

## SUMARIO

### EDITORIAL

87 Medicina del viajero. MONTSERRAT PÉREZ LÓPEZ.

### TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

- 89 Recidivas después de la quimioterapia en la lepra. R. GANAPATI, V. HALWAI, V. V. PAI, V. RATHOD y M. SHINDE.  
95 Gestión de proyectos de cooperación internacional en salud. MANUEL RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ y SANDRA PINZÓN PULIDO.  
123 Detección de mutaciones en los genes *folp1*, *rpoB* y *gyrA* de *M. leprae* por secuenciación directa PCR –una técnica rápida para el cribaje de resistencias farmacológicas en la lepra. BALARAMAN SEKAR, KAMALANATHAN ARUNAGIRI, BALAN NIRMAL KUMAR, SUJATHA NARAYANAN, KANDHASWAMI MENAKA y PUTHENPARAMBIL KURUVILLA OOMMEN.  
135 Informe de la sexta reunión del consorcio (iniciativa para técnicas diagnósticas y epidemiológicas para la lepra) IDEAL celebrada en Beijing, China, del 23-25 agosto del 2010. HAZEL M. DOCKRELL, ANNEMIEKE GELUK, PATRICK BRENNAN, PAUL R. SAUNDERSON, LINDA OSKAM, DIANA N. LOCKWOOD, WENG XIAOMAN y JAN HENDRIK RICHARDUS.

### NOTICIAS

- 141 Cursos Internacionales de Leprología 2011.  
143 Próximos congresos.

### NECROLÓGICAS

- 145 P. Luis Ruiz S.J.

### ACTUALIDAD DE LOS PROYECTOS DE COOPERACIÓN FONTILLES

- 147 La Asociación Fontilles visita Nicaragua y Honduras. JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA.

### FORMACIÓN CONTINUADA

- 149 Diagnóstico diferencial. MONTSERRAT PÉREZ LÓPEZ

### CARTAS AL EDITOR

- 159 Leporreacciones en pacientes frotis positivos y en tratamiento con combinaciones farmacológicas que contienen moxifloxacino. V. HALWAI, R. GANAPATI, V.V. PAI y V. RATHOD.  
165 Recidiva posterior al tratamiento con rifampicina y ofloxacino durante 28 días. V. HALWAI, R. GANAPATI, V. V. PAI y M. SHINDE.

### 169 RESÚMENES SELECCIONADOS

Vol. XXVIII Núm. 2 - 2011

revista de LEPROLOGÍA



Colaboran:





**ILEP**

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

234 Blythe Road  
London, W14 0HJ, UK

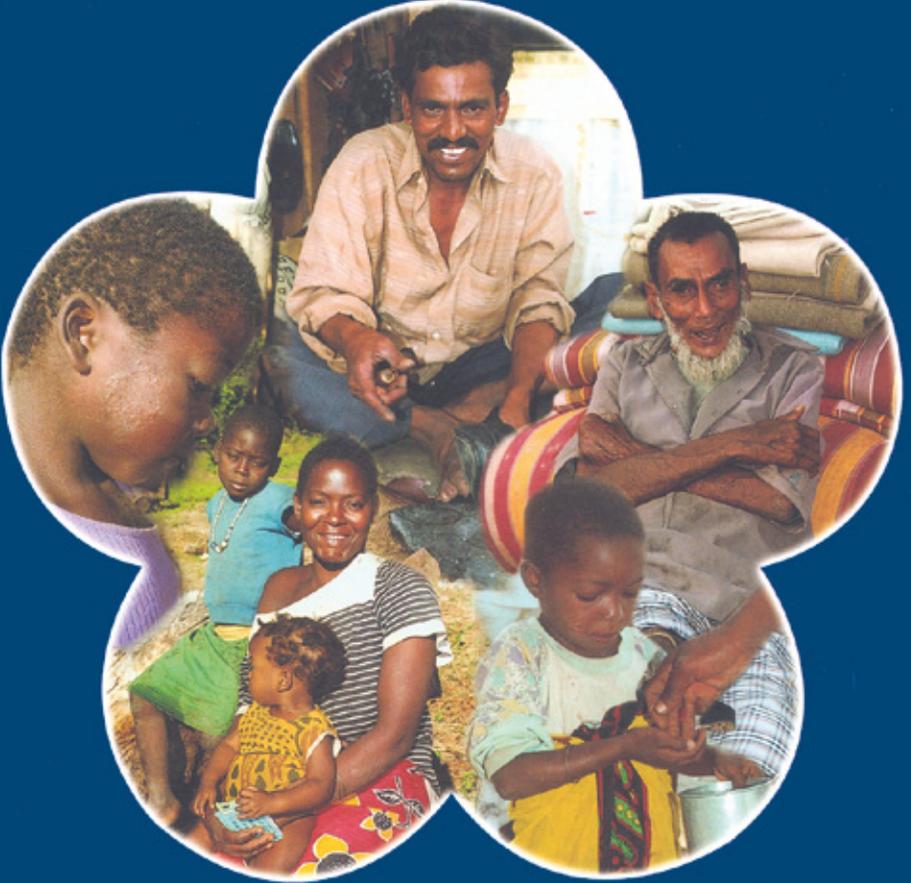
Tel: +44 (0)20 7602 6925  
Fax: +44 (0)20 7371 1621  
E-mail: [ilep@ilep.org.uk](mailto:ilep@ilep.org.uk)  
Web site: [www.ilep.org.uk](http://www.ilep.org.uk)



**3 AÑOS JUNTOS  
POR NEPAL**

Fontilles 100  
POR UN MUNDO SIN LEPROA años

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

**TRABAJANDO JUNTOS  
POR UN MUNDO SIN LEPROA**

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

Registered Charity No. 280676

# revista de **LEPROLOGÍA**

## **EDITORA**

Dra. Montserrat Pérez López

## **EDITORES ASOCIADOS**

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

Dr. Pedro Torres Muñoz

## **SECRETARIA**

Verónica Mas Oliver

## **COMITÉ EDITORIAL**

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

## **PUBLICACIÓN INCLUIDA EN**

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

### **IMPRIME**

Federico Domenech, S. A. Valencia

Depósito Legal: V. 420-1958

ISSN: 0367-2743

### **SECRETARÍA**

Biblioteca médica.

03791 Fontilles (Alicante)

España

biblioteca@fontilles.org

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

# PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

## NORMAS PARA LOS AUTORES

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

Los manuscritos remitidos deberán cumplir los siguientes requisitos:

- a) Ser originales y no haber sido publicados anteriormente en ninguna otra revista.
- b) Los textos se enviarán, preferiblemente, en soporte informático, bien por correo electrónico o en su defecto, se enviará un disquete, en formato Word, a doble espacio y con margen izquierdo de 2,5 cms. Pueden incluirse las fotografías y los gráficos que el autor crea pertinentes, aunque la dirección de la revista se reserva el derecho a introducir cualquier cambio en este aspecto.
- c) Estarán escritos en castellano y llevarán un resumen (si es posible también traducido al francés y al inglés para mejor difusión del trabajo en el extranjero) que tendrá una extensión mínima aproximada de 100 palabras y máxima de 200 palabras; éste debe ser un artículo en miniatura. A continuación del resumen se escribirán las palabras claves con objeto de que reflejen los contenidos esenciales del artículo. No superarán el número de 5, para ello se recomienda hacer uso de los términos recogidos en el Índice Médico Español y el MeSH<sup>®</sup> (*Medical Subject Headings*) del *Index Medicus*.
- d) El texto constará de las siguientes partes: Título. Autores. Nombres y apellidos de cada autor (es conveniente indicar: Servicio, Departamento o Centro en el que se hayan realizado). Resúmenes. Palabras Clave. Texto. Referencias bibliográficas, que sólo incluirá las referencias citadas en el texto y por orden de su aparición en el mismo, siguiendo los ***Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas*** (*Estilo Vancouver*) elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>); para los títulos abreviados de las revistas se recomienda el *Index Medicus-MEDLINE*<sup>®</sup>. Fotos con sus pies y orden en que se han de imprimir. Dirección postal del autor a quien debe dirigirse la correspondencia relativa al artículo.
- e) Los artículos se enviarán a la redacción de la Revista. Sanatorio San Francisco de Borja. 03791 FONTILLES (Alicante) España. Tel. +34 96 558 33 50 - Fax: +34 96 558 33 76. E-mail: **biblioteca@fontilles.org**
- 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.

### MEDICINA DEL VIAJERO

Nunca el hombre, ha tenido la capacidad de viajar y de desplazarse como en la actualidad. Los desplazamientos son rápidos, frecuentes y a lugares distantes. El turismo internacional ha experimentado una recuperación espectacular, alcanzando a 1.046 millones de turistas en el año 2010. En la actualidad, España es el segundo país receptor del mundo con más de 50 millones de llegadas de turistas en un año. Más de 14 millones de españoles viajan cada año al extranjero y cerca de 1 millón lo hace a zonas tropicales.

El turismo es uno de los mayores sectores de la economía mundial. Ello favorece a los países menos desarrollados como destinos receptores, pero esto entraña riesgos para su medioambiente y cultural. Por ello, la Organización Mundial del Turismo, ha elaborado un "Código ético mundial para el turismo" donde se insta a que este turismo contribuya al entendimiento y respeto mutuo entre los hombres y las sociedades, que contribuya al desarrollo personal y colectivo, represente un factor de desarrollo sostenible, de enriquecimiento del patrimonio cultural de la humanidad y que además, enmarque los derechos y obligaciones del turista y del sector.

Este movimiento de masas y de intercambio han potenciado la emergencia de ciertas enfermedades infecciosas en la última década: cólera en las costas peruanas (por aguas estancadas en cargueros procedentes del Golfo de Bengala), mosquitos como vectores de virus en las costas del sureste de EEUU (por neumáticos procedentes de Tailandia), casos de difteria desde la antigua Rusia, meningitis meningocócica procedente de Arabia Saudí, etc.

Hoy en día, ningún punto de la tierra dista de otro más de 36 horas de viaje, periodo de tiempo inferior al periodo de incubación de la mayoría de enfermedades infecciosas.

Según los expertos, se estima que cada mes y por cada 100.000 viajeros, el 50% tendrán algún problema de salud y unos 8.000 estarán lo suficientemente enfermos como para consultar al facultativo, 300 precisaran hospitalización, unos 50 tendrán que ser evacuados o repatriados y 1 de ellos fallecerá.

Las enfermedades cardiovasculares son las responsables del 45% de las muertes, en personas con edades entre los 50 y 69 años.

Los viajeros de corta estancia en los trópicos se verán afectados por: Diarreas (50-60%), fiebre (15-20%), dolencias dermatológicas (10-15%).

Los profesionales de la salud tienen, cada vez con mayor frecuencia, que afrontar problemas relacionados con los viajes: aconsejar antes de la partida y reconocer las diferentes patologías y como tratar al que regresa enfermo.

Se trata pues de una nueva especialidad interdisciplinaria que contempla la prevención y el tratamiento de los problemas de salud que pudiesen estar relacionados con algún viaje. Esta especialidad se ha visto impulsada por la *International Society of Travel Medicine* y desde esta editorial queremos subrayar su importancia para todos los que trabajamos en el campo de la medicina tropical.

DRA. MONTSERRAT PÉREZ LÓPEZ  
*Editora, Fontilles revista de Leprología*

### RECIDIVAS DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA EN LA LEPROA

R. Ganapati<sup>(a)</sup>, V. Halwai<sup>(b)</sup>, V. V. Pai<sup>(c)</sup>, V. Rathod<sup>(d)</sup> y M. Shinde<sup>(e)</sup>

#### INTRODUCCIÓN

A principios de los ochenta hubo un gran optimismo ante el hecho de que la introducción de la multiterapia OMS contribuyera a minimizar, e incluso eliminar, el problema de las recidivas en la lepra. El optimismo persistió cuando se redujo la MDT a 24 meses y posteriormente a 12, y no se recomendaba más vigilancia ni control pasados cinco años. Sin embargo, las recidivas continuaron.

Por falta de criterios y definiciones claras sobre las recidivas, algunos informes no fueron tenidos en cuenta. La reaparición de lesiones en la lepra paucibacilar (PB) después del alta del tratamiento (RFT) fueron consideradas recidivas. A modo de disminuir la toma de muestras para las baciloscopias de los programas de campo, se omitieron recidivas MB. Se informaba tarde o incluso pasaban desapercibidas.

De acuerdo con un informe de la OMS (2010)<sup>6</sup>, durante 2009 se reportaron 670 casos de recidivas. En total, el sureste de Asia incluyendo países endémicos como Indonesia, Nepal, Bangladesh entre otros, registró 793 casos.

