilidad causada por ambas reacciones, el otro efecto adverso fue el paso de mano en garra móvil a fija, que afectó a cinco pacientes. Afortunadamente, no hubo cambios en los pacientes con úlceras tróficas/pie caído.

Después de iniciar el tratamiento todos los pacientes experimentaron una disminución del IB que también se pudo observar durante el seguimiento posterior al alta del MDT, excepto en 14 pacientes cuyo IB disminuyó más lentamente. Estos pacientes padecieron ENL recurrente aproximadamente cada 12 semanas durante el período de vigilancia/seguimiento. El dolor neuropático se detectó en muy pocos pacientes durante el seguimiento. La mayoría de los afectados eran varones en el grupo de edad de 40 o más años.

Las recidivas afectaron a 13 (1.7%) de los pacientes. La cifra de recidivas con 12 meses de MDT MBR era comparable a la reportada por Kaur *et al.*³⁶ pero menor que la de Katoch *et al.*³⁷ que habían combinado 12 meses de MDT/MB/OMS más *Mycobacterium w.* y 12 meses de MDT/MB/OMS más una vez al mes minociclina y ofloxacino, respectivamente.

Todos los pacientes de nuestro estudio fueron clasificados siguiendo el criterio Be-cx-Bleumink. Los casos de recidivas resultantes de otros estudios figuran en la Tabla 4. Las recidivas se presentaron sólo en pacientes LL con un IB de inicio $\geq 3+$. Esto fue así en todos los pacientes después de 3 años de completar la MDT y durante el seguimiento de 10 años. Un ensayo clínico comparando 4 pautas farmacológicas en el tratamiento de la lepra MB también reportó que las recidivas se manifestaban tarde, al comienzo del 5º año de haber implantado la multiterapia.³⁸

Tabla 4. Índices de recidivas en casos MB después de 12 meses de MDT MBR en varios estudios

| S. N° | Estudio | N° de pacientes | Duración del seguimiento | Recaída (%) |
|-------|---------------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------|
| 1 | Kaur I <i>et al.</i> (2002) | 136 | 2-3 años | 2.2 |
| 2 | Desikan <i>et al.</i> (2008) | 660 | De pocos meses a 12 años | 0.76 |
| 3 | Kyaw <i>et al.</i> (2008) | 200 | De pocos meses a 8 años | 0.5 |
| 4 | Katoch <i>et al.</i> (2008) | 100 | 9-10 años | 5.7 |
| 5 | Presente estudio | 730 | De 9 meses a 10 años | 1.7 |

CONCLUSIONES

Al evaluar la eficacia de la MDT MBR durante 12 meses en nuestro estudio, se observó un bajo índice de recidivas que resulta similar al detectado con pautas más largas. Como el porcentaje de pacientes que recidivan es bajo (<2%), administrar pautas de tratamiento farmacológico más largas no tiene sentido. Además, al iniciar la terapia no se puede identificar con seguridad al paciente que va a recidivar, especialmente en las condiciones de trabajo en el campo, donde no se pueden realizar baciloscopias o histopatologías. Por tanto, categorizar a los pacientes en bajo o alto riesgo no resulta sencillo en las condiciones de campo. Pero en circunstancias ideales, la vigilancia y supervisión de los pacientes con un IB elevado ($\geq 3+$), con más de un tronco nervioso implicado, enfermedad diseminada o múltiples lesiones es muy aconsejable. Se debe considerar la administración de inmunoterapia a este grupo de pacientes.

Resumiendo:

- Al finalizar la poliquimioterapia, la mayoría de las lesiones de los pacientes habían remitido.
- Casi la mitad de los pacientes presentaron leproreacciones. Las reacciones Tipo 1 eran más frecuentes que las de Tipo 2. Ambos tipos de reacciones son menos frecuentes desde la introducción de la MDT MBR y finalmente cesaron con el tiempo. Sin embargo, el proceso dura más en el caso de las reacciones de Tipo 2.
- Se detectó discapacidad OMS grado 2 en 265 pacientes (36.3%) y 107 (14.7%) presentaron discapacidad grado 1 al realizar el diagnóstico. Las discapacidades em-

peoraron en un número considerable de pacientes después del tratamiento RFT y el seguimiento debido a las leprorreacciones y la afectación neural continuada.

- La correlación clínico-histológica fue del 49.5% para el total de los pacientes.
- Los pacientes que recidivaron tenían un IB inicial mayor $IB \geq 3+$, un IM elevado (+20%) y la mayoría presentaban ENL recurrente. Sólo el 1.7% del total de la población tratada presentó recidivas.
- Todos los pacientes toleraron la MDT MBR sin reacciones adversas significativas.

Por tanto, la recomendación de 12 meses de MDT MBR para todos los pacientes MB es robusta y práctica y parece la más lógica. Ayudará a disminuir la prevalencia total, el NCDR anual y el índice de nuevos casos con discapacidades grado 2 como sugiere el plan de estrategia global (período 2011-2015).

REFERENCIAS

1. WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. World Health Organization, Geneva, 1982. Technical Report Series. 675.
2. World Health Organization. Progress towards the elimination of leprosy as a public health problem. *Weekly Epidemiol Rec*, 1993; 68: 181–188.
3. Anonymous. World Health Organisation, Expert Committee on Leprosy. Seventh Report. 1998. WHO Technical Report Series No. 874,
4. Desikan KV, Sundaresh P, Tulasidas I, Rao PV. An 8–12 year follow-up of highly bacillated Indian leprosy patients treated with WHO multi-drug therapy. *Lepr Rev*, 2008; 79: 303–310.
5. Kyaw K, Tsoh TM, Swe SY *et al*. Clinical analysis of multibacillary leprosy patients after 1-year fixed World Health Organization recommended multidrug therapy at Yangon General Hospital, Myanmar. *J Dermatol*, 2008;35: 264–269.
6. Sales AM, Sabroza PC, da Costa Nery JA *et al*. A comparative study between 12 and 24-dose therapeutic regimens for multibacillary leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2004; 72: 320–323.
7. Shaw IN, Natrajan MM, Rao GS *et al*. Long-term follow up of multibacillary leprosy patients with high BI treated with WHO/MDT regimen for a fixed duration of two years. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2000; 68: 405–409.
8. Short course treatment of leprosy: Present status. ICMR bulletin. Vol 32, Feb 2002.
9. Zenha EMR, Ferreira MAN, Foss NT. Use of anti PGL-1 antibodies to monitor therapy regimes in leprosy patients. *Braz J Med Biol Res*, 2009; 42: 968–972.
10. Becx-Bleumink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Centre (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1992; 60: 173–184.
11. Anonymous. World Health Organization Expert Committee on Leprosy. Sixth Report. World Health Organization Technical Series Report 1988: 768.
12. Becx-Bleumink M. Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: Experience in the leprosy control programme of the All Africa Leprosy and Rehabili-

- tation and Training Centre (ALERT) in Ethiopia; Practical difficulties with diagnosing relapses, operational procedures and criteria for diagnosing relapses. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1992; 60: 421–435.
13. (<http://www.WHO.int/WER>) Anonymous. World Health Organization. Global leprosy situation. *Weekly Epidemiological Record* no 34, 2012; 87: 317–328.
 14. Ji B. Drug Resistance in leprosy- a review. *Lepr Rev*, 1985; 56: 265–278.
 15. Ji B, Perani EG, Petinom C, Grosset JH. Bactericidal activity of combination of new drugs against *Mycobacterium leprae* in nude mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996; 40: 393.
 16. Girdhar BK, Girdhar A, Chauhan SL, Sreevatsa. Determination of minimal length of therapy in lepromatous patients. In: *Annual Report*. Central JALMA Institute of Leprosy, Agra. 1991: 84.
 17. World Health Organization. Global leprosy situation, *Weekly Epidemiological Report* No. 33, 2009; 84: 333–40. Available at: <http://www.who.int/wer/en/> accessed on 31/05/2010.
 18. MiranziSde S, Pereira LH, Nunes AA. Epidemiological profile of leprosy in a Brazilian municipality between 2000 and 2006. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2010; 43: 62–67.
 19. Sanches LA, Pittner E, Sanches HF, Monteiro MC. Detection of new cases of leprosy in the City of Prudentópolis, PR: the analysis from 1998 to 2005. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2007; 40: 541–545.
 20. Singh AL, Vagha SJ, Agarwal A *et al*. Current scenario of leprosy at tertiary care level hospital of rural central India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2009; 75: 520–522.
 21. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2004; 72: 125–133.
 22. Saka B, Kombate K, Mouhari-Toure A, *et al*. Leprosy in Lome, Togo: retrospective study of 383 cases. *Med Trop*, 2008; 68: 496–498.
 23. Crouzat M. Profile of leprosy in New Caledonia, Evolution from 1983–1998. *Acta Leprol*, 1999; 11: 139–144.
 24. Mahajan VK, Sharma NL, Rana P, Sood N. Trends in detection of new leprosy cases at two centres in Himachal Pradesh, India: a ten-year study. *Indian J Lepr*, 2003; 75: 17–24.
 25. Ingrens LM, Skjaerven R. Secular trends in age at onset, sex ratio and type index in leprosy observed during declining incidence rates. *Am J Epidemiol*, 1985; 122: 695–705.
 26. Wu XS, Ning Y, Shi L *et al*. An epidemiological Analysis of leprosy from 1951–1996 in Sichuan. *Indian J Lepr*, 2000; 72: 215–226.
 27. Director General of Health Services. Current leprosy situation in India as on 1st April 2002. Leprosy Division, Director General of Health Services, Ministry of Health and Family welfare, Nirman Bhavan, New Delhi, 2002.
 28. Directorate of Health Services. Status report as on March 2003. Leprosy cell, Directorate of Health Services, National Leprosy Eradication Program, Chattisgarh, 2003.
 29. Zhang G, Li W, Yan L *et al*. An epidemiological survey of deformities and disabilities among 14,257 cases of leprosy in 11 counties. *Lepr Rev*, 1993; 64: 143–149.
 30. Sow SO, Tiendrebeogo A, Hamed Oould B *et al*. Disabilities observed in new cases of leprosy diagnosed in the Bamako district (Mali) in 1994. *Acta Leprol*, 1999; 11: 161–170.

31. Penna GO, Pinheiro AM, Nogueira LS *et al.* Clinical and epidemiological study of leprosy cases in the University Hospital of Brasília: 20 years - 1985 to 2005. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2008; 41: 575–580.
32. Moorthy BN, Kumar P, Chatura KR *et al.* Histopathological correlation of skin biopsies in leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2001; 67: 299–301.
33. Bhatia AS, Katoch K, Narayanan RB *et al.* Clinical and histopathological correlation in the classification of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1993; 61: 433–438.
34. Nadkarni NS, Rege VL. Significance of histopathological classification in leprosy. *Indian J Lepr*, 1982; 71: 325–332.
35. Jerath VP, Desai SR. Diversities in clinical and histopathological classification of leprosy. *Lepr India*, 1982; 54: 130-134.
36. Kaur I, Dogra S, Kumar B, Radotra BD. Combined 12-month WHO/MDT MB regimen and *Mycobacterium w.* vaccine in multibacillary leprosy: a follow-up of 136 patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2002; 70: 174–181.
37. Katoch K, Katoch VM, Natarajan M *et al.* Long term follow-up results of 1 year MDT in MB leprosy patients treated with standard MDT once a month Minocycline and Ofloxacin. *Indian J Lepr*, 2008; 80: 331–344.
38. Fajardo TT, Villahermosa L, Pardillo FE *et al.* A comparative clinical trial in multibacillary leprosy with longterm relapse rates of four different multidrug regimens. *Am J Trop Med Hyg*, 2009; 81: 330–334.

CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2013

Edición Personal sanitario

56° Curso Internacional de Leprología

56 *curso*
internacional de
LEPROLOGÍA

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

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



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

CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2013

Edición Médicos

50° 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

ACTUALIDAD DE LOS PROYECTOS DE COOPERACIÓN FONTILLES

FONTILLES EN ECUADOR

Durante la primera quincena del mes de septiembre personal sanitario del Sanatorio de Fontilles se desplazó a Los Ríos, Ecuador, dentro del marco de colaboración con el Patronato de Los Ríos y la ONG española AISE.