Un informe de Karnataka, India (Poojabylaiah M. *et al.*, 2008)<sup>5</sup> concluyó que “las recidivas después de la multiterapia recomendada por la OMS son bajas”. Fuera de los 163 pacientes que recibieron MB-MDT, un total de tres casos recidivaron a los 2, 4 y 11 años después de RFT.

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en Chengalpattu, Tamil Nadu, Ali MK *et al.*, 2005)<sup>1</sup> informaron que de 3248 pacientes de lepra que habían completado la MDT-OMS entre 1987-2003, el índice total de recidivas para la lepra MB y PB fue de 0.84 y 1.9% respectivamente, mientras que los índices de personas/año de seguimiento fueron de 0.86 y 1.92 por 1000 respectivamente. La mayoría de las recidivas se originaron durante los primeros tres años de haber completado el tratamiento. No se conoce el estado bacteriológico de los casos en el momento de identificar la recidiva.

<sup>(a)</sup> *Dr R Ganapati, Director Emeritus, Bombay Leprosy Project (BLP)*

<sup>(b)</sup> *Dr V.Halwai, Medical Officer, BLP*

<sup>(c)</sup> *Dr VV Pai, Director BLP*

<sup>(d)</sup> *Dr V Rathod, Medical Officer, BLP*

<sup>(e)</sup> *M. Shinde, Paramedical Worker, BLP*

*Correspondencia a: E-mail: rganapati@gmail.com/ bombayleprosy@gmail.com*

Desikan KV *et al.* (2008),<sup>2</sup> en un estudio con un seguimiento de entre 8 a 10 años de 660 pacientes muy bacilíferos tratados con MDT-OMS en Orissa, India, observaron que “con una MDT supervisada y la toma regular del tratamiento, el índice de recidivas es muy bajo”.

En Brasil, Maria Cunha (2008)<sup>4</sup> observó 4 recidivas de entre 128 pacientes con MDT durante 12 meses y 3 en los que recibieron MDT durante 24 meses, a los 8 años después de RFT. No se indica si las baciloscopias positivas constituyeron un factor de confirmación de la recidiva.

Las recidivas después de haber completado cualquier pauta farmacológica se explican en la Tabla 1.

**Tabla 1**

Sr No	Inicio	Con recidiva
1	IB -ve	IB -ve
2	IB +ve	IB -ve
3	IB -ve	IB +ve
4	IB +ve	IB +ve

## ANÁLISIS DE LOS DATOS CLÍNICOS

Para evaluar las recidivas llevamos a cabo un estudio retrospectivo de los pacientes tratados en un centro de referencia del Bombay Leprosy Project.

A los pacientes se les habían administrado distintas pautas farmacológicas recomendadas, con un periodo de seguimiento supervisado de dos décadas. Solamente se consideraron las recidivas con baciloscopias positivas.

Independientemente del IB inicial, la administración de MDT o cualquier forma de terapia conlleva a una regresión bacteriológica y de sintomatología clínica.

Las lesiones reaparecen normalmente sobre IB negativos. Confirmar si son verdaderas recidivas no es sencillo, más si se tiene en cuenta que tiene que diferenciarse de las leprorreacciones de tipo 1.

La mayoría de pacientes después de la quimioterapia presenta una gradual regresión de las lesiones cutáneas que permanecen negativas durante mucho tiempo. Durante el seguimiento, si el IB se positiviza se puede diagnosticar como recidiva. En este estudio sólo se han considerado estos casos.

La Tabla 2 presenta los datos de 50 pacientes formando distintos grupos, que han recibido diferentes pautas de tratamiento. Se calculó el promedio de tiempo entre la presentación de la recidiva y el RFT en cada grupo. Se han detectado recidivas desde 6 años después de RFT (ROM-1) hasta 27 años (DDS monoterapia).

Como nuestra muestra procede de un centro de referencia, el número total de pacientes que recidivaron durante un periodo fijo (denominador) no se conoce. Además, la población no está definida.

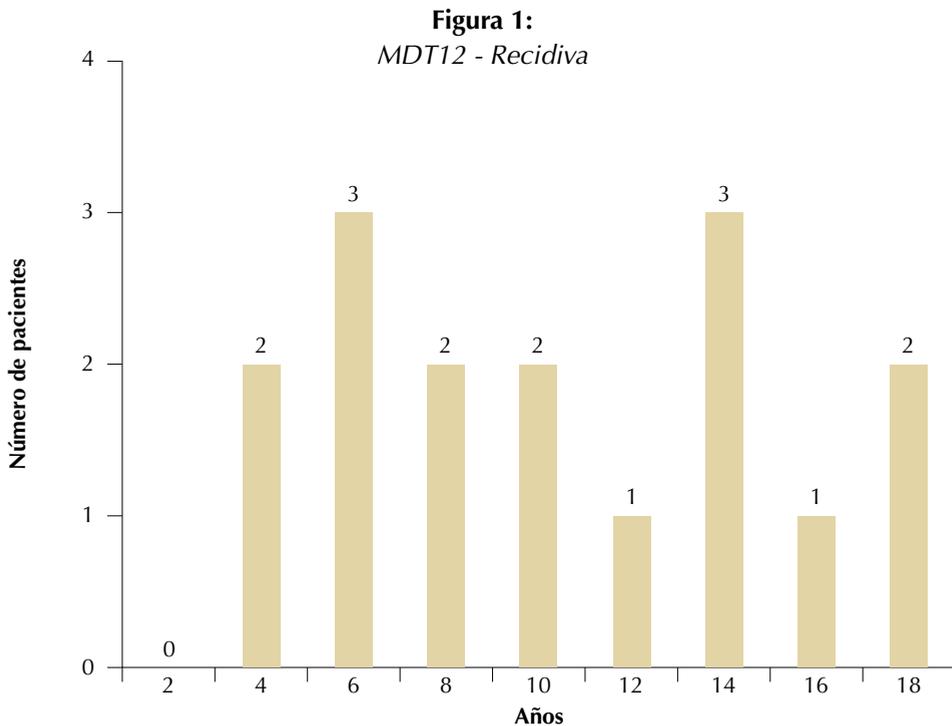
**Tabla 2**

Régimen de tratamiento	Nº de pacientes con recidivas	Duración promedio después de RFT (Años)
MDT > 24 (hasta que IB se vuelve -ve)	3	14.5
MDT - 24	7	13.5
MDT - 12	16	9.5
MDT 6 (U MDT)	2	8.5
PB MDT (OMS)	2	8.5
DDS Monoterapia	4	23
RO 28 (28 días)	3	9.5
ROM 1 (Dosis única)	5	6.0
ROM 3 (3 - dosis intervalo mensual)	4	8.5
ROM 6 (6 - dosis intervalo mensual)	5	8.5
<b>Total</b>	<b>51</b>	

Nota: R - Rifampicina, O - Ofloxacino, M - Minociclina, U - Uniforme

#### RECIDIVAS DESPUÉS DE MDT-12

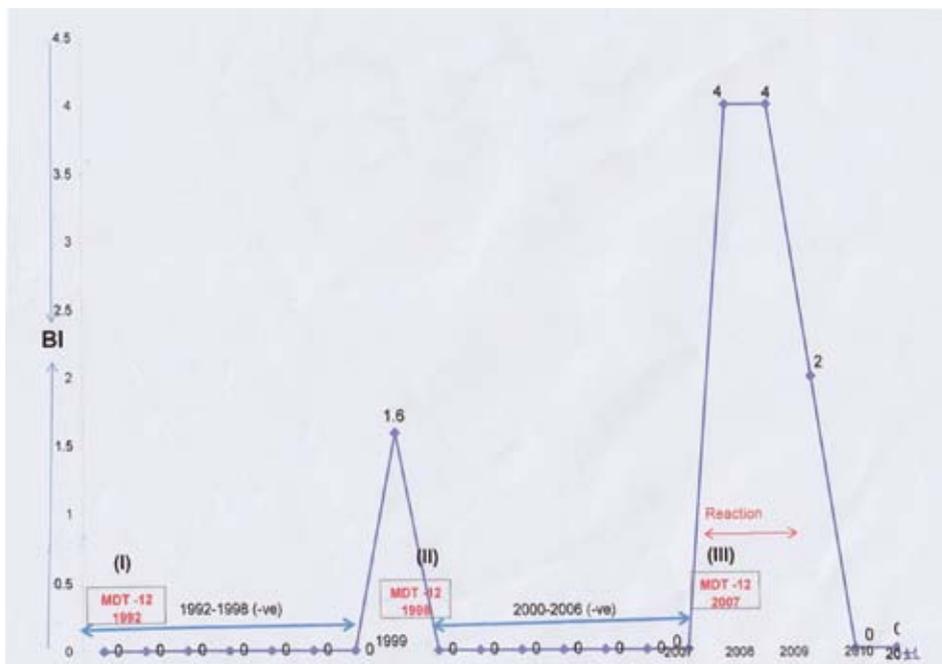
Para la lepra MB, la MDT OMS de 12 meses está universalmente aceptada. La Figura 1 presenta las recidivas después de RFT en este grupo particular.



Se han detectado recidivas en el grupo MDT-12 entre 4 y 18 años de seguimiento.

A continuación, presentamos un caso interesante que recidivó dos veces entre 1992 a 2011, periodo en que recibió 3 tratamientos completos de MDT-12.

**Figura 2:**  
*Recidiva a los 12 meses después de MB MDT*  
*A.S.J. varón de 30 años*



La respuesta a la repetición de la MDT-12 indica que la resistencia a los medicamentos administrados no fue el motivo de la recidiva.

También hemos publicado el caso de un paciente que recidivó dos veces en un periodo de 20 años habiendo recibido rifampicina-ofloxacino durante 28 días.

## OBSERVACIONES

El problema de las recidivas tiene gran importancia, sobre todo por la posibilidad del riesgo de transmisión de la enfermedad desde el multibacilar recidivante antes de que sea detectado y tratado. Este fenómeno asume una especial dimensión en las áreas urbanas con elevada densidad de población, donde no se puede concretar ni localizar la fuente de transmisión.

Si el resultado de este estudio representa la situación general del país, el tema puede ser preocupante. Hay que admitir que se desconoce el número de pacientes totales de donde ha salido este grupo de recidivas y por tanto, no podemos sacar conclusiones epidemiológicas.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la ayuda facilitada por el Sr. DV Raja, personal paramédico, R Gupta y S Kulkarni, asistentes informáticos.

## REFERENCIAS

1. Ali MK, Thorat DM, Subramanian M, 2005 et al. *A study on trend of relapse in leprosy and factors influencing relapse. Indian J Lepr* 57:149-58.
2. Desikan KV, Sundaresh P, Tulasidas I, and Ranganatha Rao PV (2008), *An 8-12 year follow-up of highly bacillated Indian leprosy patients treated with WHO Multi-Drug therapy*, *Lepr. Rev*, 79, 303-310.
3. Halwai V, Ganapati R, Pai VV and Shinde M (2011), *Relapse after Treatment with Refampicin and Ofoxacin for 28 Days – Case Report of MB Patient relapsing Twice over 20 Years*, Under Publication, revisita de Leprolagia.
4. Maria Cunha (2008), Report if the Ninth Meeting of the WHO Technical Advisory Group on leprosy Control (Cairo,Egypt. 6-7 March 2008) 11-12.
5. Poojabylaiah M, Marne BR, Varkkodan R, Bala N, Dandakeri S, and Martis J (2008), *Relapses in multibacillary leprosy patients after Multidrug therapy* , *Lepr. Rev*, 79, 320-324.
6. WHO, Weekly Epidemiological Record, (2010) Global, Leprosy Situation, 85: 337-348.

**APÉNDICE**

**Ejemplos de recidivas después de diferentes pautas de tratamiento**

**RO-28**



**MDT-20  
dosis**



**MDT-6**



**MDT-24**



**RO-28**



**MDT-12**



# GESTIÓN DE PROYECTOS DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN SALUD

Manuel Rodríguez Rodríguez<sup>(a)</sup>, Sandra Pinzón Pulido<sup>(b)</sup>

## RESUMEN

La salud es hoy una prioridad en la agenda mundial debido a su probada relación con el desarrollo. El compromiso mundial alrededor de la salud se ha hecho explícito a través de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), los cuales exigen respuestas internacionales coordinadas. En esta última década, este pacto global ha generado una cantidad sin precedentes de compromisos y alianzas, reafirmados en sucesivas reuniones y conferencias. A pesar de ello, los logros alcanzados aún no son suficientes.

Una respuesta eficaz a los ODM estaría fundamentada en los determinantes sociales de la salud. Estos factores explican la mayor parte de las diferencias injustas y evitables observadas en y entre los países, en lo que respecta a la situación sanitaria. Sobre esta base y con el objetivo de disminuir o eliminar las desigualdades es que se desarrollan los proyectos de cooperación internacional en salud.

Los actores, enfoques e instrumentos de la cooperación internacional han evolucionado a lo largo de sus más de 60 años de historia. Actualmente los principios de Apropiación, Armonización, Alineación, Resultados y Mutua Responsabilidad son los que orientan la nueva cooperación internacional. En este marco, y para el desarrollo eficiente de los proyectos, se ha consolidado la utilización del Enfoque de Marco Lógico como una herramienta que facilita el proceso de conceptualización, diseño, ejecución y evaluación de proyectos. Esta metodología enfatiza la orientación por objetivos y la orientación hacia los grupos beneficiarios, y facilita la participación y la comunicación entre los actores involucrados.

## SUMMARY

Currently, health is a priority item on the global agenda because of its proven link to development. The world's commitment to issues revolving around health has been made explicit through the Millennium Development Goals (MDG), goals which can only be attained through coordinated international efforts. Over the last decade, this global pact has generated an unprecedented number of commitments and alliances that have been reaffirmed in successive meetings and conferences. Nonetheless, and despite such efforts, the gains attained are still insufficient.

<sup>(a)</sup> *Médico de Familia. Centro de Salud El Porvenir. Distrito Sanitario de Sevilla.*

<sup>(b)</sup> *Profesora. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.*

*Correspondencia a: Sandra Pinzón Pulido. Escuela Andaluza de Salud Pública. Cuesta del Observatorio, 4. 18080 Granada (España). E-mail: sandra.pinzon.easp@juntadeandalucia.es*

A more effective approach to meeting the MDGs would be one based on the social determinants of health. Such factors can explain a large share of the unjust and avoidable differences in the health situation that can be observed within and among countries. International cooperation projects based on this approach seek to diminish or eliminate these inequalities.

Over the course of more than 60 years of history, the stakeholders involved in international cooperation activities, as well as the approaches and tools used, have evolved. Currently, activities in the “new” international cooperation are guided by the principles of Ownership, Harmonisation, Alignment, Results and Mutual Accountability. In this context, and to ensure efficient project development, the Logical Framework Approach has been consolidated as a tool to facilitate the process of conceptualization, design, execution and project evaluation. This method emphasizes goal-oriented activities, placing the focus on beneficiary groups, and facilitates participation and communication among the diverse actors involved.

## GLOBALIZACIÓN Y SALUD GLOBAL

La salud mundial es un amplio dominio plurisectorial que vincula no sólo las principales áreas de las políticas de desarrollo, la acción humanitaria y la investigación, sino también el comercio y la política exterior. Hoy en día, la salud es prioritaria en la agenda mundial como consecuencia de las abundantes pruebas científicas sobre sus vínculos con el desarrollo. El fuerte compromiso mundial para alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) ha demostrado que la salud es una cuestión mundial que afecta a todos los sectores de la economía y las políticas, exigiendo respuestas internacionales coordinadas. Y es en este marco en el que se llevan a cabo los proyectos de cooperación internacional en salud. Por ello, antes de entrar en detalle sobre la gestión de este tipo de proyectos, es importante establecer algunos conceptos básicos sobre globalización, salud global y cooperación internacional.

### **Globalización**

La globalización incluye aquellos procesos que contribuyen a intensificar la interacción humana en un amplio rango de esferas (económica, política, social, ideológica, ambiental y cultural), a través de las fronteras espacial, temporal y cognitiva que han separado a individuos y sociedades.

La globalización en general es vista por sus críticos como una fuerza de opresión, explotación e injusticia que ha puesto en marcha el capitalismo internacional y que ha generado, entre otras, el terrorismo como respuesta. Sin embargo, muchos expertos sugieren que la integración económica es una fuerza benefactora y que la globalización es la única alternativa factible a la pobreza en el mundo.

El mejor argumento en defensa de la globalización es el liberal, que plantea que si las personas deciden comerciar por sobre las fronteras, y su elección es libre, el comercio transfronterizo es una buena opción. Sin embargo, es necesario reconocer

que los mercados tienen límites, por ejemplo en la oferta de bienes públicos, y que se debe apoyar una amplia gama de intervenciones gubernamentales que puedan asegurar la justicia social.

El comercio no es la única fuerza que condiciona el desarrollo. Integración económica y progreso tecnológico, son otras de las fuerzas que han determinado tradicionalmente las desigualdades en el mundo. Sin embargo, numerosos estudios afirman que el crecimiento de las naciones menos desarrolladas puede mejorar mediante la apertura de mercados internacionales a sus exportaciones de bienes agrícolas y productos textiles; el aumento del gasto en ayuda externa por parte de los países desarrollados; la protección del medioambiente mediante subvenciones y medidas fiscales, y un buen gobierno.

## **Salud global**

En este contexto, la globalización de la salud se entiende como una cuestión mundial alrededor de un bien esencial, indivisible, objetivo social deseable, centrado en valores humanos, enfrentado a la inequidad y apoyado en una conciencia ambientalista y sanitaria de tipo planetario.

La salud está condicionada por muchos factores en el contexto global: la violencia; el crecimiento económico; el desarrollo capitalista; el comercio y la industria; la contaminación atmosférica y el cambio climático; el aumento de la interdependencia entre países y la pérdida de poder de los Estados para actuar sobre los determinantes fundamentales de la salud; la mayor influencia de los factores temporales y espaciales asociados a las nuevas tecnologías de comunicación e información; la presencia de nuevos actores y nuevas alianzas, entre otros.

El aumento de las desigualdades entre países y dentro de cada país, condiciona a su vez el acceso a la salud y a la asistencia sanitaria. El impacto negativo de la globalización sobre la salud de la población está demostrado en los países de economías en transición. Cuando la ciudadanía deja de estar protegida por un sistema de salud centralizado, que proporciona acceso universal gratuito a los servicios para todos, grandes segmentos de población durante los períodos de transición, se ven excluidos incluso de los servicios más básicos.

Parece que sólo los países donde las instituciones reguladoras son fuertes, los mercados domésticos son competitivos, el acceso a los servicios de salud pública es universal, la seguridad social está bien estructurada y las desigualdades en los ingresos son mínimas, se puede decir que tienen la oportunidad de disfrutar de los beneficios de la globalización.

La globalización de la salud implica la inclusión en el proceso de todos los actores y aliados, públicos y privados, gobierno, organizaciones no gubernamentales y ciudadanía, partiendo desde el nivel local. En este proceso, es necesario enfatizar el enfoque de determinantes sociales de la salud, e introducir medidas científico-sociales acompañadas de desarrollo cultural, que busquen un nuevo equilibrio del poder y propicien la democracia universal y la ciudadanía concebida en los derechos humanos, la solidaridad y la equidad.

La idea de globalización de la salud se ha ido consolidando a través de declaraciones mundiales como la de Salud para Todos de la OMS en 1995, la Declaración de Yakarta en 1997; el Manifiesto de los Pueblos para la Salud en 2000 o, en el mismo año, la Declaración del Milenio.

## OBJETIVOS DE DESARROLLO DEL MILENIO

La agenda de la salud pública global actualmente gira en torno a los Objetivos de Desarrollo del Milenio. Su objetivo es la mejora de la salud y de la equidad en salud mediante intervenciones coste-efectivas y factibles en las poblaciones seleccionadas como grupos de riesgo. Tres de los ocho ODM, ocho de los objetivos específicos y 18 de los 48 indicadores están directamente relacionados con la salud. La aprobación de la Declaración del Milenio en el año 2000 por parte de 189 Estados Miembros de las Naciones Unidas, de los cuales 147 estuvieron representados por sus Jefes de Estado, fue un hito decisivo para la cooperación mundial en el siglo XXI. En la Declaración se recogieron objetivos de desarrollo internacional convenidos previamente y se adoptó una serie de objetivos de desarrollo concretos y cuantificables conocidos como Objetivos de Desarrollo del Milenio. Con el impulso dado en la Declaración, los gobernantes de los países desarrollados y en desarrollo se comprometieron a alcanzar esas metas interrelacionadas para el año 2015.

Los Objetivos de Desarrollo del Milenio son la expresión más visible de las metas de desarrollo convenidas internacionalmente vinculadas con el programa de desarrollo de las Naciones Unidas. Representan la culminación de muchas de las importantes reuniones organizadas por las Naciones Unidas durante la década anterior, entre ellas las dedicadas al desarrollo sostenible, la educación, la infancia, la alimentación, la mujer, la población y el desarrollo social. Son las metas cuantitativas y con plazos definidos que el mundo se ha fijado para eliminar la pobreza extrema, el hambre y las enfermedades, y para promover la igualdad entre los géneros, la educación y la sostenibilidad ambiental. Son también una expresión de los derechos humanos básicos, como los derechos a la salud, la educación y la vivienda. El octavo Objetivo, que contempla el establecimiento de una alianza mundial para el desarrollo, incluye compromisos en materia de asistencia para el desarrollo, alivio de la deuda, comercio y acceso a tecnologías.

Durante los últimos 10 años, la Declaración del Milenio y los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) han generado una cantidad sin precedentes de compromisos y alianzas que fueron reafirmados en sucesivas reuniones y conferencias en la cumbre, entre ellas la Conferencia Internacional de 2002 sobre la Financiación para el Desarrollo, que tuvo lugar en Monterrey (México), la Cumbre Mundial de 2002 sobre el Desarrollo Sostenible, de Johannesburgo (Sudáfrica), y la Cumbre Mundial de 2005 de Nueva York. Durante ese mismo período, el público y los gobiernos también han debido hacer frente a desafíos nuevos no previstos. Algunos han afectado sólo a determinados países o regiones, pero otros han tenido alcance mundial, como la crisis alimentaria y la crisis económica de los últimos tres años.

Los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) proporcionan un marco histórico para concentrar nuestros esfuerzos y rendir cuentas. Pero, ¿qué ha pasado con esos compromisos?

## **ODM 1. Erradicar la pobreza extrema y el hambre**

A pesar de los progresos hechos previamente el número de personas que padecen hambre ha aumentado desde 1995 y la proporción que ellas representan de la población mundial también ha aumentado desde 2004-2006. Todavía hay más de 1.000 millones de personas que pasan hambre y más de 2.000 millones que sufren carencias de micronutrientes; 129 millones de niños tienen un peso inferior al normal y 195 millones de niños de menos de 5 años tienen un crecimiento retrasado.

A nivel mundial, el número de personas que padecen hambre aumentó de 842 millones en 1990-1992 a 873 millones en 2004-2006 y a 1.020 millones en 2009, nivel que nunca se había alcanzado antes. Ello ha sido en su mayor parte consecuencia de un menor acceso a los alimentos resultante de su precio elevado y de las crisis financiera y económica mundiales que han reducido los ingresos y agravado el desempleo.

El aumento del hambre en el mundo ha afectado la confianza en las estimaciones que indican que la pobreza mundial disminuye dado que la pobreza extrema debe medirse de acuerdo con los niveles de ingresos o de gastos considerados necesarios para evitar el hambre. De los 117 países para los que se dispone de datos, 63 están ahora en condiciones de alcanzar la meta relativa al peso inferior al normal de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, en comparación con 46 países en 2006. La mayor parte de los 20 países en los que no ha habido ningún progreso visible pertenecen al África subsahariana.

## **ODM 2. Lograr la enseñanza primaria universal**

Se han registrado progresos notables en el logro de la enseñanza primaria universal en los países en desarrollo desde el año 2000 y muchos países han superado el umbral de matriculación del 90%. La matriculación en la escuela primaria ha aumentado con más rapidez en el África subsahariana, donde pasó del 58% en 2000 al 74% en 2007.

Sin embargo, el incremento rápido de la matrícula puede ejercer presión sobre la capacidad que las escuelas y el personal docente tienen para impartir enseñanza de buena calidad. Alrededor de 126 millones de niños todavía tienen trabajos peligrosos y más de 72 millones de niños en edad de asistir a la escuela primaria en todo el mundo, alrededor de la mitad de ellos en el África subsahariana, siguen sin estar escolarizados. Además, las tasas de deserción escolar continúan siendo altas en muchos países, lo que significa que conseguir tasas de terminación de los estudios primarios del 100% es aún un problema difícil.