Las actividades realizadas se centraron en capacitación en lepra en las ciudades de Quevedo y Babahoyo. A las mismas asistieron médicos del Ministerio de Salud Ecuatoriano. También en Los Ríos se colaboró con las religiosas de M^a Auxiliadora, que siempre tuvieron una especial dedicación a los enfermos de lepra y que en este país realizan con ellos una importante labor de ayuda, en el control de los mismos, convivientes y casos sospechosos.

Aprovechando la presencia en Ecuador se impartieron charlas sobre esta enfermedad en la Universidad Pontificia de Santo Domingo de los Achilas. Asimismo, hubo reuniones con OPS en Quito para programar posibles actividades formativas en Ecuador durante el próximo año y se trabajó con la ONG ecuatoriana UTOPIA en la valoración del Proyecto que junto a ellos Fontilles realiza en este país.

DR. JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA
Director Médico Lepra Fontilles

FORMACIÓN CONTINUADA

BACTERIOLOGÍA DEL *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Pedro Torres Muñoz*

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium leprae*, un bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR), caracterizada por un largo periodo de incubación de generalmente años y que se manifiesta sobre todo al sistema nervioso periférico y piel. Afecta solamente a una reducida proporción de individuos “susceptibles” y presenta un espectro clínico muy amplio de acuerdo con la respuesta inmunológica del huésped.

Aunque *M. leprae* fue el primer patógeno bacteriano humano identificado en 1873 por G. H. Armauer Hansen, todavía no ha podido ser cultivado en medios sintéticos ni existe una vacuna eficaz para su prevención. Considerado castigo divino desde tiempos bíblicos, ha sido motivo de rechazo y aislamiento social para millones de individuos que la han padecido y que todavía persiste en nuestros días.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Aspectos microbiológicos

El *M. leprae* fue descubierto por el Dr. Gerhard Armauer Hansen en Noruega en 1873, siendo la primera bacteria patógena descubierta. Se trata de un bacilo intracelular obligado, inmóvil y no esporulado, de 0.3 – 0.5 μ m. de diámetro por 4.0 – 7.0 μ m. de largo, incluido dentro del Orden Actinomycetales, familia Mycobacteriaceae, Gram positivo débil y ácido-resistente. Tanto el método clásico de tinción de Ziehl-Neelsen como las técnicas de fluorocromos se basan en la propiedad que poseen de retener colorante después de su exposición a ácido-alcohol (ácido clorhídrico-etanol) propiedad atribuida a los ácidos micólicos de su pared celular. La pared es el componente más importante. Contiene peptidoglicano compuesto por cadenas alternantes de N-acetilglucosamina y N-glicosilmurámico unidas por puentes peptídicos que están unidas a la capa de galac-

*Jefe de Laboratorio e Investigación del Sanatorio Fontilles

tano por el arabinogalactano. Los ácidos micólicos, el elemento más abundante de la pared, se encuentran esterificados con las unidades arabinosa. El lípido más dominante de la pared celular y que confiere especificidad inmunológica al *M. leprae* es el glicolípido fenólico en concreto el de la familia 1 (PGL-1). Estudios recientes revelan que el PGL-1 esta comprometido en la interacción del *M. leprae* con la laminina de la célula de Schwann es decir parece ser que desempeña un papel importante en la interacción nervio periférico-célula de Schwann. Estudios del genoma del *Mycobacterium leprae* y sobre todo de tipo genómico comparativo con otros patógenos bacterianos revelan que el genoma del *M. leprae* contiene la mayoría de genes necesarios para la formación de este complejo polímero peptidoglicano-arabinogalactano-micolato con algunas excepciones como son la ausencia de dos genes comprometidos en la síntesis de poliprenil-fosfato (*dxs-II* y *idi*), un gen (*fabH*) implicado en la síntesis del meromicolato y un gen glicosil-transferasa (*pimB*) comprometido en la biosíntesis del fosfatidilinositol, fosfatidilinositol manósido, lipomanano y lipoarabinomanano.

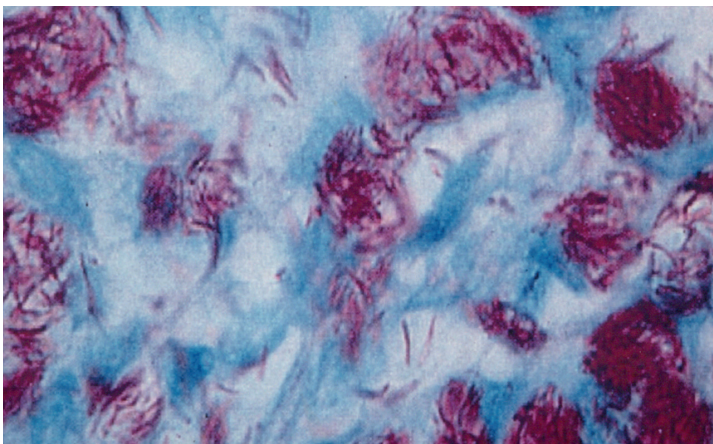


Fig 1. Tinción Ziehl-Neelsen. Bacilos ácido-alcohol resistentes aislados y en forma de globis (técnica aceite de inmersión)

Crecimiento

Se divide por fisión binaria cada 12-14 días (tiempo de generación muy prolongado). No se ha conseguido que crezca en medios artificiales pero se puede mantener viable y metabólicamente estable a 33°C en medio 7H12 durante varias semanas, en armadillos muertos durante 21 días y en tierra con temperatura óptima de 30°C durante 45 días Su propagación ha quedado limitada al empleo de modelos animales incluyendo el armadillo y ratones normales atímicos y de tipo knock-out. *M. leprae* se destruye en autoclave tras 20 minutos a 121°C y por irradiación gamma de 2.5 Mrad (2.5×10^4 Gy) de una fuente de Co^{60} .

Metabolismo

Uno de los principales motivos por los que resulta tan interesante investigar los aspectos metabólicos del *M. leprae* es poder determinar si se puede formular algún medio que consiga su crecimiento *in vitro* y conocer rutas metabólicas que permitan desarrollar nuevos principios activos contra el *M. leprae*. La secuenciación del genoma ha mejorado los conocimientos sobre las capacidades metabólicas del *M. leprae*. Se han identificado genes que revelan la capacidad del *M. leprae* de generar energía oxidando la glucosa a piruvato mediante ruta Embden-Meyerhof-Parnas. En cuanto a la degradación de lípidos *M. leprae* presenta genes para la β oxidación pero comparado con *M. tuberculosis* muy pocos genes para la lipólisis. No puede utilizar el acetato como fuente de carbono ya que solo presenta pseudogenes para los enzimas necesarios para este proceso. En resumen, el *M. leprae* presenta menos enzimas que intervienen en las rutas de degradación de compuestos para la obtención de carbono y nitrógeno que el *M. tuberculosis*. Otro inconveniente asociado con el metabolismo del *M. leprae* es que el bacilo ha perdido los sistemas de transferencia anaeróbicos y microaerófilicos de electrones y que la cadena respiratoria aeróbica esta severamente dañada imposibilitando que el *M. leprae* genere ATP de la oxidación del NADH.

En contraste con la reducción de las rutas catabólicas las capacidades anabólicas del *M. leprae* parecen estar al completo (síntesis de purinas, pirimidinas, nucleósidos, nucleótido y la mayoría de vitaminas y cofactores).

Genoma

Se empleó para la secuenciación del genoma del *M. leprae* un aislado obtenido de la piel de un paciente multibacilar de Tamil Nadu (cepa TN) inoculado y purificado a partir del hígado de un armadillo de nueve bandas. Fue uno de los genomas bacterianos completamente secuenciado.

De la comparación de los genomas del *M. leprae* y *M. tuberculosis* se deduce que el *M. leprae* ha padecido un fenómeno masivo de inactivación génica que se refleja en un genoma mucho menor (3.3 Mb *M. leprae* versus 4.4 Mb *M. tuberculosis*) y una fuerte disminución de su contenido G+C (58% *M. leprae* versus 66% *M. tuberculosis*). *M. leprae* presenta 1614 marcos abiertos de lectura comparado con los 3993 de *M. tuberculosis*. También, destacan los 1133 genes inactivados (genes perdidos por mutaciones o pseudogenes) comparado con 6 pseudogenes de *M. tuberculosis*. Un pseudogen es una secuencia similar a los genes pero que presenta una o varias características que indican que no es funcional. Como resultado de todo esto, menos del 50% del genoma del *M. leprae* codifica genes funcionales y esta reducción del genoma ha llevado consigo la eliminación de varias rutas metabólicas con el resultado final de un bacilo con unos requerimientos muy específicos para su desarrollo y crecimiento que revelan porque es un parásito intracelular obligado.

Transcriptoma

El análisis transcripcional de los genes del *M. leprae* permite identificar genes que se transcriben de manera activa durante la infección y que quizás pasen inadvertidos al estudiar sólo el proteoma del *M. leprae*. Para identificar los genes transcritos durante la infección, los transcritos que se desarrollan en ratones desnudos atímicos se han analizado mediante PCR–transcripción reversa y tecnologías DNA microarray de especies cruzadas con un microarray *M. tuberculosis*. Se detectaron transcritos para 221 marcos abiertos de lectura que incluyen genes comprometidos en la replicación DNA, división celular, secreción proteica SecA-dependiente, producción de energía y transporte de hierro y almacenamiento, así como genes comprometidos en la virulencia.

Estos resultados indican que *M. leprae* cataboliza ácidos grasos para obtener energía, produce proteínas secretoras, produce proteínas comprometidas en el transporte, almacenamiento y regulación del hierro y también se transcriben algunos genes implicados en la virulencia de *M. tuberculosis*.

El poder identificar genes relacionados con el crecimiento y supervivencia durante la infección nos puede proporcionar una mejor comprensión de la capacidad del *M. leprae* para causar infección.

Proteoma

El término proteoma lo utilizó por primera vez Marc Wilkens en 1995 para describir el complemento proteico total de un organismo, de acuerdo con la idea detectar y determinar todas las proteínas producidas por el DNA de un organismo en lugar de secuenciar sus genes. Con una definición más reciente, el proteoma es el conjunto de todas las proteínas presentes en una célula, organismo o medio biológico en un momento determinado. Esto incluye no solo las proteínas traducidas directamente a partir del material genético, sino también todas las proteínas modificadas por el corte y empalme alternativos de los transcritos primarios, el procesamiento posterior o la traducción o la combinación de ambos. Comparado con el genoma, el proteoma proporciona una visión más realista de una situación biológica que sea útil para evaluar la presencia de una enfermedad, su progresión y su respuesta al tratamiento. Con referencia a la lepra se espera proporcione las bases para conocer el crecimiento y desarrollo del bacilo, su virulencia e inmunogenicidad para mejorar el tratamiento farmacológico, desarrollar nuevas técnicas diagnósticas o una potencial vacuna.