Las desigualdades siguen siendo obstáculos importantes para hacer realidad la enseñanza primaria universal. En muchos países en desarrollo, los niños de los

hogares pertenecientes al 20% más pobre de la distribución de hogares representan más del 40% de todos los niños que no asisten a la escuela. La enseñanza primaria universal es una realidad entre los niños del 20% más rico de los hogares en la mayoría de los países en desarrollo, pero en el quintil más pobre la situación dista mucho de ser así. Las disparidades basadas en los ingresos se combinan con otras desigualdades más amplias: los niños de las zonas rurales, los barrios marginales y las zonas afectadas por conflictos o que acaban de salir de ellos, los niños con discapacidades y otros niños desfavorecidos hacen frente a obstáculos considerables en el acceso a educación de buena calidad.

### **ODM 3. Promover la igualdad de género y el empoderamiento de la mujer**

La eliminación de la desigualdad entre los géneros sigue siendo en casi todas partes uno de los objetivos más difíciles de alcanzar, lo cual repercute en otras muchas cuestiones. La causa básica de las desventajas y la opresión por razones de género reside en las actitudes y normas de las sociedades y en sus estructuras de poder, como ya se señaló en la Plataforma de Acción de Beijing.

La proporción de los escaños de los parlamentos nacionales ocupados por mujeres ha aumentado sólo levemente y el promedio era de 18% en enero de 2009. Si bien esta proporción está aún lejos del objetivo del 30% contemplado en la Plataforma de Acción de Beijing, de todos modos representa un aumento respecto del 11% registrado 10 años antes, lo cual es un incremento sustancialmente mayor que el del 1% del período 1975-1995. De cualquier forma, al ritmo actual, se necesitarán 40 años más para que los países en desarrollo alcancen un nivel de entre el 40% y el 60% de los escaños de los parlamentos ocupados por mujeres.

La diferencia entre los géneros en la matriculación en las escuelas primarias se ha reducido durante el último decenio, pero con lentitud. En 2007, en los países en desarrollo más de 95 niñas en edad de asistir a la escuela primaria iban a la escuela por cada 100 niños, en comparación con 91 en 1999. El progreso en la enseñanza secundaria ha sido menor y en algunas regiones la diferencia se está incrementando. En el África subsahariana, el porcentaje de matriculación de las niñas en comparación con los niños en escuelas secundarias cayó del 82% en 1999 a 79% en 2007. Sólo 53 de los 171 países para los que se dispone de datos habían alcanzado la igualdad entre los géneros tanto en la enseñanza primaria como en la secundaria, 14 más que en 1999.

Aunque la participación de las mujeres en la fuerza de trabajo ha aumentado, todavía hay diferencias importantes entre los géneros en la tasa de participación, los niveles de empleo y las remuneraciones. El empleo remunerado para la mujer ha aumentado lentamente y las mujeres siguen haciendo la proporción mayor del trabajo no remunerado. Cerca de dos terceras partes de todas las mujeres empleadas en los países en desarrollo trabajan en negocios familiares o por cuenta propia, por lo común en empleos extremadamente vulnerables, sin seguridad en el trabajo y sin beneficios. La proporción de los empleos no agrícolas remunerados correspondiente a las mujeres ha aumentado durante el último decenio, pero solamente en

medida marginal, y por lo general las mujeres no han conseguido trabajo decente. En el Oriente Medio, el África septentrional y el Asia meridional, por ejemplo, la participación de la mujer en el empleo total es inferior al 30%

La violencia contra la mujer sigue siendo en todas partes una vergüenza para la humanidad. Aunque se han emprendido más iniciativas para combatirla, esas actividades a menudo no tienen suficiente alcance, no son sistemáticas ni sostenidas y no están bien coordinadas.

#### **ODM 4. Reducir la mortalidad de los niños y las niñas menores de 5 años**

Desde 1990, la tasa de mortalidad de niños menores de cinco años en los países en desarrollo disminuyó un 28% (de 100 muertes por cada 1000 niños nacidos vivos, a 72 en 2008). Globalmente, la cantidad total de muertes de niños menores de 5 años disminuyó de 12,5 millones en 1990, a 8,8 millones en 2008. Esto significa que en 2008 murieron 10.000 niños menos por día que en 1990. Un signo alentador es la aceleración del progreso alcanzado después del año 2000: la tasa promedio anual de declinación aumentó al 2,3% en el período comprendido entre 2000 y 2008, la cual había sido de 1,4% en los años noventa. Los principales avances se produjeron en el Norte de África, Asia Oriental, Asia Occidental, América Latina y el Caribe, y en los países de la Comunidad de Estados Independientes. Pero lo más sorprendente es el progreso logrado en algunos de los países más pobres del mundo.

En contra de todo lo esperado, Bangladesh, Bolivia, Eritrea, República Democrática Popular Lao, Malawi, Mongolia y Nepal han reducido su tasa de mortalidad en menores de 5 años en un 4,5% anual o más. Desde 1990, Etiopía, Malawi, Mozambique y Níger han experimentado reducciones absolutas de más de 100 por 1000 niños nacidos vivos.

A pesar de estos logros y del hecho de que la mayoría de las causas de muerte en niños son prevenibles o tratables, muchos países todavía tienen niveles inaceptablemente altos de mortalidad infantil y han hecho poco o ningún progreso en los últimos años. Más aún, entre los 67 países con altas tasas de mortalidad infantil (definida como 40 o más muertes por cada 1000 niños nacidos vivos), sólo 10 están en vías de satisfacer la meta de ODM respecto a la supervivencia de niños.

Las tasas de mortalidad infantil más altas continúan encontrándose en África subsahariana. En 2008, uno de cada siete niños de esa zona del mundo murió antes de los cinco años de edad. Los niveles más altos se registraron en el oeste y el centro de África, donde uno de cada seis niños murió antes de cumplir cinco años (169 muertes por cada 1000 niños nacidos vivos). En 2008, los 34 países con tasas de mortalidad (para niños menores de 5 años) superiores a 100 por cada 1000 niños nacidos vivos, pertenecían a África subsahariana, salvo Afganistán.

Si bien desde 1990 la mortalidad de los menores de 5 años en África subsahariana ha disminuido un 22%, la tasa de mejora es insuficiente para satisfacer la meta propuesta. Además, los altos niveles de fertilidad, combinados con un aún más alto porcentaje de muertes de niños menores de 5 años, ha resultado en un incremento en la cantidad absoluta de niños que han muerto, pues pasó de 4,0 millones

en 1990 a 4,4 millones en 2008. En 2008, en África subsahariana se registraron la mitad de las 8,8 millones muertes de niños menores de cinco años ocurridas en todo el mundo.

La mortalidad de los menores de cinco años continuó siendo muy alta en el Sur de Asia, donde en 2008 aproximadamente uno de cada 14 niños murió antes de los cinco años. En esa zona el progreso es demasiado lento para satisfacer la meta planteada para 2015.

### **ODM 5. Mejorar la salud materna**

Los partos con asistencia de personal sanitario especializado en las regiones en desarrollo han aumentado desde 1990, del 53% registrado ese año al 61% en 2007, pero ha sido poco el progreso observado en la disminución del número de muertes entre las madres; la mortalidad materna disminuyó sólo marginalmente, de 480 muertes por cada 100.000 nacidos vivos en 1990 a 450 en 2005. A este paso, la meta de 120 muertes por cada 100.000 nacidos vivos no se alcanzará para el año 2015. Es indispensable que, como parte de inversiones más amplias en programas de salud pública, se destinen recursos financieros adecuados a los servicios de salud para las madres, destinados especialmente a asegurar que las mujeres no corran riesgo durante el parto.

La frecuencia de los embarazos entre las adolescentes ha disminuido sobre todo en los países en que originalmente era relativamente baja, pero en muchos ha persistido una fecundidad alta entre las adolescentes. La tasa de natalidad para las adolescentes es más alta en el África subsahariana que en cualquier otra región: la tasa de 123 nacimientos por cada 1.000 adolescentes era a casi el doble de la tasa para América Latina y el Caribe, que es la región que ocupa el segundo lugar.

Los abortos peligrosos siguieron siendo causa de una de cada ocho muertes de madres registradas en 2005, a pesar de que el uso de anticonceptivos aumentó entre las mujeres casadas y las que vivían en uniones. De todos modos, el 11% de las mujeres de los países en desarrollo (el 24% en el África subsahariana) que quieren demorar o detener la procreación no usan anticonceptivos.

### **ODM 6. Combatir del VIH/sida, el paludismo y otras enfermedades**

El número de personas que viven en países de ingresos bajos y medios que reciben tratamiento antirretroviral contra el VIH aumentó 10 veces en cinco años (2003-2008) ha habido progresos significativos en la disminución de las muertes por sarampión y en el número de intervenciones para combatir la tuberculosis y la malaria. En la actualidad, más de 500 millones de personas reciben todos los años tratamiento para una o más enfermedades tropicales desatendidas.

De todos modos, de acuerdo con las tendencias actuales, es probable que muchos países no alcancen las metas de salud de los Objetivos de Desarrollo del Milenio para el año 2015. La tasa de mortalidad infantil en los países en desarrollo disminuyó de 99 muertes por cada 1.000 nacidos vivos en 1990 a 72 en 2008. Esta

disminución es muy inferior a la meta de una reducción de dos tercios (es decir a 33 muertes por cada 1.000 nacidos vivos). Además, la mejora lograda ha sido distinta para distintos países y para distintas zonas en un mismo país. Corresponde subrayar que no ha habido progresos en la disminución del número de muertes durante el primer mes después del nacimiento (el período neonatal). A nivel mundial, el 36% de las muertes de niños menos de 5 años se producen durante ese período.

El número de infecciones nuevas por VIH fue de 2,7 millones en 2008, lo que representa una disminución del 30% respecto del nivel máximo de 3,5 millones registrado en 1996. Además, la proporción de personas que recibieron tratamiento antirretroviral se incrementó de menos del 5% del número de personas que lo necesitaban a comienzos del decenio al 42% en 2008 y el número de mujeres que recibieron tratamiento para prevenir la transmisión materno-infantil del VIH se triplicó, del 15% en 2005 al 45% en 2008.

Sin embargo, este progreso no ha bastado para revertir la trayectoria de la epidemia porque las medidas de prevención y tratamiento a menudo son de alcance insuficiente: por cada dos personas que empiezan un tratamiento antirretroviral, hay cinco nuevas infecciones por VIH. No se ha asignado suficiente prioridad a la prevención. Además, en 2008, solo el 21% de las mujeres embarazadas recibieron servicios de análisis y de asesoramiento sobre el VIH, y únicamente una tercera parte de aquellas que fueron consideradas VIH positivas cuando recibieron atención prenatal fueron después consideradas elegibles para recibir tratamiento antirretroviral para su propia protección. No se evalúa en forma periódica las necesidades de servicios de planificación familiar voluntaria de las personas que viven con el VIH y su posibilidad de acceder a los servicios. Estos problemas son más acuciantes en el África subsahariana, donde la prevalencia del VIH, es de lejos, la más alta.

En otras regiones, la epidemia del VIH afecta fundamentalmente a los grupos claves más expuestos a riesgos, entre ellos los usuarios de drogas inyectables, los trabajadores sexuales y los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres.

## **ODM 7. Garantizar la sostenibilidad del medio ambiente**

Ha habido algún progreso hacia la meta de reducir a la mitad la proporción de personas sin acceso a agua potable, pero la proporción de personas sin mejores servicios de saneamiento disminuyó solamente 8 puntos porcentuales entre 1990 y 2006. La meta de mejorar la vida de por lo menos 100 millones de habitantes de los barrios marginales ha resultado ser mucho menos ambiciosa que la que se necesita para invertir la tendencia al aumento del número de personas que viven en ellos.

Con el Protocolo de Montreal relativo a las sustancias que agotan la capa de ozono se ha logrado eliminar en forma gradual la producción y el uso de más del 98% de todas las sustancias controladas que agotan la capa de ozono. Por el contrario, la velocidad del aumento de las emisiones de dióxido de carbono ha sido mucho mayor en el período 1995-2004 que en el período 1970-1994 y esta tendencia no se ha modificado. Aunque las tasas netas de deforestación han caído, todos los años se pierden unos 13 millones de hectáreas de bosques en el mundo, incluidas

6 millones de hectáreas de bosques primarios. Esta pérdida ha sido compensada por reforestación pero sólo en medida parcial. Como consecuencia, a nivel mundial, cada año desaparecen unos 7 millones de hectáreas de cubierta forestal.

No se ha conseguido la meta de reducir la pérdida de diversidad biológica para 2010. En los últimos informes presentados a la Conferencia de las Partes en el Convenio sobre Diversidad Biológica, muchos gobiernos reconocen que esa meta no se alcanzará a nivel nacional. La Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza ha señalado que hay cerca de 17.000 especies vegetales y animales en peligro de extinción. Todavía no se ha empezado a hacer frente con eficacia a amenazas importantes y a los factores que causan la pérdida de diversidad biológica, como el consumo excesivo, la pérdida de hábitat, las especies invasoras, la contaminación y el cambio climático.

### **ODM 8. Fomentar una alianza mundial para el desarrollo**

Durante la Cumbre de Gleneagles del Grupo de los Ocho (G-8) y la Cumbre Mundial de la ONU en 2005, los donantes se comprometieron a aumentar su ayuda, la cual corresponderá a un porcentaje del ingreso nacional bruto.

De acuerdo con las proyecciones del Ingreso Nacional Bruto futuro, estas cantidades, combinadas con otros compromisos asumidos, habrían elevado la APD total de 80 mil millones de dólares de EEUU en 2004 a 130 mil millones de dólares de EEUU en 2010 (a precios constantes de 2004). Sin embargo, la ralentización del crecimiento económico desde 2008 ha reducido el nivel de ingreso nacional bruto que se esperaba en los países desarrollados y el valor de los dólares comprometidos para el 2010 (a 126 mil millones a precios constantes de 2004).

Por si esto fuera poco, la crisis económica también ha ejercido una enorme presión en los presupuestos públicos de los países desarrollados. En consecuencia, algunos de los principales donantes han reducido lo prometido para 2010, aunque la mayoría de compromisos siguen en pie.

Según las propuestas de presupuesto para 2010, y conociendo las últimas cifras del ingreso nacional bruto, se estima que el nivel general de ADP para 2010 será de 108 mil millones de dólares de EEUU (en dólares constantes del 2004), lo cual representa 22 mil millones menos de lo que se esperaba recibir si no hubiese habido una contracción en la economía. El déficit de ayuda afecta a África en particular.

Durante la Cumbre de Gleneagles de 2005, los integrantes del G8 pronosticaron que sus compromisos, combinados con los de otros donantes, duplicarían la APD para África en 2010. Los datos preliminares de 2009 demuestran que la APD bilateral a África en su conjunto aumentó un 3% en términos reales.

Para África subsahariana, en 2008 la ayuda bilateral aumentó 5,1% en términos reales. Se calcula que la ayuda a África aumentará sólo unos 11 mil millones de dólares de EEUU, de los 25 mil millones previstos en Gleneagles, debido principalmente al incumplimiento por parte de algunos donantes europeos que prometen destinar gran parte de su ayuda a África.

## LOS DETERMINANTES SOCIALES Y LAS DESIGUALDADES EN SALUD

La Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó recientemente un informe en el que explicita que los determinantes sociales de la salud son las circunstancias en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, incluido el sistema de salud. Esas circunstancias son el resultado de la distribución del dinero, el poder y los recursos a nivel mundial, nacional y local, que depende a su vez de las políticas adoptadas.

Según este informe, los determinantes sociales de la salud explican la mayor parte de las inequidades sanitarias, es decir, las diferencias injustas y evitables observadas en y entre los países en lo que respecta a la situación sanitaria. A partir de las conclusiones del estudio de los determinantes de la salud en el mundo, la OMS sugirió las siguientes recomendaciones, aplicables a todos los países y contextos: 1) mejorar las condiciones de vida cotidianas; 2) luchar contra la distribución desigual del poder, el dinero y los recursos; y, 3) medir y analizar el problema.

### **Factores biológicos y caudal genético**

Un número creciente de factores genéticos se ve implicado en la producción de diversos problemas de salud, infecciosos, cardiovasculares, metabólicos, neoplásicos, mentales, cognitivos y conductuales.

Las consecuencias médicas, epidemiológicas y sociales derivadas de la caracterización detallada de las instrucciones genéticas completas del ser humano, es decir el perfil genético específico que predispone o confiere resistencia a la enfermedad, sino sobre todo en función del fenotipo, es decir, la expresión biológica del genotipo como producto de su interacción con múltiples factores extraindividuales, presentes en los demás niveles del modelo de determinantes de la salud.

### **Factores individuales y estilos de vida**

La conducta de la persona, sus creencias, valores, bagaje histórico y percepción del mundo, su actitud frente al riesgo y la visión de su salud futura, su capacidad de comunicación, de manejo del estrés y de adaptación y control sobre las circunstancias de su vida determinan sus preferencias y estilo de vivir.

Las conductas y estilos de vida están condicionados por los contextos sociales que los moldean y restringen. Las flechas indican el efecto de los otros niveles sobre este y, más adelante, de este sobre los otros.

De esta forma, problemas de salud como el tabaquismo, la desnutrición, el alcoholismo, la exposición a agentes infecciosos y tóxicos, la violencia y los accidentes, aunque tienen sus determinantes proximales en los estilos de vida y las preferencias individuales, tienen también sus macrodeterminantes en el nivel de acceso a servicios básicos, educación, empleo, vivienda e información, en la equidad de la distribución del ingreso económico y en la manera como la sociedad tolera, respeta y celebra la diversidad de género, etnia, culto y opinión.

## **Influencias comunitarias y soporte social**

Los factores comunitarios y de soporte social influyen las preferencias individuales sobre el cuidado y la valoración de la salud.

La presión o el apoyo de grupo, la inmunidad de rebaño, la cohesión y la confianza sociales, las redes de soporte familiar, grupal y social, y otras variables asociadas al nivel de integración social e inversión en el capital social, son ejemplos de factores causales de enfermedad o promotores de salud y son determinantes de la salud de las personas y las comunidades.

Está reconocido que el nivel de participación de las personas en actividades sociales, pertenencia a grupos, integración familiar y redes de amistades, ejercen un papel determinante en la prevención de los problemas de salud y en su solución.

## **Condiciones de vida y de trabajo**

La vivienda, el empleo y la educación adecuados son prerequisites básicos para la salud de las poblaciones. La vivienda, más allá de asegurar un ambiente físico apropiado, incluye la composición, estructura, dinámica familiar y vecinal y los patrones de segregación social. La vivienda puede ser una defensa frente a los elementos ambientales (frío, calor, lluvia, etc) o una fuente de riesgos (reservorios para insectos, cría de larvas, contaminación del aire por cocinas o sistemas de calefacción mal ventilados, riesgo de desplome en caso de terremotos, etc.) Además, el número de las personas que las comparten y la forma en que lo hacen determinan beneficios y riesgos para la salud.

El empleo, la calidad del ambiente de trabajo, la seguridad física, mental y social en la actividad laboral, incluso la capacidad de control sobre las demandas y presiones de trabajo son importantes determinantes de la salud.

El acceso a oportunidades educacionales equitativas, la calidad de la educación recibida y la oportunidad de poner en práctica las habilidades aprendidas son también factores de gran trascendencia sobre las condiciones de vida y el estado de salud de la población. El acceso a la educación es uno de los factores más determinantes del nivel de salud de las comunidades.

## **Acceso a servicios de atención de salud**

La provisión de servicios de inmunización, anticoncepción y tratamiento antibiótico contribuye notoriamente al mejoramiento de la expectativa y la calidad de vida de las poblaciones, así como los programas de prevención y control de enfermedades prioritarias. Las formas en que se organiza la atención médica y sanitaria, en sus aspectos de promoción, protección y recuperación de la salud y de prevención, control y tratamiento de la enfermedad en una población son determinantes del estado de salud en dicha población. En particular, el acceso económico, geográfico y cultural a los servicios de salud, la cobertura, calidad y oportunidad de la atención de salud, el alcance de sus actividades de proyección comunitaria y la intensidad de ejercicio de las funciones esenciales de salud pública son ejemplos de determinantes de la salud en este nivel de agregación.

## **Condiciones socioeconómicas, culturales y ambientales**

En este nivel operan los grandes macrodeterminantes de la salud, que están fundamentalmente asociados a las características estructurales de la sociedad, la economía y el ambiente y, por tanto, ligados con las prioridades políticas, decisiones de gobierno y formas de tratamiento de la agenda social, así como también a su referente histórico.

Una comunidad no es una suma de individuos sino un conjunto de interacciones entre personas y sus contextos, es un conjunto de personas con una relación dinámica y sistémica. A este nivel, la salud se entiende como un componente esencial del desarrollo humano. Los alcances del marco jurídico-legal vigente, las estrategias de lucha contra la pobreza y de promoción del crecimiento económico, las transacciones electivas entre la equidad y la eficiencia y entre el capital y el trabajo, la intensidad de las políticas redistributivas, las oportunidades para la construcción de ciudadanía,...

El acceso a servicios de salud de calidad es uno de los condicionantes del nivel de salud. Ni el más ni el menos importante, pero no el único como suele pensarse en los proyectos de cooperación que se suelen enfocar a mejorar el sistema sanitario, cuando la enfermedad y la muerte están determinadas por otros muchos factores en juego que pueden ser tanto o más importantes como el acceso al agua potable, a los alimentos, a la vivienda o a la seguridad.

## **COOPERACIÓN INTERNACIONAL PARA EL DESARROLLO**

En el contexto de la globalización y la salud global, fundamentados en el enfoque de los determinantes sociales de la salud y con el objetivo de mejorar la salud y la equidad en salud para las poblaciones más vulnerables, se desarrollan los proyectos de cooperación internacional en salud. Estos proyectos han tenido una evolución histórica, integran una diversidad de actores y se gestionan mediante la utilización de enfoques, instrumentos y metodologías específicos. A continuación se desarrollan brevemente cada uno de estos conceptos

### **Evolución histórica**

Tras la Segunda Guerra Mundial se inicia el primer gran programa oficial de cooperación ofrecido por USA para la reconstrucción de Europa (Plan Marshall-1947). En los años siguientes, la cooperación se dirigió fundamentalmente a disminuir las diferencias económicas entre los países industrializados y el tercer mundo. En ese momento nació la Ayuda Oficial al Desarrollo (AOD).

La AOD se define como un flujo de recursos y conocimientos, proporcionados por organismos oficiales (gobiernos estatales, regionales y locales), dirigidos a países receptores y a Organismos Multilaterales. Cada una de las transacciones de la AOD tiene como objetivo principal, promover el desarrollo y el bienestar económicos de los países en desarrollo. La ayuda es de carácter concesional y lleva un elemento de donación de al menos el 25%.

En los años 50s y 60s, los países de mayor crecimiento económico acordaron destinar el 1% de su Producto Nacional Bruto (PNB) a las naciones pobres y crear instituciones de soporte y administradoras de dichos recursos. La cooperación tenía entonces un carácter eminentemente asistencialista, y se concretaba en la ayuda alimentaria y de emergencia prioritariamente. La transferencia de recursos se hacía en forma de donaciones, colocando a los países en desarrollo como receptores pasivos.

En los años 70s, la crisis petrolera significó una reducción sensible de los recursos de AOD, pero también se inició un cuestionamiento hacia las relaciones Norte-Sur, por parte del recién creado Grupo de los 77. Se introdujo la discusión sobre el comercio, las materias primas, el endeudamiento externo y la ayuda internacional. Los países industrializados replantearon su política de cooperación y centraron sus estrategias en impulsar la cooperación científico-técnica y en realizar proyectos de desarrollo en los países menos desarrollados.

En los años 80s, el porcentaje de las transferencias de la AOD se recuperó en 0.5 puntos para luego, con la crisis financiera de 1986, reducirse en casi un punto (0.27% del PNB). La unificación alemana, el colapso del sistema socialista y el fin de la guerra fría, concentraron la atención y los recursos de los países del norte en la reconstrucción económica de la Europa del Este, limitando las posibilidades de incrementar la cooperación dirigida a África, Asia y América Latina.

En los años 90s, se amplió el concepto de AOD y se involucraron como modalidades de cooperación, la cooperación técnica, la ayuda alimentaria directa, los créditos para la compra de alimentos, las donaciones de capital, los créditos blandos, los canjes de deuda externa por proyectos de desarrollo o de preservación de la naturaleza, entre otros. Se transformó el significado original de la cooperación y se definió como “la concertación de acciones recíprocas, donde los actores involucrados están en igualdad de condiciones, la negociación se realiza con aportes mutuos, y las dos partes son simultáneamente receptoras y donantes”.

En esta década se determinó que el objetivo de la cooperación técnica internacional era que países o instituciones de mayor grado de desarrollo en ciertas áreas contribuyeran a la solución de problemas específicos de países o instituciones de menor desarrollo a través de la transferencia e intercambio de capacidad científica y tecnológica, de recursos humanos y de materiales. Se consideró a la educación como el motor de transformación de las economías en desarrollo, y se empezaron a utilizar instrumentos tales como el servicio de expertos, las becas, la transferencia de equipos y suministros, el envío de material bibliográfico y el intercambio de información y experiencias.