Antes de la secuenciación del genoma del *M. leprae* en 2001 el análisis de proteínas dependía del fraccionamiento subcelular de bacilos purificados y la aplicación de técnicas bioquímicas clásicas como las técnicas de DNA recombinantes, anticuerpos monoclonales, sueros de pacientes etc. Con estas técnicas se identificaron 37 antígenos proteicos totalmente purificados y caracterizados. El gran inconveniente de estas técnicas es que no detectan las proteínas no inmunogénicas. Se ha combinado la técnica de fraccionamiento subcelular con cribaje inmunológico y el análisis químico de las proteí-

nas purificadas mediante microsecuenciación y espectrometría de masas consiguiendo identificar proteínas de los principales compartimentos celulares, incluyendo varias fracciones subcelulares como el citosol, membrana citoplasmática y pared celular a partir de la cepa NHDP-55 *M. leprae* purificada del hígado y bazo de armadillos. Mediante la aplicación de varias técnicas se identificaron 218 nuevas proteínas *M. leprae* (104 de pared celular, 98 de membrana citoplasmática y 60 de la fracción citosólica). La mayoría son enzimas que pueden estar implicadas en la biosíntesis lipídica y degradación/biosíntesis de los componentes de la membrana celular o transporte a través de la barrera lipídica. Todo esto puede contribuir a entender mejor aspectos de la supervivencia y multiplicación del *M. leprae* en el huésped. Aunque muchas de estas proteínas tienen homólogos en *M. tuberculosis*, algunas son específicas de *M. leprae* (Pro S, ML0357, ML 0369, ML 0447 y ML 0959) y se están evaluando su utilidad para técnicas inmunodiagnósticas de la lepra. Las proteínas purificadas de armadillos, ratones y tejidos humanos por definición carecen de proteínas secretadas. Mediante planteamientos bioinformáticos se han identificado los genes básicos necesarios para un sistema secretor SecA dependiente funcional y Williams *et al.* han demostrado que todos los genes del sistema SecA dependiente se transcriben durante el crecimiento del *M. leprae* en la almohadilla plantar del ratón desnudo y que se transcriben algunas 25 proteínas de carácter secretoria. Por tanto el *M. leprae* presenta potencial de secretar proteínas, algunas de las cuales no han sido evaluadas inmunológicamente.

Por su relativamente pequeño genoma y todavía menor proteoma, el *M. leprae* constituye un interesante modelo para evaluar el número mínimo de genes que necesita un parásito intracelular obligado para sobrevivir.

Epidemiología: incubación, transmisión, reservorios animales y medioambientales, diferenciación de cepas y otra posible especie causante de lepra

El período de incubación, observado en veteranos de guerras en zonas endémicas, es entre 2-5 años para las formas paucibacilares y de 8-12 años para las multibacilares. Sin embargo en nativos de zonas endémicas se han diagnosticado casos de lepra documentados hasta en un niño de 3 semanas en Martinica, situándose el máximo de incidencia entre 10-20 años.

Al contrario que en otras enfermedades en la lepra es difícil identificar los 3 puntos de referencia comprometidos en la transmisión es decir, exposición, infección y enfermedad. La exposición presenta el problema de identificar de manera clara y definida la fuente de infección en muchos casos confusa, debido al generalmente largo período de incubación. El principal reservorio del *M. leprae* lo constituyen los pacientes lepromatosos sin diagnosticar ni tratar con elevada carga bacilar, ocasionalmente los tuberculoides y recientemente ha adquirido interés el posible papel de los portadores sanos de DNA *M. leprae* nasal que sin padecer la enfermedad pueden transmitirla. Estudios realizados en India detectan hasta un 31% de portadores nasales de *M. leprae* entre la población de las comunidades endémicas con mayores porcentajes durante las épocas lluviosas y

húmedas. Los armadillos constituyen reservorios no humanos de bacilos de *M. leprae* en el Sur de Estados Unidos y Centro América. La secuenciación del genoma de *M. leprae* obtenido de un armadillo y 3 casos de lepra autóctona en el sur de EEUU reveló que se trataba de la misma cepa y que la lepra en estas zonas puede ser una zoonosis. Otros estudios han detectado la presencia de DNA o 16S rRNA *M. leprae* en muestras de tierras y de pozos y abastecimientos de agua de comunidades endémicas y donde los estudios genómicos revelan que las muestras clínicas de las personas afectadas y las medioambientales son idénticas.

Los recientes descubrimientos sobre la viabilidad del *M. leprae*, hasta de 21 días en armadillos muertos y 45 días sobre tierra en condiciones óptimas de temperatura y humedad, han puesto de relieve la posible intervención de objetos inanimados como posible fuente de infección. El organismo puede propagarse a través del aire, agua o alimentos, quizás vectores (insectos, etc.) y penetra en el cuerpo humano por la piel alterada, vía oral, vía respiratoria, membranas mucosas o inoculaciones (insectos, transfusiones, etc.). La vía más probable parece ser la respiratoria al inhalar gotitas de Pflügger, sin descartar úlceras o nódulos abiertos de un paciente multibacilar sin tratar, donde por estimaciones a partir de su Índice Bacteriológico (IB) puede albergar hasta 11 trillones de bacilos en su organismo y aproximadamente 10^5 microorganismos en mucosa nasal.

El inicio de la enfermedad está influenciada por una serie de factores que afectan al huésped, geográficos, genéticos, socio-económicos, edad, sexo, vacunaciones previas, etc. Tampoco resulta claramente definido debido a la naturaleza insidiosa de la enfermedad y a su largo período de incubación.

Al completarse la secuenciación del genoma del *M. leprae* se han identificado una serie de repeticiones en tándem con potencial para distinguir diferentes cepas de *M. leprae*. Así, Shin *et al.* demuestran diversidad en muestras de biopsias obtenidas en pacientes de Filipinas basadas en la frecuencia de repeticiones TTC.

Los polimorfismos tipo nucleótido único (SNP) presentan mucha menos diversidad (frecuencia: ~ 1 por 28kb); de las más bajas detectadas en patógenos humanos. Solo se han identificado 3 SNPs. La variación en SNPs se correlaciona con el origen geográfico de la cepa y el análisis de cepas de distintos continentes ha permitido predecir la evolución y diseminación global de la enfermedad. Aparentemente es originaria del este de África u Oriente Próximo. Los europeos y africanos del norte introdujeron la enfermedad en las Américas durante los últimos 500 años.

Recientemente, se ha identificado una segunda especie de micobacteria como responsable de la muerte de dos pacientes mejicanas, afectados de una forma de lepra lepromatosa denominado difusa (LLD) o de Lucio y Latapi, históricamente atribuida a una particular susceptibilidad genética de la población del Oeste de México y países del Caribe. En contraste con la mínima variabilidad de los aislados de *M. leprae* detectados en todas las poblaciones humanas analizadas y mencionado anteriormente, un estudio reveló la existencia de otra micobacteria, con capacidad para producir lepra. Esta bacteria, denominada *M. lepromatosis* fue aislada de los tejidos de los afectados y como *M. leprae* no pudo ser cultivada en medios artificiales, pero a partir del ADN extraído

de las muestras se pudieron obtener las secuencias de 6 genes incluyendo la del ARN ribosómico 16S *M. leprae*. La comparación de las secuencias de estos genes con las de *M. leprae* relevó un elevado porcentaje de diferencias que alcanzaba el 2.1 % para el gen del ARN ribosómico 16S y valores entre el 5 y el 14% para los otros genes. Posteriormente se amplió el estudio a las secuencias de 15 genes y 5 pseudogenes y se reafirmaron las grandes diferencias entre los genes de ambas especies de bacterias concretamente el porcentaje de identidad del gen *rpoB* (94.5%) claramente inferior al 98% considerado como umbral para diferenciar especies en base a este gen. Los autores proponen que los linajes del patógeno y de la especie hospedadora co-evolucionaron y en algún momento de su evolución hace 10-20 millones de años, las especies migraron entre el nuevo y el viejo continente.

Cultivo del *Mycobacterium leprae*

No se ha podido cultivar en medios sintéticos, pero se consigue mantener en medios axénicos en un estado metabólico estable durante varias semanas en medio 7H12 a 33°C. Por este motivo su crecimiento y propagación ha quedado restringido a modelos animales, incluyendo armadillos, ratones inmunocompetentes y atímicos y ratones knock-out.

Vacuna contra la lepra

Aunque la multiterapia farmacológica (MDT) ha sido muy eficaz disminuyendo desde 1982 el número de países que han conseguido la meta de eliminación de la OMS (menos de un caso por 10.000 habitantes) de 122 países hasta 15 al final del año 2000, todavía se registraron durante ese año 719.930 casos. La mayoría de expertos opinan que una disminución significativa de la incidencia anual sólo se conseguirá con una vacuna eficaz, ya que generalmente, cuando se diagnostica la enfermedad y se administra la MDT sobre todo en los casos multibacilares, el largo período de incubación posibilita se hayan infectado otros individuos.

El primer intento de inmunoprofilaxis contra la lepra data de 1890 con los experimentos de Robert Koch, quien empleó su “líquido marrón” para tratar la tuberculosis y pocos meses después utilizó la misma sustancia para el tratamiento de la lepra. Los intentos de desarrollar una inmunoprofilaxis efectiva contra la lepra son más recientes siendo la BCG (bacilo Calmette-Guérin) el primer preparado empleado como potencial vacuna contra la lepra, en el ensayo de Fernández en 1939. La BCG ha demostrado ser eficaz en algunos ensayos como inmunoprofilaxis frente a la lepra incluso con más eficacia que contra la tuberculosis. Así en distintos ensayos clínicos iniciados alrededor de 1960 la eficacia protectora de la BCG frente a la lepra variaba desde un 80% en Uganda hasta el 20% en Myanmar, siendo en general la protección total deficiente, excepto en el estudio de Uganda. El Consejo para la Investigación Médica de la India llevó a cabo un ensayo de campo en que comparaba dos vacunas indias obtenidas de distintas micobacterias

(*M. w* e ICRC) y los dos preparados de la OMS (BCG y BCG con *M. leprae* inactivado) con un grupo placebo en un ensayo controlado a doble ciego y aleatorio en Chennai al sur de la India en enero de 1991. Participaron 171.400 individuos de ambos sexos con edades comprendidas entre 1-65 años y no hubo ninguna incidencia de efectos adversos después de las vacunaciones que obligaran a suspender o detener el estudio. Los códigos se descifraron en 1998 y, aunque la incidencia en la zona no era muy elevada para verificar la eficacia protectora de los candidatos a vacunas contra las formas progresivas y graves de la lepra, sí fue posible evaluar la eficacia protectora total para cada preparado candidato:

| Preparado | Eficacia protectora total |
|-----------------------------------|---------------------------|
| ICRC | 65.5% |
| BCG + <i>M. leprae</i> inactivado | 64.0% |
| BCG | 34.1% |
| <i>Mycobacterium w</i> | 25.7% |

Los resultados del ensayo evidencian que tanto el ICRC como los dos preparados OMS consiguen niveles de protección aceptables para la salud pública y merecerían más estudios para confirmar su posible aplicación como inmunoprofilaxis contra la lepra. El planteamiento de la OMS afirmando que la situación de la lepra como problema de salud público está bajo control con la administración de la MDT y los inconvenientes de emplear vacunas vivas como BCG en individuos HIV infectados en los que podría ser causa misma de enfermedad, han contribuido a que no se hayan llevado a cabo más estudios inmunoprofilácticos controlados a gran escala con estos preparados.

Un estudio en Brasil afirma que la protección conferida por la vacunación con BCG es del 85% en menores de 30 años y que una posterior revacunación con una segunda dosis no incrementa la protección.

Ante los problemas mencionados anteriormente con el empleo de vacunas vivas atenuadas y la ineficacia que presentan algunas vacunas inactivadas, porque quizás no contengan suficiente cantidad de antígenos protectores o presenten antígenos con actividad inmunosupresora, se tiende actualmente a intentar desarrollar vacunas formadas por un número reducido de antígenos proteicos específicos, obtenidos y purificados a partir del estudio y la información proporcionada del genoma del agente infeccioso en cuestión.

En el caso de la lepra, la reciente secuenciación de su genoma posibilita el poder emplear las últimas tecnologías disponibles en el campo de la Biología Molecular para desarrollar una vacuna con antígenos seleccionados, es decir de tipo sub-unitaria. Un planteamiento práctico y efectivo para aplicar una vacuna de este tipo es combinar los antígenos obtenidos y seleccionados del *M. leprae* con los ensayados actualmente para la tuberculosis para conseguir la inmunización del huésped frente las dos enfermedades.