La década del 2000 planteó una nueva mirada hacia la cooperación internacional. Los pobres resultados de desarrollo alcanzados en las décadas anteriores frente a las cuantiosas inversiones realizadas, llevaron a distintos actores a plantear la necesidad de reflexionar y redirigir los esfuerzos de la cooperación al desarrollo.

En el año 2000 se firmó la Declaración del Milenio, y se fijaron los Objetivos de Desarrollo. En 2001, el Comité de Ayuda al Desarrollo (CAD) determinó una serie de recomendaciones sobre la AOD desligada para los Países Menos Adelantados.

En 2002, en Monterrey se llevó a cabo la Conferencia Internacional sobre la Financiación para el Desarrollo. En esta conferencia, los líderes del mundo se comprometieron a reducir la carga administrativa de la ayuda en los países receptores, y a apoyar las políticas prioritarias que decidieran los propios países a quienes está destinada la ayuda. Se comprometieron igualmente a la movilización de recursos financieros nacionales para el desarrollo, la movilización de recursos internacionales para el desarrollo, a fomentar el comercio internacional como promotor del desarrollo, al aumento de la cooperación financiera y técnica internacional para el desarrollo, a disminuir la deuda externa de los países beneficiarios de la ayuda, y al tratamiento de cuestiones sistemáticas, como el fomento de la coherencia y cohesión de los sistemas monetarios, financieros y comerciales internacionales en apoyo del desarrollo.

En 2003, en Roma, en el I Foro de Alto Nivel sobre la Eficacia de la Ayuda al Desarrollo llevó se consensuó la necesidad de asegurar que los esfuerzos de armonización se adaptasen a la situación del país destinatario de la ayuda; a asegurar que la ayuda de los donantes se alinee con las prioridades de desarrollo del país receptor; a mejorar los esfuerzos de los países donantes para adaptar las políticas, los procesos y las prácticas de las instituciones y estados para facilitar la armonización; y, a simplificar los complejos procedimientos que sobrecargan la capacidad institucional de los países pobres.

En 2004, la Mesa Redonda de Marrakech sobre Gestión orientada a los resultados del desarrollo, en la que se establecieron las bases de un nuevo modelo de gestión, en el que se orientan los esfuerzos a la determinación de resultados y a la evaluación.

En 2005, en Londres, se llevó a cabo el Foro de Alto Nivel de la eficacia de la ayuda al desarrollo en los Estados Frágiles. Ese mismo año, en París, tras el II Foro de Alto Nivel sobre Eficacia de la Ayuda al Desarrollo, se publicaron los principios de Apropiación, Armonización, Alineación, Resultados y Mutua Responsabilidad, que establecerían los principios de la nueva cooperación internacional.

Más recientemente, en Accra, en 2008, se llevó a cabo el III Foro de Alto Nivel sobre la Eficacia de la Ayuda al Desarrollo, se firmó el compromiso con la erradicación de la pobreza y la promoción de la paz. Se hizo un seguimiento a los avances realizados en los compromisos pactados en los foros anteriores y se encontró que aún 1 de cada 4 en el mundo vivía en la pobreza extrema; que una gran cantidad de países en desarrollo había mejorado su gestión de los fondos públicos; que los donantes estaban haciendo más eficiente su coordinación a nivel nacional; pero, que aún así, el ritmo de progreso era demasiado lento. Se concluyó que sin mayores reformas y una acción más rápida, no se cumplirían los compromisos y metas en relación con la mejora de la calidad de la ayuda.

En Accra se determinó también que la identificación del país receptor de la ayuda es un factor clave. Que los gobiernos de los países en desarrollo deben asumir un liderazgo más fuerte de sus propias políticas de desarrollo y trabajar con sus parlamentos y ciudadanos para conformarlas. Que los donantes los deberán respaldar estas propuestas, respetando las prioridades nacionales, invirtiendo en sus

recursos humanos e instituciones, haciendo un mayor uso de sus sistemas para la provisión de ayuda y aumentando la previsibilidad de los flujos de ayuda.

También se determinó la necesidad de construcción de asociaciones más eficaces e inclusivas. Se reflexionó acerca de cómo, en los últimos años, más actores involucrados en el apoyo al desarrollo de los países –países de ingreso mediano, fondos mundiales, sector privado, organizaciones de la sociedad civil– habían ido aumentando sus contribuciones y aportando experiencias valiosas. Se debatió acerca de cómo estos hechos generan desafíos para la gestión y la coordinación de la ayuda, y que todos los actores involucrados en el desarrollo deben trabajar juntos en asociaciones más inclusivas, a fin de que todas nuestras iniciativas tengan un mayor efecto sobre la reducción de la pobreza. Las conclusiones de este Foro apuntaron que el logro de resultados de desarrollo –y rendir cuentas abiertamente por esos resultados– debe ser parte central de todo lo que se hace en ayuda al desarrollo.

## **Principales actores**

Uno de los principales actores en la cooperación internacional al desarrollo es el Comité de Ayuda al Desarrollo (CAD). El CAD es el principal órgano de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) para las cuestiones de la cooperación al desarrollo. Miembros actuales del CAD son: Alemania, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Comisión de las Comunidades Europeas, Dinamarca, España, Estados Unidos, Finlandia, Francia, Grecia, Irlanda, Italia, Japón, Luxemburgo, Noruega, Nueva Zelanda, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, Suecia y Suiza. Participan como observadores permanentes el Fondo Monetario Internacional, el Banco Mundial y el Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo.

El CAD plantea las directrices generales de política, obligatorias para los miembros en la realización de sus programas de cooperación al desarrollo; realiza revisiones críticas periódicas de los programas de cooperación al desarrollo de los países miembros; ofrece un foro para el diálogo, el intercambio de experiencias y la elaboración de un consenso internacional sobre problemas de política y gestión que sean de interés de los miembros; y, publica estadísticas e informes sobre la ayuda y otros flujos de recursos hacia los países en desarrollo y en transición.

Otro actor importante es la Comisión Europea a través de Direcciones Generales como EuropeAid, quien se responsabiliza de aplicar en todo el mundo los programas y proyectos de ayuda exterior. Esta Dirección General trabaja en estrecho contacto con los países vecinos de la Unión Europea (UE), Rusia, los países de África, el Caribe y el Pacífico (ACP), Iberoamérica y Asia. Su objetivo fundamental es elevar al máximo el valor y la incidencia de la financiación de la ayuda mediante un apoyo rápido y responsable; y, contribuir a los objetivos de desarrollo de la propia UE como a los Objetivos de Desarrollo del Milenio.

EuropeAid es responsable de cada fase de los proyectos de ayuda: una vez determinadas las necesidades, lleva a cabo estudios de viabilidad y prepara todas las decisiones y controles financieros para, a continuación, elaborar los procedimientos necesarios de licitación, control y evaluación. También atiende a las estrategias y

programas europeos de suministro de ayuda a largo plazo, aunque éstas se enmarcan en otras Direcciones Generales de la Comisión: la Dirección General de Desarrollo, en el caso de las regiones ACP, y la Dirección General de Relaciones Exteriores, en el de las demás regiones y países.

Participan también en la ayuda al desarrollo otros organismos multilaterales como las Agencias de Naciones Unidas, las instituciones del Grupo Banco Mundial, las cooperaciones bilaterales de los países de la OCDE, los nuevos donantes, los fondos privados.

En los últimos años ha disminuido sensiblemente la cantidad de fondos destinados a cooperación internacional gestionados a través de los organismos de Naciones Unidas. Por el contrario, nuevos actores como el Fondo Global de Lucha contra el SIDA, la Malaria y la Tuberculosis (Fondo Global), la Alianza por las Vacunas y la Inmunización (GAVI), diversas alianzas (IGS) y numerosas ONGs, se han convertido en los conductos preferidos por los donantes. Su presencia ha modificado el papel de los actores tradicionales. Actualmente, organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS) o el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) compiten con los países destinatarios de los fondos de cooperación y con las ONGs para la obtención del financiamiento necesario para mantener sus operaciones.

Por otra parte, la mayor proporción de los recursos disponibles se destinan al control de enfermedades y riesgos específicos como HIV/SIDA, Tuberculosis, Malaria, descuidando el fortalecimiento integral de los sistemas de salud y favoreciendo la fragmentación originada en los programas verticales. Tampoco se está prestando atención suficiente a las enfermedades crónicas, la salud mental o el medioambiente.

En cuanto a los fondos destinados a la cooperación internacional, es importante reflexionar acerca de cómo, a pesar del origen eminentemente público de los mismos, el peso del sector privado en las decisiones acerca de las políticas y destino de estos recursos es muy importante, incluso superior a la que tienen las instancias intergubernamentales multilaterales. Este es otro de los problemas que enfrenta la gobernanza de las políticas sanitarias globales.

## LA GESTIÓN DE LA COOPERACIÓN INTERNACIONAL: EL ENFOQUE DE MARCO LÓGICO

El marco lógico fue creado en 1969 por la firma consultora Practical Concepts Inc. para la Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos (USAID).

En 1981, la GTZ sobre la base del éxito de las primeras experiencias con el EML, desarrolla el método ZOPP, que en español significa planificación de proyectos orientada a objetivos. El ZOPP incorporó nuevos elementos, como el análisis de participantes, análisis de problemas, análisis de objetivos y el análisis de alternativas. ZOPP ha sido adoptado prácticamente todas las agencias del sistema de las Naciones Unidas (OIT, PNUD, OPS, OMS, FAO, etc.), el Banco Mundial, BID y la Unión Europea.

El EML es una herramienta para facilitar el proceso de conceptualización, diseño, ejecución y evaluación de proyectos. Su énfasis está en la orientación por

objetivos y la orientación hacia grupos beneficiarios, así como en facilitar la participación y la comunicación entre las partes interesadas.

El EML puede utilizarse en todas las etapas del proyecto: en la identificación y valoración de actividades que encajen en el marco de los programas país, en la preparación del diseño de los proyectos de manera sistemática y lógica, en la valoración del diseño de los proyectos, en la implementación de los proyectos aprobados y en el seguimiento y evaluación del progreso y desempeño de los proyectos.

El EML es una “ayuda para pensar” y no un sustituto para el análisis creativo. Es un instrumento que ayuda al análisis y permite presentar sucintamente diferentes aspectos del proyecto y acompaña como guía, toda la evaluación de una intervención.

Cuando hay consenso de que la situación actual en un lugar es insatisfactoria y que se requiere un cambio, a esa situación insatisfactoria se le llama “situación actual”. Si existe una situación actual insatisfactoria, se puede decir que existe también una “situación futura deseada” que sería el resultado de una intervención diseñada para mejorar algunos o todos los elementos de la “situación actual”. Esa intervención es un proyecto o un programa, que se ejecuta en el corto y mediano plazo para lograr en el mediano y largo plazo la situación deseada.

Las dos herramientas para diagnosticar de la manera más objetiva posible la “situación actual” son el Análisis de Involucrados, y el Análisis de los Problemas. Mediante estas dos fases se alcanza la identificación del problema que provoca la situación actual no deseada.

Las dos herramientas para especificar la “situación futura deseada” son el Análisis de los Objetivos y el Análisis de las Alternativas. El resultado de estas dos fases es la identificación de un proyecto.

Una vez que se han dado los pasos anteriores, se utiliza la herramienta denominada Matriz del Proyecto o Matriz de Marco Lógico en la que se resume todo lo discutido en los cuatro pasos anteriores y se agrega información sobre lo que se va a monitorear, lo que se va a evaluar y el alcance de la responsabilidad del gerente del proyecto. La Matriz de Marco Lógico, por tanto, es la concreción del proyecto.

El EML es actualmente el sistema más utilizado para conceptualizar, diseñar, ejecutar, seguir el desempeño, evaluar y comunicar información fundamental sobre el proyecto en forma resumida.

## **Análisis de los Involucrados**

En la etapa de identificación se definen las líneas básicas de un proyecto entre todas las partes implicadas o involucradas, partiendo de un análisis conjunto de las necesidades sentidas y de un compromiso sobre la estrategia de intervención a seguir para cubrir estas necesidades.

Los proyectos de desarrollo deben abordar ante todo “necesidades sentidas prioritarias”, ya que de otra manera es difícil garantizar la contribución de los afectados una vez finalizada la intervención externa, ya que éstos aplicarán sus escasos recursos para cubrir sus necesidades sentidas prioritarias”, y no otras. La metodología de identificación de estas necesidades tiene como elemento indispensable la planificación participativa.

El objetivo de este primer paso es ofrecer un panorama de todas las personas, grupos, organizaciones e instituciones que de alguna manera están relacionadas con el proyecto, bien como participantes, beneficiarios o simplemente afectadas por él. Para ello se han de tener en cuenta los intereses y expectativas de las personas y grupos que en algún sentido pueden ser importantes para el proyecto. Se trata de estudiar los problemas y planificar la solución CON la gente, NO PARA la gente.