El *Infectious Disease Research Institute* (IDRI) de Estados Unidos actualmente sigue

este camino y ensaya una proteína de fusión quimérica (73f) que contiene varios antígenos *M. leprae* y que estimula la actividad IFN- *in vitro* de pacientes paucibacilar y convivientes, consigue una fuerte respuesta de tipo Th1 en ratones vacunados al mismo tiempo que reduce la inflamación *M. leprae* inducida en estos mismos ratones.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE HANSEN

El diagnóstico actual de la lepra sigue basándose todavía en los mismos principios del siglo pasado. Los criterios empleados son clínicos, histológicos y bacteriológicos. En determinados casos, que no resultan muy bien definidos, el diagnóstico es susceptible a interpretaciones subjetivas y por tanto a error.

Métodos convencionales

Los métodos convencionales, que siguen representando la base del diagnóstico habitual de una lepra, son el examen microscópico con detección de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) a partir de la lesión u otras muestras y la prueba inmunodiagnóstica de la lepromina, como estudio de la respuesta inmune celular.

Todas las muestras clínicas remitidas para la determinación de una posible infección por *M. leprae* deben examinarse en busca de BAAR. La característica de ácido-resistencia, prácticamente exclusiva de las micobacterias, hace que el examen microscópico tenga una importancia fundamental. Tanto el método clásico de tinción de Ziehl-Neelsen como las técnicas con fluorocromos, se basan en la misma propiedad de retención bacteriana del colorante después de su exposición a un ácido-alcohol. El hallazgo de bacilos ácido-resistentes en las muestras sólo indicaría la presencia de micobacterias ya que no identifica la especie.

La baciloscopia, tanto de linfa procedente de lesiones activas, previamente activas o de aquellos puntos más habituales de albergar bacilos, como la de raspado nasal, por microscopía directa con objetivo de inmersión, presenta un límite práctico de detección mínimo de 10^4 bacilos BAAR/mL. Por tanto cualquier cantidad de bacilos inferior no serían detectados y como resultado se produciría un error diagnóstico. Es el límite de sensibilidad de la técnica y por tanto uno de sus inconvenientes.

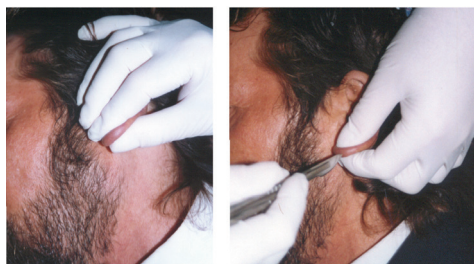


Fig. 2. Toma de muestra a partir de incisión en lóbulo de oreja.

La cantidad de bacilos que se encuentran con estas técnicas varía considerablemente, de acuerdo con los diferentes tipos de lepra y con la etapa de desarrollo de la misma. Para intentar estandarizar al máximo el sistema de determinar el número de bacilos en las preparaciones observadas al microscopio, se utilizan dos índices: el índice bacteriano (IB) y el índice morfológico (IM). El IB sigue una escala logarítmica de 0 a +6, que estima la cantidad de bacilos detectados en 100 campos microscópicos con objetivo de inmersión y previa tinción de la muestra por método de ácido-alcohol resistencia. Con un tratamiento efectivo el número de bacilos descende, junto con cambios en su forma. Estos cambios en la forma se miden con el IM que nos da la proporción de bacilos teñidos uniforme e intensamente (enteros) y considerados viables después de observar con el microscopio 100 bacilos de la muestra. La viabilidad de estos bacilos enteros se demuestra con su inoculación en almohadilla plantar de ratón, donde originan un crecimiento limitado que se observa con la inflamación en el sitio de inoculación y la obtención de bacilos en suspensiones procedentes de estas almohadillas después de sacrificar el animal a los 6-8 meses de la inoculación. Si la morfología de los bacilos no disminuye con el tratamiento es que el paciente no toma éste con regularidad o hay bacilos resistentes a la misma.

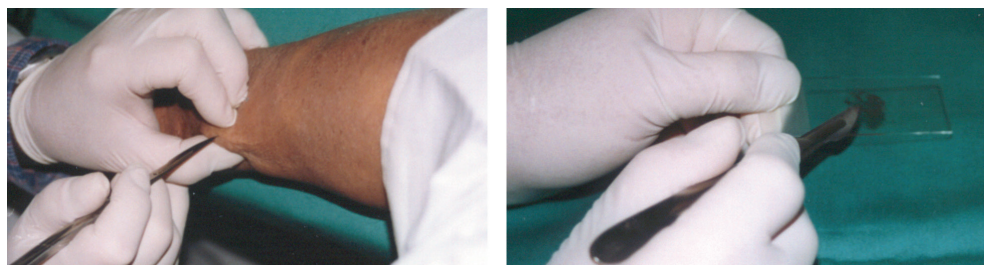


Fig.3. Toma de muestra cutánea a partir de lesión tras incisión con bisturí

La prueba de la lepromina fue descrita por Mitsuda y Hayashi, quienes describieron en 1916 una reacción en enfermos de lepra por la inyección intradérmica de una emulsión rica en bacilos y que se hizo público durante el Congreso Internacional de Lepra de Estrasburgo de 1923. Las reacciones se observaban a los 21-28 días de la inoculación y eran positivas en todos los enfermos de Hansen paucibacilares y sin embargo negativas entre los multibacilares. También, eran positivas en individuos sanos convivientes y no convivientes de enfermos de Hansen y se le atribuyó valor pronóstico y de clasificación del paciente de lepra en el espectro inmunológico de la enfermedad. Fernández, en 1940, observó una reacción a las 48 horas de la administración del antígeno, tipo hipersensibilidad retardada (DTH), que se correlacionaba casi totalmente con la tardía en los enfermos y algo menos en sanos no convivientes. En 1946, durante la 2ª Conferencia Panamericana sobre la Lepra, celebrado en Río de Janeiro (Brasil), se denominó reacción de Fernández a la reacción de 48 horas y reacción de Mitsuda o leprominorreacción a la lectura tardía a las 3- 4 semanas.

Hasta 1960, la lepromina se obtenía de lepromas de pacientes con lepra lepromatosa. Estos lepromas se autoclavaban y el leproma resultante se homogenizaba en mortero con un sistema de estandarización en base a su peso. La disponibilidad del material empleado, lepromas humanos, era escaso, variable e impredecible en su contenido bacilar. Desde 1975 se emplea lepromina obtenida de bacilos de *M. leprae* extraídos del hígado de armadillos experimentalmente infectados con un protocolo estandarizado de extracción y purificación, elaborado por la OMS, a una concentración aproximada de 4×10^7 bacilos/mL. Se inyecta 0.1 ml intradérmicamente en el antebrazo derecho de cada individuo y a los 21 días se mide la longitud en milímetros del diámetro del halo de induración.

La interpretación de los resultados es:

Negativa: ausencia de halo o este es inferior a 5 mm

Positivo débil: halo eritematoso, infiltrado de 1 cm a 1.5 cm.

Positivo: igual halo de reacción, pero el eritema es de 1.5 a 2cm, llegando incluso a ulcerarse.

Métodos de diagnóstico actuales: serológicos y moleculares

A pesar de ser uno de los primeros patógenos descubiertos por el hombre en la actualidad, el *Mycobacterium leprae* sigue sin ser cultivable *in vitro*. El diagnóstico de rutina de la lepra sigue estando basado en el estudio de las manifestaciones clínicas del paciente y secuelas neurológicas asociadas.

En el diagnóstico de laboratorio, el examen histológico de las lesiones cutáneas confirma el cuadro clínico mediante la detección de BAAR. Aunque la histopatología, junto con la baciloscopia, tanto de lesiones cutáneas como de moco nasal, son adecuadas para el diagnóstico en la mayoría de los casos de lepra, la utilización de estas técnicas convencionales presenta el problema de falta de sensibilidad y especificidad, sobre todo cuando los síntomas clínicos son equívocos. Estas técnicas convencionales no permiten diferenciar las distintas especies de BAAR y además su límite inferior de detección por microscopía óptica es tan sólo de aproximadamente 10^4 BAAR/ mL. Cuando no se confirma la presencia de estos bacilos ácido-alcohol resistente en las lesiones no se puede diagnosticar de manera definitiva lepra.

El no disponer de técnicas adecuadas ha dificultado el conocimiento de la transmisión de la enfermedad y de los principales reservorios de la infección. Resultaría deseable la identificación de individuos o grupos de población con alto riesgo de contraer la enfermedad aplicando alguna de las técnicas actuales de diagnóstico microbiológico. Tampoco se dispone actualmente de técnicas para el control y seguimiento de la multiterapia medicamentosa recomendado por la OMS para la detección precoz de resistencias.

Debido a todos estos inconvenientes, en los últimos años se han intentado desarrollar métodos alternativos, tanto en el campo de la serología, para detectar respuestas humorales, al disponer ya de antígenos específicos del bacilo, como con la aplicación de

técnicas de amplificación de DNA genómico para la detección de fragmentos de DNA de *M. leprae* en la lesión, que resulten más sensibles y específicas en las diferentes formas de la enfermedad.

Métodos de diagnóstico serológico: potencial y limitaciones

Con los métodos serológicos se trata de detectar la respuesta humoral a los antígenos del *M. leprae*. Los estudios inmunológicos sobre la lepra indican que las distintas formas de la enfermedad presentan un espectro distinto. La lepra lepromatosa se caracteriza por ser muy bacilífera y presentar una respuesta inmunológica mediada por los linfocitos B, que puede ser policlonal y no específica, mientras que en la lepra tuberculoide se observan pocos bacilos en la lesión y la respuesta esta fundamentalmente mediada por linfocitos T.

El intento de lograr un método rápido e incruento que solucione todos los problemas del diagnóstico de la lepra, algunos ya expuestos anteriormente, es lo que ha motivado desde principios de siglo la aplicación de los estudios serológicos sobre la lepra y otras micobacterias. *M. leprae* no ha podido ser cultivado *in vitro* y sólo desde 1971 ha sido cultivado en modelos experimentales en animales, lo que ha permitido un mejor reconocimiento bioquímico e inmunológico de sus características antigénicas. Con los métodos de detección directa solo es posible diagnosticar cuando ya aparecen las manifestaciones y síntomas clínicos. La detección de infección subclínica por *M. leprae* resulta difícil, lo que constituye un problema importante para el estudio epidemiológico de la enfermedad. Aunque los tests serológicos utilizados hasta hoy día para la detección de respuestas humorales presentaban gran cantidad de reacciones cruzadas con otras micobacterias, ya se dispone de antígenos específicos mediante los cuales se obtienen respuestas especie- específicas. La mayoría de las pruebas serológicas empleadas en el diagnóstico de micobacterias utilizan una técnica capaz de medir la cantidad de anticuerpo que se une a un antígeno previamente seleccionado. Sin embargo también hay otras en que se han utilizado anticuerpos para tratar de detectar los antígenos. En todos los casos el resultado va a depender de la técnica empleada, del antígeno seleccionado y del anticuerpo medido. La sensibilidad de estas técnicas dependerá fundamentalmente de la técnica empleada, mientras que la especificidad lo hará del antígeno. Los antígenos utilizados en el estudio serológico de la lepra han sido múltiples a lo largo del tiempo. De todos ellos el más específico es el glicolípido fenólico I (GLP-1) de *M. leprae* purificado por Brennan *et al.* Los tejidos infectados con *M. leprae* contienen grandes cantidades de GLP-1 que forman una cápsula amorfa alrededor del organismo, demostrándose que en almohadilla plantar de ratón el nivel de GLP-1 en tejidos corresponde aproximadamente a la cantidad de BAAR contenido en los mismos. Este antígeno se obtiene purificado en cantidades de miligramos de tejidos de armadillos infectados y en cantidades suficientes para su uso en cribajes serológicos. La especificidad del antígeno es conferida por la porción trisacárida específica del GLP-1: 3,6 -di -O-metilglucosa, que constituye el epítoto inmunodominante que aporta una especificidad cercana al 100%. Como el GLP-1

natural no es el más adecuado para trabajos de rutina por su estructura hidrofóbica, se han sintetizado glicoconjugados con estas estructuras glucosídicas específicas. Así se sintetizó químicamente un disacárido-BSA (D-BSA), con una excelente reproductividad en los resultados con el GLP-1.