El EML sugiere en una primera etapa hacer un análisis de la situación conforme a los intereses y actividades de todas las partes involucradas, ya que a menudo se encuentran visiones diferentes de la misma realidad. Este primer análisis se denomina Análisis de los Involucrados.

Los proyectos pretenden beneficiar a grupos de personas, pero no siempre se cuenta con ellas para diseñar su futuro. Las personas y las organizaciones como los ayuntamientos, ministerios, empresas públicas o privadas, asociaciones de ciudadanos, de empresarios, de comerciantes, de agricultores, de indígenas, de mujeres, sindicatos, etc., pueden jugar diferentes papeles frente a un proyecto:

- Pueden sentirse beneficiados por el proyecto, en cuyo caso lo apoyarán en la medida en que les convenga. A estas personas y organizaciones hay que incorporarlas al proyecto como apoyo.
- Pueden sentirse perjudicados por el proyecto, en cuyo caso intentarán impedirlo en la medida de sus posibilidades.
- Pueden no sentirse beneficiarios ni perjudicados, aunque el desarrollo del proyecto les afecte.
- Puede que tengan una de las posiciones anteriores al comienzo del proyecto y luego cambien de opinión.

El análisis de los involucrados tiene dos finalidades: 1) identificar claramente quienes deben participar en el proyecto; y, 2) valorar quienes pueden apoyarlo u oponerse a él.

La valoración de quienes deben participar explica porque a este análisis se le denomina a veces "Análisis de la Participación". Es de vital importancia tener una idea clara de:

- Cómo perciben los diferentes grupos de personas las causas y efectos del problema.
- Quiénes apoyarían una determinada estrategia que se proponga para superar un problema de desarrollo y quienes se opondrían.
- Qué poder tienen las organizaciones y las personas clave para apoyar u obstaculizar la solución del problema.
- De qué recursos pueden disponer las organizaciones y las personas clave para apoyar, obstaculizar o impedir la solución del problema mediante la estrategia que se proponga.
- Cómo maximizar el apoyo y minimizar la resistencia cuando el proyecto se empiece a ejecutar.

Para llevar a cabo el análisis de los involucrados conviene seguir los siguientes pasos:

*Paso 1.* Reunirse con personas y organizaciones locales que conozcan bien el “quién es quién” de la comunidad en la que se va a desarrollar el proyecto y hacer una lista de las personas clave y las organizaciones presentes en dicha comunidad y que de una u otra forma puedan verse como posibles beneficiarios, perjudicados, instituciones públicas y privadas con responsabilidades o experiencia, especialistas, etc.

Hay que identificar todas las partes que puedan estar interesadas o afectadas, de hecho, es preferible incluir en la lista a personas clave y organizaciones por exceso que dejar fuera a alguna que vaya a ser relevante para el desarrollo del proyecto.

*Paso 2.* Estudiar algunos grupos con más profundidad. Posiblemente no todas las partes tengan la misma implicación en el posible proyecto, por eso es necesario seleccionar los que se consideren más importantes y analizarlos en detalle según los factores que se estimen convenientes (problemas, intereses, potencial, etc.)

*Paso 3.* Establecer prioridades. Posiblemente no todos los grupos tienen los mismos puntos de vista o intereses, por lo que es necesario prever los posibles conflictos, y decidir qué puntos de vista son los que merece la pena apoyar.

## **Análisis de los problemas**

El Análisis de los Problemas es la primera tarea a desarrollar en los Talleres de Marco Lógico, a los que se invitará a participar a las personas clave identificadas en la fase anterior. Tradicionalmente el análisis de los problemas lo hace un equipo técnico con experiencia en el tema, pero NO debe hacerse así. Para trabajar con la comunidad en la solución de SUS problemas es IMPRESCINDIBLE contar con ellos, conocer cual es su percepción y cuales son sus necesidades sentidas.

Para hacer un análisis de problemas, se utiliza una técnica denominada del Árbol de Problemas. Esta técnica trata de ordenar los problemas, ya que no es posible analizarlos todos a la vez, ni es útil porque no se podrá intervenir sobre todos al mismo tiempo. Sara invita a las personas clave identificadas a un taller de trabajo, en el que propone esta metodología.

El Árbol de Problemas es una técnica para visualizar los problemas y establecer las relaciones de causa y efecto de los mismos. Para elaborarlo de forma participativa se proponen los siguientes pasos:

*Paso 1.* Se pide a todas las personas participantes que escriban todos los problemas que piensan que están relacionados con la salud de la población. Se les reparten tarjetas y cada problema se debe escribir en una tarjeta, y sólo un problema por tarjeta, pero tantos problemas como desee exponer cada una de las personas participantes.

*Paso 2.* A continuación, generan una dinámica de “*lluvia de ideas*”, de forma que las personas van leyendo los problemas que han escrito en las tarjetas.

*Paso 3.* Los problemas se van organizando en un panel, eligiendo los que parecen principales, es decir, aquellos para los cuales el resto están relacionados por ser o causa o consecuencia suya. Las tarjetas de los problemas que son causa de los principales se colocan debajo de estos y los que son consecuencia, encima. Se van agrupando todos los problemas hasta que el equipo consigue quedarse con uno

que será el más importante, al denominan Problema Focal. Al hacer este ejercicio, se observa que algunos problemas detectados en el paso 1 no están relacionados con el problema focal y quedan sueltos. Estos se eliminarán.

## **Análisis de los Objetivos**

Esta es otra práctica participativa que permite compartir los objetivos del proyecto con quienes se verán involucrados en su desarrollo y en hacer duraderos sus logros. Este ejercicio también forma parte del Taller de Marco Lógico.

En este análisis se transforma el Árbol de Problemas en un Árbol de Objetivos. El Árbol de Objetivos es un dibujo de la realidad positiva futura que se quiere conseguir con el proyecto, y en él es importante no confundir los objetivos o estados positivos que deben ser duraderos, con las acciones necesarias para alcanzarlos.

Ya que se trata del futuro “deseable” que se va a alcanzar gracias al proyecto, el objetivo se redacta como algo logrado, no como una actividad.

El Árbol de Objetivos se construye en cinco pasos:

*Paso 1.* Se transforman, de arriba hacia abajo, todos los elementos del Árbol de Problemas en Objetivos. Los problemas ahora se formulan como condiciones positivas. Si se considera que un problema no se puede resolver o se decide no actuar sobre él no se lleva al Árbol de Objetivos.

*Paso 2.* Se revisan las relaciones entre los objetivos, ya que, al transformar los problemas en objetivos, no se transforman automáticamente las relaciones causa-efecto en relaciones medio-fin. Se revisa el árbol de abajo a arriba, y si es necesario se reformulan los enunciados.

*Paso 3.* Aquellos objetivos que parecen inalcanzables, indeseables o innecesarios se eliminan.

*Paso 4.* Cualquier nuevo objetivo que sea deseable o necesario para complementar algunos ya existentes, podría ser añadido al diagrama.

*Paso 5.* Las relaciones entre objetivos deben ser concienzudamente examinadas para asegurar la validez, la lógica y la integridad del diagrama. Se deben hacer las modificaciones necesarias. Finalmente se selecciona el objetivo sobre el que se va a trabajar.

## **Análisis de las Alternativas**

El propósito del Análisis de las Alternativas es identificar posibles opciones, valorar las posibilidades de ser llevadas adecuadamente a la práctica y acordar una estrategia de proyecto. Este es también un ejercicio participativo que hace posible que quienes asisten al Taller de Marco Lógico compartan porqué se elige una alternativa frente a otras.

En el Árbol de Objetivos las diferentes alternativas aparecen en las “raíces” que conducen al objetivo principal. Con el Análisis de Alternativas se comparan las distintas opciones para elegir la estrategia del proyecto más ventajosa. Se llaman estrategias los distintos grupos de objetivos de la misma naturaleza.

Hay múltiples criterios que se pueden utilizar para elegir las alternativas que se adoptarán como estrategias del proyecto: las prioridades de las partes interesadas; la probabilidad de éxito; el presupuesto disponible; la pertinencia de la estrategia; el período que debe cubrir; la contribución del proyecto a la reducción de las desigualdades... Algunos de estos criterios pueden ser:

- *Concentración sobre los beneficiarios*: cantidad de dinero invertido que llega directamente a las personas beneficiarias de la intervención.
- *Riesgos sociales y económicos*: riesgo que el proyecto suscite conflictos sociales.
- *Impacto ambiental*: probabilidad que el proyecto perjudique el medio ambiente.
- *Impacto de género*: probabilidad de reducir las desigualdades de género con el proyecto.
- *Viabilidad financiera*: posibilidad de desarrollar toda la intervención con el presupuesto disponible.
- *Factibilidad en el tiempo disponible*: probabilidad de llevar a cabo el proyecto en el tiempo disponible.
- *Fuerza de apoyo*: probabilidad que intereses poderosos apoyen el proyecto.
- *Fuerza de oposición*: probabilidad que intereses poderosos se opongan al proyecto.

A estos criterios se asigna un coeficiente con el que se valora su importancia. El coeficiente se puntúa entre 0 (ninguna importancia) y 5 (máxima importancia). Se utiliza para multiplicar la puntuación que se le da a cada una de las alternativas en cada criterio.

## **La Matriz de Marco Lógico**

La lógica de la intervención o lógica del proyecto se expresa mediante un instrumento denominado Matriz de Marco Lógico. Esta matriz permite estructurar el contenido de una intervención de manera completa y comprensible para todos. Consta de 4 columnas y 4 filas.

La lógica vertical determina lo que el proyecto pretende realizar, aclara las relaciones de causalidad y especifica las hipótesis y los riesgos importantes que escapan al control del gestor del proyecto.

La lógica horizontal se refiere a la medición de los efectos del proyecto, y de los recursos movilizados mediante la especificación de los indicadores clave, y de las fuentes donde se pueden encontrar los indicadores.

La primera columna de la Matriz de Marco Lógico se titula "lógica de intervención". Indica la estrategia de base subyacente al proyecto. Aquí se recogen los objetivos generales, el objetivo específico, las actividades, los medios y costes del proyecto.

Es importante recordar que en esta metodología hay SOLO un objetivo específico. El objetivo específico es el punto de referencia central, el verdadero "centro de gravedad" que permite dirigir la intervención y calibrar su éxito o su fracaso en

términos de beneficios duraderos para el grupo destinatario. Sólo se formula un objetivo específico por intervención para evitar que ésta se complique y no pueda ser correctamente dirigida.

Es mejor efectuar dos intervenciones precisas (paralelas e interrelacionadas) que una intervención con dos objetivos específicos. Ante la necesidad de formular dos objetivos específicos es mejor definir un Programa que integre dos proyectos, cada uno con un objetivo específico y una Matriz de Marco Lógico propia.

*Objetivos generales:* el nivel más elevado de los objetivos es el objetivo general que define la dirección del proyecto, esto es, los cambios que tendrán lugar a largo plazo, en parte, como resultado del proyecto. Un ejemplo de un objetivo general es la reducción de la pobreza. No se puede esperar que los objetivos generales sean alcanzados hasta, probablemente unos 5 a 10 años después de la conclusión del proyecto.

*Objetivo específico:* el objetivo específico debe corresponder con el problema central que se ha identificado en el Taller de Marco Lógico. Debe ser específico, medible, aprobado por el propietario y equipo del proyecto, realista y limitado en el tiempo. Un ejemplo de objetivo específico es “la reducción de los riesgos frente al VIH/sida en un 30% en población adolescente”. El objetivo específico debería haberse alcanzado cuando finalice el proyecto o de uno a tres años después de la finalización.

*Resultados:* los resultados describen los servicios y productos producidos por el proyecto. Los resultados, así como el objetivo específico del proyecto, deben ser específicos, medibles, aprobados, realistas y limitados en el tiempo. Un ejemplo de resultado es: “mayor calidad en la información sobre atención materno-infantil para los habitantes de la región”.

*Actividades:* las actividades constituyen el modo de lograr los objetivos. Un error común que se comete en los documentos del proyecto, es focalizar la atención en las actividades y confundirlas con los objetivos. No es posible hacer un buen plan de actividades relevantes sin haber hecho un análisis de problemas y un análisis de objetivos. Un ejemplo de actividad es: “un seminario de tres días sobre estadísticas hospitalarias para 12 empleados responsables de los registros de actividad del hospital”. El plan de actividades será redactado por el grupo de proyecto, guiándose por el análisis de problema realizado por las partes interesadas y basado en el análisis de objetivos. A menudo, el grupo de proyecto ha recibido propuestas para las actividades por los participantes del Taller de Marco Lógico.