Los mejores resultados en la determinación de anticuerpos séricos en lepra se han obtenido mediante estudio de la cantidad de anticuerpo de tipo IgM que se liga al antígeno GLP-1, mediante la técnica ELISA, sobre todo en el grupo de pacientes de tipo multibacilar, y no es suficientemente sensible y por tanto adecuada para el diagnóstico y seguimiento de la lepra paucibacilar. Bühner y Sékula han desarrollado una metodología para el análisis del PGL-1 sérico, con una sola gota de suero o sangre entera, basado en una inmunocromatografía (ML Flow Test) en placa. Por su facilidad técnica y presumible bajo coste puede constituir un gran avance en el campo de la serología.

Técnicas moleculares en el diagnóstico de la lepra

Al no ser el bacilo causal de la lepra actualmente cultivable *in vitro* mediante técnicas de rutina, los métodos de diagnóstico microbiológico convencional para micobacterias no resultan útiles para el diagnóstico definitivo de esta enfermedad en algunos casos ni resultan prácticos para la determinación de posibles resistencias a la multiterapia farmacológica recomendada por la OMS. Hasta 1960 la única fuente de bacilos eran las biopsias de pacientes lepromatosos, sobre todo con elevada IB y sin tratar. Desde entonces había que recurrir al modelo descrito por Shepard *et al.* de inoculación en almohadilla plantar de ratón como método para evaluar el posible crecimiento del bacilo como indicador de viabilidad del microorganismo.

Las nuevas técnicas moleculares de diagnóstico ofrecen en teoría varias ventajas potenciales como herramientas para la detección rápida y directa de DNA de micobacterias en materiales clínicos, ayudando por tanto a confirmar el diagnóstico en los casos nuevos con infección subclínica o en pacientes multibacilares ya tratados y todavía sin evidencia clínica de recidivas. También puede confirmar la aparición de resistencias a la multiterapia farmacológica de la OMS. Por la gran importancia adquirida por la Biología Molecular se describen las técnicas en otro capítulo de este manual.

Modelos de experimentación animal

Rees divide la investigación experimental animal de la lepra en dos eras: 1874-1960 (“edad oscura”), post 1960 (el modelo almohadilla plantar de Shepard).

Esta primera época destaca por el empleo de muchos modelos animales (gatos, gallinas, canarios, conejos etc.) aplicando muchos protocolos distintos y sin conseguir el pasaje seriado de la infección. Entre los inconvenientes de la época, reconocidos hoy, es la poca calidad de los inóculos obtenidos de los nódulos y lesiones de los pacientes lepromatosos sin tratar, desconocer el tiempo de generación tan prolongado del bacilo y su preferencia por las zonas más templadas del cuerpo.

A partir de 1960, con la descripción del modelo de inoculación en almohadilla plantar del ratón de Shepard, se consiguió el pasaje de la infección entre los ratones y un sistema de evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana de potenciales nuevos principios activos farmacológicos. Se utilizaron distintos modelos, desde el ratón inmunológicamente normal, ratón desnudo, ratones knock-out y armadillo, principalmente.

Mediante el empleo del ratón desnudo (timectomizado), se puso en evidencia la importancia de los linfocitos T en la resistencia del huésped frente a la infección. Mientras que en el ratón inmunocompetente la inoculación de algunos miles de bacilos consigue una reproducción de 10^6 bacilos de forma localizada y sin evidencia clínica de enfermedad en el ratón timectomizado, se consiguen hasta 10^{10} bacilos por almohadilla con indicios de diseminación.

Actualmente, mediante el empleo de distintas técnicas, se puede conseguir inactivar un gen específico y observar los efectos resultantes de la pérdida directa del gen, así como los mecanismos compensatorios operativos en su ausencia. Son los denominados ratones knock-out (KO) y se dispone comercialmente de distintos tipos (incapaces de producir alguna citosina específica, sin receptores específicos o que adolecen de algún marcador superficial) De entre los distintos tipos empleados en el estudio de la lepra destacan los:

(iNOS)KO(NOS2^{-/-}): son incapaces de producir compuestos de nitrógeno reactivos y no pueden inhibir la actividad metabólica del *M. leprae in vitro*; presentan una expresión de citocinas tipo Th-1 incrementado y sus características generales son similares a las de la lepra BT en humanos.

(IFN- γ)KO(IFN- γ ^{-/-}): las almohadillas plantares no presentan granulomas organizados, la respuesta citocínica es de tipo Th-2 y representa un modelo similar al BB-BL humano.

Actualmente hay en estudio el desarrollo de otros modelos.

Armadillos de nueve bandas

En 1968 Kirchheimer y Storrs observaron la temperatura corporal del armadillo (30 a 35°C) y demostraron que son susceptibles a la infección por *M. leprae*. El armadillo de nueve bandas (*Dasyus novemcintus*) es el único animal inmunológicamente intacto que desarrolla una infección por *M. leprae* totalmente diseminada. La inoculación intravenosa con 10^8 a 10^9 bacilos consigue, después de un período aproximado de 18 meses, incrementos del orden de 10^6 . Al sacrificar y purificar el sistema reticuloendotelial del animal se consiguen cantidades de bacilos purificados cercanas al gramo. Desarrollan la enfermedad aproximadamente el 65% de los animales experimentalmente inoculados y presentan inestabilidad inmunológica en las formas intermedias del espectro, igual que en formas humanas.

Presentan formaciones granulomatosas frente al *M. leprae* idénticas a las observadas en humanos y son los que experimentan la forma lepromatosa los más bacilíferos. De ellos se obtiene la lepromina derivada de armadillo (lepromina-A). Es el único animal

que presenta protección frente al *M. leprae* mediante la vacunación con BCG de manera parecida a los humanos.

Los armadillos constituyen un buen modelo para el estudio, tanto de la susceptibilidad como de la variabilidad en la resistencia a la infección mediante vacunación o tratamiento, además de la afectación de los nervios periféricos como modelo de compromiso neural lepromatoso en humanos.

Habitán zonas de América del Sur y Central y del centro sur de Estados Unidos. Son un reservorio natural del bacilo y pueden ser vehículo de propagación y exposición al bacilo, pero su impacto real en la transmisión de la enfermedad todavía no está bien determinado.

BACILOSCOPIA

La investigación clínica del paciente con lepra, tanto para diagnóstico, clasificación o control de la respuesta al tratamiento, depende fundamentalmente del examen de las baciloscopias y/o biopsias cutáneas. Para la realización de una baciloscopia hay que tener en cuenta los siguientes pasos:

1. Técnicas para la toma de muestras
2. Tinción ácido-alcohol resistente
3. Observación microscópica y clasificación

TÉCNICAS PARA LA TOMA DE MUESTRAS

Selección de pacientes

1. Todos los pacientes nuevos.
2. Todos los pacientes positivos como seguimiento
3. Ante cualquier sospecha de recidiva
4. Todos los pacientes negativos bajo control.

Número de muestras por sesión

1. En pacientes activos el número mínimo de muestras: 2 (un lóbulo de la oreja + 1 lesión activa).
2. Si las lesiones han remitido se toman de los mismos sitios + el lóbulo.
3. Si no presenta lesiones: lóbulos + parte posterior antebrazos + justo encima de las rodillas.

Otros puntos a considerar:

- frente
- mejillas

- glúteos
- dedos

Frecuencia de la baciloscopia, multibacilares y paucibacilares: 6 – 12 meses.

Toma de muestras

1. Con porta limpio y no rayado anotar fecha y registro del paciente.
2. Bisturí con cuchilla desechable. Si no es posible: limpiar con algodón humedecido en alcohol y pasar por mechero Bunsen 3 segundos.
3. Limpiar el sitio para la toma de muestra con algodón humedecido con alcohol.
4. Hacer un pliegue en la piel con los dedos índice y pulgar hasta que la piel se torne pálida y continuar con presión mientras se toma la muestra.
5. La incisión es de aproximadamente 5 mm. De largo por 2-3 mm de profundidad. Girar cuchilla en ángulo recto (perpendicular a incisión y extraer una cantidad visible y adecuada de tejido linfático de los lados y fondo de la incisión. Repetir 2-3 veces.
6. Extender el fluido linfático con la punta del bisturí sobre el porta cubriendo un área de 5-7 mm de diámetro con movimiento circular.(Fig. 2-3)
7. Si la lesión sangra, cúbrala con una compresa seca y esparadrapo.
 - Hay que intentar no recoger sangre o que ésta sea lo más mínimo posible.

Frotis nasal

El mejor sistema es con un aplicador (torunda) de algodón bañado en un suero fisiológico. Se sienta al paciente con la cabeza extendida hacia atrás y el mentón hacia arriba de forma que se pueda ver el tabique nasal. Si hay mucho moco en la nariz el paciente debe sonarse sobre una hoja de celofán o plástico. Se frota la parte superior del tabique nasal con la torunda realizando movimientos giratorios y se deposita la muestra en un porta, extendiéndola sobre la misma.

Tinción Ziehl-Neelsen (ácido alcohol resistente):

En caliente:

1. Extensión, secado y fijación de la muestra sobre el porta.
2. Cubrir el porta con solución de fucsina fenicada (filtrada recientemente a través de papel de filtro en un embudo).
3. Calentar con un quemador humedecido en alcohol el porta hasta emisión de vapores.

No permitir que la fucsina hierva.

4. Repetir esta operación 3 veces cada 5 minutos.

5. Lavar abundantemente con agua.
 6. Decolorar con alcohol clorhídrico (10 segundos) y enjuagar inmediatamente de nuevo con agua.
 7. Cubrir el porta con solución de azul de metileno (3 minutos).
- Los gérmenes ácido-alcohol resistentes aparecen de color rojo intenso.

En frío:

Dejar la fucsina en el porta por espacio de 30 minutos a la temperatura ambiente, procurando que la baciloscopia esté siempre cubierta. Después lavar y proseguir igual que con método en caliente.

Reactivos

Ácido-alcohol

Para preparar el reactivo ácido-alcohol se diluyen 665 ml de etanol 95% en 285 ml de agua destilada y después hay que añadir lentamente y con cuidado 9.5 ml. de ácido clorhídrico (HCL) concentrado.

USO DEL MICROSCOPIO

El examen microscópico se efectúa con un microscopio de campo claro con oculares de 10x y objetivo de 100x, con aceite de inmersión, buscando zonas bien coloreadas y examinando por lo menos 100 campos con movimientos horizontales y en zig-zag y se analizan los denominados índices bacteriológicos (IB) e índice morfológico (IM) (Fig. 1).

Número y forma de los bacilos en las baciloscopias

Índice Bacteriológico

La cantidad o número de bacilos varía considerablemente de acuerdo con los diferentes tipos de lepra, con la fase en que se encuentra la enfermedad y el período de tratamiento. La cantidad de bacilos o densidad de bacilos en la lesión, basada en el recuento de BAAR se denomina Índice Bacteriológico (IB). Se han empleado diversos y variados índices, como método de Hanks, Índice Dharmendra y el método Shepard y McRae, pero el más fiable y recomendado por la OMS es el Índice Bacteriológico Logarítmico de Ridley.

Así el IB utilizado siguiendo los criterios de la OMS se evalúa calculando la concentración de BAAR en un número determinado de campos microscópicos, de frotis tomados de las partes más representativas del paciente (lóbulo de las orejas, frente, antebrazo, falange proximal de dedos, borde de lesiones, etc...). Se representa por un número de 0 a

6 cada uno, con una carga bacilar 10 veces superior al número inmediatamente inferior. El IB final de cada paciente es el promedio de los IB en los puntos tomados.

Índice Bacteriológico (IB) de Ridley recomendado por la OMS

- 0:** no hay bacilos en ninguno de los 100 campos observados con aceite de inmersión.
- 1+:** 1-10 bacilos promedio en 100 campos.
- 2+:** 1-10 bacilos promedio en 10 campos.
- 3+:** 1-10 bacilos promedio en cada campo.
- 4+:** 10-100 bacilos promedio por campo.
- 5+:** 100-1000 bacilos en cada campo.
- 6+:** > de 1000 bacilos por campo.

Índice Morfológico (IM)

Se utiliza para describir la forma del bacilo en la baciloscopia después de aplicar la tinción para bacilos ácido-alcohol resistente y su relación con la viabilidad del microorganismo observado. Se considera IM el porcentaje de bacilos enteros observados en frotis sobre el total de bacilos enteros y no enteros, expresado en tanto por cien. Aún en los casos de pacientes lepromatosos sin tratamiento, el IM no suele sobrepasar el 20%.

El IM utilizado se basa en los trabajos de Rees y Valentine en 1962 que, comparando bacilos con microscopía óptica y electrónica, llegaron a la conclusión de que cada bacilo que aparece no uniformemente teñido con microscopía de campo claro sería no viable, al observarlo mejor con microscopía electrónica. Esto lo confirmaron con la inoculación de bacilos en la almohadilla plantar (MFP) para ver su viabilidad, comprobándose por Shepard que el éxito de la inoculación de *M. leprae* en MFP dependía no de la cantidad mínima de microorganismos sino de la proporción de organismos teñidos enteros (viables) sobre el total de microorganismos observados ó IM, aplicándose entonces el índice morfológico (IM).

En 1976 Ridley facilitó aún más el tema mediante la descripción de los porcentajes en sólidos-fragmentados-granulosos (SFG) en base a la siguiente pauta: Se selecciona una parte bien coloreada, con un alto número de bacilos aislados y se examinan al menos 100 microorganismos, moviendo el porta en forma horizontal y en zig-zag. Se examinan solo aquellos bacilos que se encuentran realmente separados, no los que forman parte de globos. Se va anotando el número de bacilos que se encuentran teñidos en toda su extensión de forma intensa e uniforme (bacilos "S" o enteros). El porcentaje de estos enteros ó "S" con relación al número total de bacilos examinados es el Índice Morfológico (IM).

Además los bacilos enteros se dividen en: i) fragmentados (F) que incluyen dos tipos: los que presentan pequeñas zonas no teñidas aunque en la mayor parte del mismo la

tinción sea uniforme y los que son más cortos de manera que generalmente no se tiñen profundamente; ii) granulados (G) que incluyen aquellos bacilos que muestran dos o más áreas no coloreadas a través de todo su ancho. Los resultados expresan los números y porcentajes de bacilos sólidos (S), fragmentados (F) y granulados (G) en forma separada.

REFERENCIAS

Brennan PJ and Barrow WW. Evidence for species-specific lipid antigens in *Mycobacterium leprae*. Int J Leprosy 1980; 48: 382-387.

Bührer-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, Klatser PR, and Oskam L. Simple and fast Lateral Flow Test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. J.Clin. Microbiol 2003; 41(5): 1991-1995.

Laboratory Techniques for Leprosy. OMS 1987

Lavana M, Turanker RP, Karri S, Chaitanya VS, Sengupta U and Jadhav RS. Cohort study of the seasonal effect on nasal carriage and the presence of *Mycobacterium leprae* in an endemic area in the general population. Clin Microbiol Infect.

Leiker DL y McDougall AC. Guía técnica para examen de la baciloscopia en lepra por microscopía directa. INFOLEP 1985; 14-16.

Qiong-Hua P, Zhong-Yi Z, Jun Y, Yan W, Lian-Chao Y, Huan-Ying L, Reed SG, Duthie MS. Early Revelation of leprosy in China by Sequential Antibody Analyses with LID-1 and PGL-1. Journal of Tropical Medicine 2013; 352689.

Malcolm SD, Goto W, Ireton GC, Reece ST, Cardoso LP, Martelli C,

Stefani M, Nakatani M, Crusue de Jesus R, Netto E, Balagon Ma,

Tan E, Gelber R, Maeda Y, Makino M, Hoft D and Reed SG. Use of Protein Antigens for Early Serological Diagnosis of Leprosy. Clin Vaccine Immunol 2007; 14(11): 1400-1408.

Malcolm S. Duthie, Lucas H. Sampaio, Regine M. Oliveira, Vanithan S. Raman, Joanne O'Donnell, H. Remy Bailon, Greg C. Ireton, Ana Lucia M. Sousa, Mariane M. Stefani, Steven G. Reed. Development and pre-clinical assessment of a 73 kD chimeric fusion protein as a defined sub-unit vaccine for leprosy. Vaccine 2013; 31(5):813-819.

Matsuoka M, Izumi S, Budiawan T, Nataka N, Saeki K. *Mycobacterium leprae* DNA in daily using water as a possible source of leprosy infection. Indian J Lepr. 1999; 71(1):61-7.

Marques MA, Espinosa BJ, Xavier da Silveira EK, Pessolani MC, Chapeaurouge J, Perales KM, Dobos JT, Belisle JS, Spencer JS and Brennan PJ. Continued proteomic analysis of *Mycobacterium leprae* subcellular fractions. Proteomics 2004; 4:2942-2953.

Parkash OM and Singh, BP. Advances in proteomics of *Mycobacterium leprae*. Scan J Immunol 2012; 75 (4):369-78.

Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, and Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clinical Microbiology Reviews* 2006; 19(2): 338-381.

Shin YC, Lee H, Lee G, Walsh GP, Kim JD and Cho SN. Variable numbers of TTC repeats in *Mycobacterium leprae* DNA from leprosy patients and use in strain differentiation. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 4535-4538.

Silva F. Las dos especies de micobacterias causantes de la lepra y su emergencia como enfermedad humana. *Revista de Leprologia* 2010; XXVII: 4: 343-354.

The Immunology of Leprosy: Hastings RC. Edition Leprosy. Edinburgh: Churchill Livingstone 1985; 53-87.

Truman RW, Singh P, Sharma R, Busso P, Rougemont J, Paniz-Mondolfi A, Kapopoulou A, Brisse S, Scollard DM, Gillis TP, Cole ST. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med.* 2011; 364: 17: 1626-1633.

Xiang Y, Han, Yiel-Hea Sev, Kurt C. Sizer, Taylor Schoberle, Gregory S. May, John S. Spencer, Wei Li and R. Geetha Nair. A new *Mycobacterium* Species Causing Diffuse Lepromatous Leprosy. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 856-864.

Williams DL, Torrero P, Wheeler RW, Truman RW, Yoder N, Morrison N, Bishai WR and Gillis TP. Biological implications of *Mycobacter leprae* gene expression during infections. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 2004; 8: 58-72.

Clinica y Diagnóstico

Leitão C, Ueda D, de Moraes Braga AC, Boldt AB, Messias-Reason IJ. Coinfección de lepra y hepatitis B en el sur de Brasil. [*Leprosy and hepatitis B coinfection in southern Brazil*]. Braz J Infect Dis 2013; In Press, Corrected Proof [Citado el 22 de agosto de 2013]. Disponible en Internet: <<http://www.sciencedirect.com/science/journal/aip/14138670>>.

Resumen:

A fin de investigar la posible coinfección de lepra con el virus de la hepatitis B (HBV), todavía desconocida en el sur de Brasil, se evaluó a 199 pacientes de lepra (119 lepromatosos, 15 tuberculoides, 30 borderline, 12 indeterminados y 23 sin especificar) y a 681 donantes de sangre mediante cribaje para marcadores de hepatitis B, HBsAg y anti-HBc, usando la técnica ELISA. Las muestras positivas fueron reanalizadas y solamente las muestras anti-HBc+ se analizaron para el marcador (anti-HBs). Había una significativa asociación entre lepra y hepatitis B (OR=9.8, 95% CI=6.4-14.7; $p=0.004E^{-30}$), así como una asociación entre infección HBV y lepra lepromatosa comparada con otras formas (OR=2.4, 95% CI=1.2-4.8; $p=0.017$). También se detectó que el confinamiento se correlacionaba con coinfección por hepatitis B (OR=3.9, 95% CI=2.1-7.4; $p=0.015E^{-3}$). Los pacientes de lepra son susceptibles a la infección por virus de la hepatitis B, especialmente los lepromatosos. Los pacientes institucionalizados, quienes probablemente presenten una respuesta Th2 más marcada, tienen un riesgo más elevado de ser infectados por el virus de la hepatitis B. Esto enfatiza claramente la necesidad de un cuidado especial para los pacientes de lepra a fin de prevenirlos de una coinfección con hepatitis B en el sur de Brasil.

Thomas M, Ponnaiya J, Emmanuel M, Richard J. Reacción Tipo 1 en lepra – Un análisis histopatológico. [*Type I reaction in leprosy – A histopathological analysis*]. Indian J Lepr 2013; 85(1): 1-4.

Resumen:

Aunque las reacciones Tipo 1 constituyen problemas clínicos frecuentes, su histología no ha sido bien delimitada. Este trabajo intenta determinar los parámetros más sensibles para el diagnóstico histopatológico de T1R. Se revisaron los casos clínicos entre marzo y septiembre de 2007 de pacientes con T1R y las biopsias fueron analizadas por

un patólogo a ciegas sin conocimientos del diagnóstico previo. Se incluyeron 23 pacientes en el estudio. Los parámetros más sensibles encontrados fueron: edema dérmico, edema intra-granuloso y tamaño gigante de las células. Aunque los parámetros clínicos son la base principal del diagnóstico del T1R, se deben evaluar los parámetros de las biopsias de lepra para intentar encontrar signos de reacción que de otra forma pueden ser pasados por alto.

Epidemiología y Prevención

Cabral PB, Júnior JE, Macedo AC, Alves AR, Gonçalves TB, Cabral TC, Gondim AP, Pinto MI, Oseki KT, Camara LM, Rabenhorst SH, Nagao-Dias AT. IgA/IgM anti-PGL-1 en saliva, IgG/IgM sérico y DNA nasal *Mycobacterium leprae* en convivientes de casos de lepra. [Anti-PGL1 salivary IgA/IgM, serum IgG/IgM, and nasal *Mycobacterium leprae* DNA in individuals with household contact with leprosy]. Int J Infect Dis [en línea] 2013; PII: S1201-9712(13)00207-5 [Citado el 31 de Julio de 2013]. Disponible en Internet: <<http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712%2813%2900207-5/abstract>>. DOI:10.1016/j.ijid.2013.05.011

Resumen:

Objetivos: Los convivientes de casos de lepra representan un grupo en riesgo de desarrollar la enfermedad. El objetivo de este estudio fue detectar la infección subclínica por *Mycobacterium leprae* mediante parámetros serológicos y moleculares.

Métodos: Se investigó el IgA/IgM anti-PGL-1 en saliva y el IgG/IgM anti-PGL-1 sérico con la técnica ELISA, además de detectar DNA *M. leprae* nasal por PCR, en convivientes de enfermos de lepra paucibacilar (PB) y multibacilar (MB) (n=135), en sus casos índice (n=30), y en personas viviendo en zonas urbanas poco endémicas (n=17).

Resultados: El IgA/IgM anti PGL-1 de saliva y el IgM anti-PGL-1 sérico presentaron una buena correlación al comparar los contactos y los casos índice ($p<0.01$, $p<0.005$ y $p<0.0001$, respectivamente). Esto no se detectó con el IgM anti-PGL-1 sérico. Se detectó mucha positividad IgM anti-PGL-1 en muestras IgG negativos ($p<0.0001$). Para las muestras IgG-positivos, los IgM también eran positivos en la mayoría de muestras. Ninguno de los 17 voluntarios de la zona urbana poco endémica presentaron seropositividad para el IgG, sin embargo dos de ellos resultaron positivos para IgM anti-PGL-1. Nueve de 85 convivientes de casos MB resultaron DNA *M. leprae* nasal positivos (10.6%) así como en tres de 50 convivientes de casos PB (6.0%).

Conclusiones: Recomendamos la realización de las determinaciones de IgG/IgM sérico e IgA/IgM anti-PGL-1 en saliva para el seguimiento de los convivientes de casos de lepra.

Duïko VV. Características de la organización de las actividades contra la lepra en Rusia. [*The characteristics of organization of anti-leprosy activities in Russia*]. Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranenniiai Istor Med. [en línea] 2013; Mar-Apr (2):31-2. [Citado el 15 de Julio de 2013]. Disponible en Internet: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23808040/?i=1&from=/21313973/related>>.

Resumen:

El trabajo presenta datos sobre la morbilidad de la lepra y el número total de casos registrados en Rusia. Se revisan las causas y factores relacionados con la disminución de la morbilidad y el éxito del control y la eliminación de la enfermedad en nuestro país. Se describen los trabajos referidos al desarrollo de actividades prácticas contra la lepra y los estudios e investigaciones sobre el desarrollo de servicios para la mejor atención de la enfermedad y de colaboración internacional.

General e Historia

Anastasiou E, Mitchell PD. Paleopatología y genes: investigando la genética de las enfermedades infecciosas en restos de esqueletos humanos y momias excavadas en poblaciones antiguas. [*Palaeopathology and genes: Investigating the genetics of infectious diseases in excavated human skeletal remains and mummies from past populations*]. Gene [en línea] 2013; 528(1): 33-40. [Citado el 15 de Julio de 2013]. Disponible en Internet: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.017>>.

Resumen:

El objetivo de este trabajo es revisar el uso de la genética en la paleomicrobiología y destacar la importancia de la comprensión de enfermedades pasadas. La paleopatología es el estudio de los patógenos en los esqueletos y momias obtenidos en un contexto arqueológico. Ha revolucionado nuestra comprensión de la salud en el pasado al permitir obtener más conocimientos sobre el origen y evolución de muchas enfermedades que nos han modelado como especie. Las especies bacterianas exploradas incluyen la gripe, la plaga bubónica, la fiebre tifoidea, la sífilis, el tifus endémico y epidémico, la fiebre de las trincheras y el *Helicobacter pylori*. Entre las enfermedades víricas destacan: gripe, hepatitis B, virus del papiloma humano (VPH), virus linfotrófico células T-humana (VLTH-1) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De las enfermedades parasitarias investigadas se incluyen: malaria, leishmaniasis, enfermedad de Chagas, lombriz intestinal, ascáridos, triquinosis, oxiuros, enfermedad hepática china, pulgas y ladillas. A través de un mejor entendimiento del origen de la enfermedad y su evolución, podemos poner en contexto cuantas enfermedades infecciosas están cambiando con el tiempo, y eso nos ayuda a calcular cómo pueden cambiar en el futuro.

Gaüzere BA, Aubry P. Historia de las enfermedades epidémicas y endémicas humanas en el suroeste del Océano Índico. [*History of human epidemic and endemic diseases in the southwest Indian Ocean*]. Med Sante Trop [en línea] 2013; 23(2): 145-157. [Citado el 15 de Julio de 2013]. Disponible en Internet: <<http://www.jle.com/en/revues/medecine/mst/e-docs/00/04/8A/78/resume.phtml>>. DOI: 10.1684/mst.2013.0183

Resumen:

La viruela se constata en las Islas Mascareñas desde 1729, y en 1898, el Instituto para la rabia de Antananarivo, futuro Instituto Pasteur de Madagascar, se creó para combatirla. El cólera llegó a las Mascareñas en 1819, pero no afectó las Islas Comores y Madagascar hasta la pandemia actual. La plaga bubónica ha afectado los puertos de Madagascar y las Mascareñas desde 1898. Girard y Robic desarrollan la vacuna antiplaga en 1931 en el Instituto Pasteur de Madagascar. Las Mascareñas perdieron su reputación como el Edén cuando llegó la malaria en 1841, y esta enfermedad sigue actualmente en Madagascar y las Islas Comores. En la isla Reunión se detectó lepra en 1726 y todavía es endémica en Mayotte, Anjouan y Madagascar. La leptospirosis es un problema de salud pública, excepto en Madagascar y las Comores. También está presente el dengue, chikungunya y la fiebre del Rift. El SIDA/VIH no es un gran problema, excepto en Mauricio, donde se disemina por vía de inyecciones parenterales en casos de drogadicción, en las Seychelles y en las ciudades más grandes de Madagascar. Madagascar es el principal lugar del mundo con cromoblastomycosis desde 1914.

Gibbons A. Siguiendo la pista de asesinos antiguos. [*On the trail of ancient killers*]. Science [en línea] 2013; 340(6138): 1278-1282. [Citado el 15 de Julio de 2013]. Disponible en Internet: <<http://www.sciencemag.org/content/340/6138/1278>>. DOI: 10.1126/science.340.6138.1278

Resumen:

La reciente secuenciación de un genoma medieval de una cepa de la micobacteria que causa la lepra constituye un éxito técnico de los aparatos de secuenciación de última generación y de las nuevas técnicas para extraer ADN diana de una mezcla de moléculas antiguas. Hay varios laboratorios que trabajan codo con codo en el estudio de ADN de una lista de asesinos antiguos como la tuberculosis, la plaga, el cólera, la leishmania, la enfermedad de la patata y el SIDA. Consiguen muestras de dientes, huesos, pelo, heces y —en el caso de la patata—, piel y hojas, y ponen en marcha los secuenciadores. El trabajo añade una nueva dimensión a nuestra comprensión de eventos históricos, revelando la verdadera naturaleza y origen de estos villanos responsables de las peores epidemias de la humanidad.

Inmunopatología

Kumar S, Naqvi RA, Bhat AA, Rani R, Ali R, Agnihotri A, Khanna N, Rao DN. La producción de IL-10 en las células dendríticas está asociada con la DC-SIGN en la lepra humana. [*IL-10 production from dendritic cells is associated with DC SIGN in human leprosy*]. Immunobiology [en línea] 2013; In Press, Corrected Proof. [Citado el 15 de Julio de 2013]. Disponible en Internet: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298513000995>>.

Resumen:

La deficiente capacidad de presentación antigénica de las células presentadoras de antígenos (APCs) modula las citocinas y señales co-estimuladoras del huésped que puede conllevar a la enfermedad por lepra. En este trabajo se han intentado evaluar las características fenotípicas de las APC, además de si las DC-SIGN (DC-moléculas-fijadora no integrinas adhesión intracelular específica) influyen la producción de IL-10 mientras el espectro varía del extremo tuberculoide (BT/TT) al lepromatoso (BL/LL) en la patogénesis de la lepra. El estudio revela un incremento de la expresión de DC-SIGN en las células CD11c+ de los pacientes BL/LL y un CD83 (50 kDa) deficiente. Sin embargo, después de tratar las células con GM-CSF+IL-4+ManLAM estas presentaron una expresión incrementada de un tipo similar de CD83 en los DCs. Con el tratamiento con ManLAM, los DCs presentaron un incremento de presencia nuclear de NF- κ B, conllevando una producción mayor de IL-10. La producción incrementada de IL-10 de los PBMCs tratados con ManLAM sugiere la existencia de la implicación de la DC-SIGN en subvertir la función DCs hacia el polo BL/LL de la lepra. El tratamiento anti-DC-SIGN resultante en una ingesión nuclear menor de NF- κ B así como de su acetilación, unido a un incremento en la proliferación de células T, validan nuestros hallazgos. En conclusión, el componente *M. leprae* dispone de DC-SIGN en los DCs para inducir la proliferación de IL-10 mediante la modulación de la ruta de señalización intracelular a nivel del factor de transcripción NF- κ B hacia el polo BL/LL.

Saini C, Ramesh V, Nath I. Células CD4+ Th17 discriminan los tipos clínicos y constituyen un tercer subset de células T-no Th1, T-no Th2 en la lepra. [*CD4+ Th17 cells discriminate clinical types and constitute a third subset of non Th1, non Th2 cells in human leprosy*]. PLoS Negl Trop Dis 2013 Jul 25; 7(7):e2338. [Citado el 22 de agosto de 2013]. Disponible en Internet: <<http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002338>>. DOI:10.1371/journal.pntd.0002338

Resumen:

Antecedentes: Los pacientes con lepra tuberculoide localizada y lepromatosa ge-

neralizada presentan perfiles predominantes citocínicos, Th1 y Th2 respectivamente. Además, también se revela un perfil de citocinas Th0 no discriminante en ambos tipos de lepra con interferon- e IL-4. Este trabajo revisa el papel de las células Th17 con distintos subtipos de Th en 19 pacientes tuberculoides y 18 lepromatosos. Como controles se utilizaron cinco individuos sanos muy expuestos a la infección y 4 biopsias cutáneas procedentes de cirugía cosmética.

Metodología/Principales hallazgos: Para evaluar la expresión génica se utilizaron varios primers relacionados con Th17 para citocinas químicas y factores de transcripción mediante PCR en tiempo real. También la técnica ELISA para determinar la secreción citocínica en los sobrenadantes de los cultivos PBMC estimulados por antígenos y citometría de flujo para establecer el fenotipo de la IL-17, IL-21.

Conclusiones: Isoformas del IL-17 revelan una expresión significativamente más alta y mayor liberación en los sobrenadantes de cultivos PBMC antígeno estimulados y lesiones cutáneas de contactos sanos y lepra tuberculoides comparada con la lepromatosa ($p < 0.003$). Esto también se confirmó mediante el factor de transcripción RORC asociado a Th17, citocinas IL-21, IL-22 e IL-23, quimiocinas MMP13, CCL20, CCL22. Destaca la asociación de IL-23R y no IL-6R con IL-17(+). Las células Th17 eran CD4(+), CCR6(+) confirmando su linaje de células efectoras. Las citocinas polarizadas Th1 se detectaron en 3 de 7 tuberculoides y Th2 citocinas en 5/10 pacientes lepromatosos. Importante es la mayor asociación de factores de la ruta Th17 con los subtipos Th0 no polarizados comparados con Th1 y Th2 polarizados ($p < 0.01$). Nuestro estudio fija su atención en un tercer tipo de células efectoras Th que pueden desempeñar un papel en la lepra.

Wang H, Maeda Y, Fukutomi Y, Makino M. Modelo *in vitro* de la formación de granulomas inducidos por *Mycobacterium leprae*. [An *in vitro* model of *Mycobacterium leprae* induced granuloma formation]. BMC Infect. Dis. [en línea] 2013; 13(1): 279. [Citado el 15 de Julio de 2013]. Disponible en Internet: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/279>>. DOI: 10.1186/1471-2334-13-279

Resumen:

Antecedentes: La lepra es una enfermedad contagiosa y crónica, con formación de granulomas causados por el *Mycobacterium leprae*. En la patogénesis de la lepra, el granuloma desarrolla un papel clave, sin embargo las reacciones implicadas en su formación y mantenimiento no han sido totalmente aclaradas ni son totalmente comprendidas.

Métodos: Para un mejor entendimiento de la fisiología de formación de los granulomas *M. leprae* y la interacción entre el bacilo y las células huésped humanas, desarrollamos un modelo *in vitro* de granuloma que mimetiza la forma *in vivo* del granuloma. Los macrófagos se diferenciaron de los monocitos humanos, y luego infectados con *M. leprae*, y fueron cultivados con células mononucleares humanas de sangre periférica (PB-MCs).

Resultados: Se obtuvieron agregados tipo granuloma robustos cuando se cultivaron

los macrófagos infectados con *M. leprae* con PBMC. El examen histológico demostró la presencia de *M. leprae* en el centro citoplásmico de las células gigantes multinucleadas, y estos bacilos eran metabólicamente activos. Macrófagos de tipo M1 y M2 coexistían en los agregados tipo granuloma. Había una fuerte relación entre la forma del granuloma y los cambios en los niveles de expresión de los antígenos de la superficie celular de los macrófagos, producción de citocinas y la polarización macrofágica. La viabilidad del *M. leprae* aislado de los granulomas indica que la formación de los agregados de las células del huésped beneficia al huésped, pero los bacilos permanecen metabólicamente activos.

Conclusiones: Se establece un modelo *in vitro* sencillo de formación de granulomas humanos por infección por *M. leprae* mediante el empleo de monocitos humanos derivados de macrófagos y PBMCs. Este sistema puede ser útil para desenmascarar los mecanismos de la progresión de la enfermedad, y posteriormente para el desarrollo de métodos para controlar la lepra.

Microbiología

Shetty VP, Ghate SD, Wakade AV, Uday H Thakar, Thakur DV, D´souza E. Comentarios clínicos, bacteriológicos e histopatológicos sobre los niños detectados con lepra: Un estudio poblacional en una zona rural y urbana definida de Maharashtra, India Occidental. [*Clinical, bacteriological, and histopathological characteristics of newly detected children with leprosy: A population based study in a defined rural and urban area of Maharashtra, Western India*]. Indian J Dermatol Venereol Leprol [En línea] 2013; 79(4): 512-517. [Citado el 15 de Julio de 2013]. Disponible en Internet: <<http://www.ijdvl.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2013;volume=79;issue=4;spage=512;epage=517;aulast=Shetty>>. DOI: 10.4103/0378-6323.113081

Resumen:

Antecedentes: La lepra ha sido un gran problema de salud pública en muchos países en desarrollo durante siglos. De acuerdo con el informe de marzo de 2012 del Programa Nacional para la Eliminación de la Lepra de la India había unos 0.13 millones de casos de lepra en India, de los cuales el 9.7% eran niños. Numerosos estudios han estudiado la lepra en niños entre el total de casos detectados, sin embargo hay muy pocos estudios sobre la proporción y características de los nuevos casos de lepra infantil detectados en la comunidad.

Métodos: El estudio poblacional llevado a cabo entre junio y septiembre de 2007 y las áreas rurales definidas que incluyeron cinco centros de salud primaria de Panvel Taluka, en el distrito de Raigad y áreas urbanas que incluyen la parte este del municipio de Mumbai, en el oeste de Maharashtra, India constituyeron el área de estudio.

Resultados: El cribaje casa por casa dio con 32 y 37 casos no detectados de lepra y

por tanto no tratados hasta ese momento en la región rural y urbana, y un índice de prevalencia de 10.5 y 1.5 por 10,000, respectivamente. La edad de los casos de lepra infantil no detectados varía entre 3 y 14 años, con un promedio de 10.06 ± 3.35 años en el área rural y 9.97 ± 3.12 años en la urbana. La mayoría de casos eran paucibacilares (62%). Una gran proporción de niños (49%) presentaban lesiones únicas (SSL). De los 19 casos SSL examinados histopatológicamente, 15 (99%) presentaban características de lepra borderline tuberculoide, 1 (5%) borderline lepromatoso y 3 (16%) lepra indeterminada. La lepra tuberculoide no fue detectada en ningún caso, indicando la posibilidad de una auto-curación. En total, 3 casos presentaban discapacidad (grado 1 = 1 y grado 2 = 2) y el 31% de los casos multibacilares eran frotis positivos.

Conclusión: Las características clínicas, bacteriológicas e histopatológicas de los casos de lepra infantil recién diagnosticada presentan los problemas de la lepra infantil con transmisión reciente y revelan información sobre los casos individuales y la comunidad.

Mensaje clave: La mayoría de casos eran paucibacilares (62%). Una gran proporción de niños (49%) presentaba SSL y el 55% las tenían en la cara, seguido por los brazos y piernas (27%) y tronco (17%). La duración de los síntomas sobrepasa el año, lo que puede atribuirse al poco conocimiento sobre la lepra o a las barreras para acceder al sistema sanitario.

Molecular y Genética

Anusuya S, Natarajan J. La erradicación de la lepra: técnicas de modelación molecular para el descubrimiento de nuevos medicamentos. [*The eradication of leprosy: molecular modeling techniques*] Expert Opin Drug Discov. [en línea] 7 agosto 2013. [Citado el 22 de agosto de 2013]. Disponible en Internet: <<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/17460441.2013.826188>>. DOI:10.1517/17460441.2013.826188

Resumen:

Introducción: La lepra es una infección bacteriana de progresión lenta causada por el *Mycobacterium leprae*. La Organización Mundial de la Salud recomendó la multiterapia (MDT que es muy efectiva y detiene la progresión de la enfermedad. Aunque el objetivo de eliminar la lepra como problema de salud pública se ha conseguido, todavía no se ha erradicado. Por tanto, el uso de la MDT a largo plazo da como resultado la aparición de mono y múltiple resistencia. Por tanto, existe la necesidad de disponer de nuevos medicamentos para la lepra.

Temas abordados: Los autores definen la importancia de un nuevo medicamento para la lepra y la importancia de los modelos de homologación para el descubrimiento de medicamentos. Este trabajo revisa los principales pasos, aplicaciones y los recursos de la modelación para la homologación. Finalmente, se enfatiza la aplicación de diferentes estructuras basadas en el diseño de medicamentos (SBDD) para lograr nuevos principios activos para la lepra.

Opinión de expertos: La MDT ha demostrado ser efectiva para controlar la infección y la prevalencia de la lepra actualmente limitada a países en desarrollo. La aparición de cepas mono y multi-resistentes de *M. leprae* ha incrementado la preocupación de disponer de nuevos principios activos. Las resistencias se combaten mediante terapia multi-diana. Los planteamientos SBDD que han sido utilizados para muchos medicamentos dependen, sobre todo, de la estructura tridimensional (3D) de las dianas terapéuticas. En 2013, se dispone de muy pocas estructuras experimentales para proteínas de *M. leprae*. Por tanto, la SBDD en la investigación de la lepra depende mucho de los modelos de homólogo para predecir las estructuras 3D de las dianas y para diseñar mejores agentes terapéuticos.

Otras enfermedades

Ferrer E, Lares M, Vietri M, Medina M. Comparación entre técnicas inmunológicas y moleculares para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. [*Comparison between immunological and molecular techniques for the diagnosis of Chagas disease*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(5): 277-282.

Resumen:

Introducción: La enfermedad de Chagas es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Esta enfermedad comprende una fase aguda y una crónica. El diagnóstico presenta limitaciones en las técnicas parasitarias y en las inmunológicas. Las técnicas moleculares son una alternativa, pero deben ser evaluadas y contrastadas. El objetivo de este trabajo fue comparar la eficacia de las técnicas inmunológicas con la de las moleculares en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en las diferentes fases.

Métodos: Se utilizaron las pruebas inmunológicas ELISA, HAI e IFI, y como ensayos moleculares las PCR para la ampliación de ADN del minicírculo del cinetoplasto y ADN satélite de *T. cruzi*. Se evaluaron 39 muestras de sangre de pacientes en fase aguda y 42 muestras de pacientes en fase crónica de la enfermedad. Además se analizaron 20 muestras de individuos sanos y 10 de pacientes con otras enfermedades.

Resultados: Con las técnicas inmunológicas resultaron positivas el 69% de las muestras de pacientes en fase aguda, mientras que en la fase crónica resultaron positivas el 95,2%. Con las pruebas moleculares resultaron positivas el 79,5% de las muestras de pacientes en fase aguda, mientras que con las muestras de pacientes en fase crónica resultaron positivas el 23,8%. Ninguna de las muestras de los individuos sanos resultó positiva por ninguna técnica, mientras que en las pruebas inmunológicas 2 muestras de pacientes con otras enfermedades resultaron positivas.

Conclusión: La eficacia diagnóstica de las técnicas moleculares es elevada en la fase aguda, mientras que en la fase crónica son más eficaces los ensayos inmunológicos.

Sindic CJM. Neuropatías infecciosas. [*Infectious neuropathies*]. Curr Opin Neurol 2013; 26(5): 510-515. [Citado el 22 de agosto de 2013]. Disponible en Internet: <<http://journals.lww.com/co-neurology/pages/articleviewer.aspx?year=2013&issue=10000&article=00010&type=abstract>>. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328364c036

Resumen:

Objetivo: Las neuropatías infecciosas constituyen un grupo de neuropatías heterogéneas con múltiples causas. Todavía representan una importante carga a nivel mundial y algunas no tienen tratamiento.

Hallazgos recientes: La incidencia de la lepra ha disminuido un 50% durante los últimos años, pero las neuropatías relacionadas con la lepra todavía son causa de graves discapacidades. La lepra pura neurítica todavía es un desafío diagnóstico que puede requerir una biopsia neural o citología de aspiración neural. El tratamiento mismo puede conllevar a una "reacción de reversión" que causa más afectación al nervio. Las neuropatías relacionadas con el HCV pueden estar relacionadas o no con crioglobulinas. La ausencia de vasculitis, la forma más frecuente es una neuropatía periférica sensitiva comprometiéndose a las pequeñas fibras nerviosas, y la mejor forma de diagnosticarla son las técnicas de potenciales relacionados con el dolor. La neuropatía-HIV es la principal complicación neurológica de la infección HIV. Tanto la neuropatía inducida por HIV como la tóxica por antiretrovirales son clínicamente indistinguibles. La existencia de una polineuropatía crónica por *Borrelia burgdorferi* sigue siendo controvertida. Por último, una infección ganglioneurítica causada por varicela zoster produce herpes, que es la neuropatía infecciosa más frecuente en el mundo y puede causar complicaciones neurológicas.

Resumen: Los estudios más recientes han mejorado nuestro conocimiento y disponemos de instrumentos diagnósticos para las neuropatías infecciosas. El tratamiento para los nervios afectados no está todavía disponible y la prevención y el diagnóstico precoz son las principales prioridades del clínico.

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**
POR UN MUNDO SIN LEPROA años



| | |
|---|------------------------|
| ESPAÑA  | FRANQUEO EN DESTINO |
| | F. D. |

Fontilles
Apartado 112 FD
46080 Valencia



EL CASO DE BASHANTI

Tenía 12 años cuando una enfermera de nuestro proyecto de Sanawad que visitaba su aldea, en el distrito de Dhar, en Madhya Pradesh, descubrió su caso. Bashanti tenía ya las dos manos cerradas en garra, los vecinos querían expulsarla del poblado y había intentado suicidarse.

Tomó el tratamiento durante 12 meses y, después de 4 operaciones de cirugía reconstructiva y un año de rehabilitación, ha recuperado cierta movilidad y ha podido volver a la escuela.

En el futuro Bashanti podrá conseguir un trabajo para ganarse la vida.

Como Bashanti, miles de niños y niñas siguen sufriendo en India las consecuencias de la lepra. Fontilles trabaja para que recuperen su salud y tengan una oportunidad de futuro. Con tu ayuda podremos llegar a más personas. GRACIAS.



También puedes hacer tu donativo en www.fontilles.org

GRACIAS



nombre / apellidos / razón social _____

N.I.F _____ fecha de nacimiento _____ E-mail: _____

dirección _____ n° _____

población _____ código postal _____ teléfono _____

Solicito más información

Forma de pago:

Giro postal Cheque bancario a nombre de Fontilles

Transferencia bancaria a:
2100 2831 52 0200083136 / 0049 1827 80 2310381637
La Caixa Banco Santander

Domiciliación bancaria. Código cuenta cliente:
entidad sucursal DC n° de cuenta
[] []

fecha y firma:

Deseo colaborar con Fontilles:

15 € 35 € 60 €

Otra

al mes al trimestre

al semestre al año

donación única

Rellena este cupón y envíalo por fax o correo a FONTILLES. GRACIAS.
Pl. Tetuán nº 6, bajo. 46003 Valencia. Tel. 96 351 15 83, Fax: 96 351 11 87, E-mail: fontilles@fontilles.org, www.fontilles.org
Tu donativo deduce un 25% en la Declaración de Hacienda del I.R.P.F., para ello rogamos nos facilites el N.I.F.

Cuentas auditadas por FIDES Auditores. Transparencia y Buenas Prácticas auditadas por Fundación Lealtad. Miembro de la Federación Internacional de lucha contra la Lepra (ILEP) y de las Coordinadoras de ONGD Estatal y de la Comunidad Valenciana.

Cortar, doblar y pegar

Tus datos constan en un fichero automatizado de Fontilles. Los nuevos datos que nos facilites se incorporarán al mismo fichero para mantenerlo informado de nuestro trabajo. Puedes acceder a ellos, rectificarlos o cancelarlos dirigiendo un escrito a Fontilles.