*Indicadores Objetivamente Verificables (IOV):* son descripciones operativas (cantidad, calidad, grupo destinatario, tiempo y, localización) de los objetivos y resultados del proyecto, que cubran lo esencial y que puedan medirse de manera fiable mediante un coste razonable.

Los indicadores son una medida del alcance de los objetivos y los resultados. Todos los objetivos y resultados deben tener indicadores, que pueden ser cuantitativos, cualitativos, y a la vez directos o indirectos. Por ejemplo: En un proyecto cuyo objetivo es tener una población más sana, el número de niños que enferman (incidencia) será un indicador cuantitativo, la apertura del centro de salud será un indicador cualitativo. En un proyecto cuyo objetivo es que las mujeres sufran menos violencia, el grado de bienestar de las mujeres será un indicador directo, pero

al ser difícil de medir se pueden utilizar indicadores indirectos, como el número de mujeres atendidas en los centros de urgencias por violencia en sus domicilios.

*Fuentes de Verificación:* se trata de especificar cómo se van medir los indicadores propuestos. Si un indicador no tiene fuente de verificación se debe sustituir por otro que sí la tenga. Se deben utilizar fuentes de información fiables. La recopilación de datos no debe resultar excesivamente costosa en comparación con el beneficio que aporta. Un ejemplo de fuente de verificación: para el indicador número de niños enfermos se utiliza como fuente de verificación el registro del Centro de Salud. Para los indicadores de una capacitación se pueden utilizar fuentes como la lista asistencia, los ejercicios escritos y corregidos, o la copia de examen escrito evaluatorio.

*Hipótesis:* la experiencia demuestra que no basta con realizar las actividades para conseguir los resultados, ni estos para conseguir el objetivo específico. Se deben dar también otras condiciones que están fuera del control directo del proyecto, y que se denominan factores externos o hipótesis. Un ejemplo de hipótesis es el siguiente: en un proyecto se define un resultado como “los técnicos municipales bien formados realizan capacitaciones”, pero el resultado no se conseguiría si los técnicos abandonan el Ayuntamiento. Por eso, la condición que se tiene que dar (factor externo) para conseguir el resultado es que “los técnicos formados permanecen trabajando para el Ayuntamiento”.

Los factores externos se deben formular como condiciones positivas, describiéndolas de manera operativa de modo que se pueda realizar su seguimiento. Una vez identificados los factores externos o hipótesis, hay que valorarlos en términos de que tan importantes son para el desarrollo del proyecto y cual es la probabilidad de que pueda ser resuelto. Es necesario: 1) eliminar los factores que no son importantes; 2) eliminar los factores con alta probabilidad de ocurrir; 3) mantener los factores probables pero no seguros.

Si hay algún factor externo necesario para el éxito del proyecto, y es poco probable que tenga lugar, este factor se considerará un factor letal. En este caso habrá que rediseñar el proyecto para evitar que le afecte este factor, y si no fuera posible reformularlo, se debe rechazar la propuesta de proyecto.

*Medios:* antes de comenzar el proyecto, es necesario hacer un plan detallado de los recursos necesarios para implementar el proyecto. Los recursos provistos para implementar actividades dentro del marco del proyecto pueden consistir en recursos materiales (instalaciones, equipamiento, fungibles) y recursos humanos (personal técnico y personal de apoyo logístico). Los recursos financieros se contemplan dentro de otro epígrafe denominado Costes.

*Costes:* una planificación detallada de los medios es necesaria para calcular los costes y, por tanto, el presupuesto del proyecto. Todos los proyectos asumen unos costes denominados “de gestión” o “administrativos”. Son cantidades que se utilizarán para pagar gastos que no son de una sola actividad sino que se necesitan para el desarrollo del conjunto de ellas (alquiler de oficinas, teléfono, personal de oficina, correo, etc.). La mayoría de las entidades financieras ponen el límite a esta partida en el 7% del presupuesto. También hay que planificar un dinero en concepto de imprevistos. La cantidad que se puede incluir en este concepto varía según el tipo de proyecto y la entidad financiera.

*Condiciones previas:* las hipótesis que se deben dar para que el proyecto pueda comenzar se denominan “Condiciones previas”.

Una vez diseñada la matriz del proyecto, se deben utilizar dos herramientas que sirven para planificar el desarrollo del mismo y asignar las tareas y responsabilidades de forma que sirvan para controlar el grado de avance en cada momento: el cronograma y el gráfico de asignación de responsabilidades.

## **Factores de los que depende el éxito del proyecto**

La viabilidad de un proyecto es una condición indispensable para cualquier proyecto de desarrollo, ya que si no se mantienen los logros no se puede avanzar a un estadio superior de desarrollo.

La viabilidad de un proyecto dependerá, en gran medida, de si el impacto positivo justifica las inversiones necesarias y si la comunidad local valora el proyecto lo suficiente como para desear dedicar sus escasos recursos a continuarlo. También dependerá de factores externos que no se pueden controlar desde el proyecto.

La viabilidad se debe analizar desde la fase de identificación, en análisis de las alternativas, lo que puede dar lugar a modificar la lógica de intervención, añadiendo resultados o actividades, a aumentar el número de factores externos o a solicitar estudios especializados. También se debe analizar en las fases de ejecución y seguimiento por si es necesario introducir modificaciones en el diseño.

Muchos proyectos no consiguen producir beneficios sostenibles porque no se toman suficientemente en cuenta una serie de factores críticos de éxito. La calidad es un principio que debe estar presente durante todo el ciclo del proyecto desde la planificación.

Los factores que dan lugar a la viabilidad de un proyecto son:

*Las políticas de apoyo:* un proyecto de desarrollo opera siempre en el contexto de la política de desarrollo del país, de la región o del municipio donde se va a llevar a cabo y los compromisos y políticas en apoyo son una condición previa esencial para la viabilidad.

*La capacidad institucional y de gestión:* para que un proyecto tenga éxito deberá contar con las relaciones entre instituciones, el desarrollo institucional interno y la capacidad institucional para realizar acciones en el largo plazo.

Los factores económicos y financieros: es imprescindible también valorar la viabilidad financiera del proyecto, tanto como sus resultados previsibles en términos de coste-eficacia y coste-beneficio.

*La tecnología apropiada:* se deberá tener en cuenta si la tecnología puede satisfacer las necesidades básicas de la población, si el proyecto potencia el desarrollo de la producción local, las relaciones estructurales en la sociedad, la compatibilidad cultural de la tecnología propuesta, y el equilibrio ecológico.

*Los aspectos socioculturales:* un análisis de las características culturales de la población con la que se planifica el proyecto es un factor crítico de éxito.

*El medio ambiente:* los efectos que el proyecto puede causar sobre el medio ambiente también son importantes.

A veces no parece que un proyecto pueda tener impacto ambiental porque se desarrolla en un sector supuestamente ajeno al medio ambiente, por ejemplo en el sector salud. Pero no hay que olvidar que los hospitales producen grandes cantidades de residuos y consumen mucha energía. Los programas de saneamiento de aguas tienen mucho que ver con los acuíferos, con las conducciones y canalizaciones, etc.

*Impacto de género:* La perspectiva de género no sólo cuestiona un paradigma, sino que instaura una propuesta de cambio. Por un lado visibiliza una situación clara de injusta desigualdad, y por otro, da pie al comienzo de un movimiento de transformación social. Este movimiento atiende a las necesidades prácticas de género, que en definitiva no es más que la satisfacción de las necesidades básicas; y a las necesidades estratégicas de promoción de la igualdad de géneros, que centran su atención en la abolición de la división sexual del trabajo; la distribución equitativa de la carga doméstica y la crianza de hijos; la eliminación de formas institucionalizadas de discriminación como las relacionadas con el derecho de propiedad sobre la tierra; el establecimiento de la igualdad política entre el hombre y la mujer; entre otras.

El reconocimiento de la subordinación no solo supondrá la satisfacción de las necesidades básicas, sino una apuesta por la transformación social. Y para ello, no hay nada mejor que comenzar haciendo un estudio de los roles sociales, masculinos y femeninos: en el papel que la sociedad adjudica a hombres y mujeres en la reproducción, en el trabajo y en las relaciones sociales.

La perspectiva de género aporta fórmulas estratégicas para transformar roles sociales instaurados. En definitiva, la perspectiva de género aporta una nueva forma de mirar y pensar los procesos sociales, a la vez que contribuye a establecer una nueva metodología de trabajo social. Es decir, reconoce a las y los sujetos como agentes de cambio; reconoce la heterogeneidad de demandas y necesidades; impulsa la adquisición individual y colectiva del poder; y posibilita establecer una nueva mirada en la gestión del ciclo de los proyectos de desarrollo.

*Las diferencias culturales:* cada cultura tiene un conjunto de creencias y unos valores que determinan su forma de vivir. Esto es especialmente relevante cuando los proyectos se desarrollan en un medio cultural completamente ajeno al de los donantes, como es el caso de las poblaciones indígenas en América Latina, de las tribus africanas y asiáticas.

No es infrecuente encontrar a alguien que, tras pasar un mes en un lugar extraño, piensa que ya entiende sus valores y creencias, cuando en realidad no ha conseguido más que ver algunas manifestaciones culturales como la forma de comer, de vestirse, de saludar, de relacionarse en público y poco más.

El análisis de las alternativas conducirá a tres posibles tipos de cambio en la planificación del proyecto: 1) la adaptación de la lógica de intervención, añadiendo resultados o actividades; 2) el aumento del número de hipótesis/condiciones previas; o, 3) la solicitud de estudios con el fin de profundizar en las cuestiones planteadas y que deben dar como resultados propuestas de actividades, resultados y/o hipótesis suplementarias.

La aplicación juiciosa del EML no asegura en sí misma el éxito del proyecto, pero sí que incrementa sus posibilidades, favoreciendo la participación de los actores involucrados y la sostenibilidad de sus beneficios.

## REFERENCIAS

1. Abrisketa J., Pérez de Armiño K. Acción humanitaria: concepto y evolución. En: Diccionario de Acción Humanitaria. HEGOA. [consulta 20/07/2011] Disponible en: <<http://dicc.hegoa.efaber.net/listar/mostrar/1>>
2. Alonso P. Tendencias de la salud internacional: retos y oportunidades para nuestra sociedad. *Gac Sanit* 2003; 17(3): editorial Beaglehole R, Bonita R. Global public health: a scorecard. *Lancet* 2008; 372: 1988-96.
3. Brito P. Elementos para la decisión sobre un Programa de Cooperación Internacional en Salud. Documento técnico. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada, 2011.
4. Chan M, Store JG, Kouchner B. Foreign policy and global public health: working together towards common goals. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86(7): 497-576.
5. Chan M. Why the world needs global health initiatives. World Health Organization. Venice, 2009.
6. Collins T. Globalization, global health and access to healthcare. *Int J Health Plann Mgmt* 2003; 18: 97-104.
7. Comisión de las Comunidades Europeas. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo. La Unión Europea y América Latina: una asociación de actores globales. Bruselas, 30.9.2009 COM (2009) 495 final. Comisión Europea. Guía Gestión del Ciclo de Proyecto. Bruselas, 2002.
8. Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas. Cumplimiento de los objetivos y compromisos convenidos internacionalmente con respecto a la salud. Serie de Sesiones de Alto Nivel. Ginebra, 2009.
9. Crook C. Globalisation and its critics. *The Economist*, 27 September 2001.
10. Declaración de Villahermosa. X Cumbre de Jefes de Estado y de Gobierno del Mecanismo de Diálogo y Concertación de Tuxtla. Villahermosa (México), 2008.
11. European Commission. Issues paper. The EU role in global health. Brussels, 2009.
12. European Commission. The EU role in global Health. Brussels, 2009.
13. Franco A. Globalizar la salud. *Gac Sanit* 2003; 17: 157-63.
14. Global Humanitarian Assistance, A development initiative. GHA Report 2010. [consulta 20/07/2011] Disponible en: <<http://www.globalhumanitarianassistance.org/>>
15. Huyen M, Materns P, Hilderink H. The health impacts of globalisation: a conceptual framework. *Globalization and Health* 2005; 1:14
16. Institute for Health Metrics and Evaluation. Financing Global Health 2009: tracking development assistance for health. University of Washington. Seattle, 2009.
17. Koplan J, Bond TC, Merson MH, Reddy KS, Rodríguez MH, Sewankambo NK, Wasserheit JN for the Consortium of Universities for Global Health Executive Board. Towards common definition of global health. *Lancet* 2009; 373: 1993-5.
18. Martínez González-Tablas A. (coord.). Visión global de la cooperación para el desarrollo. La experiencia internacional y el caso español. Madrid: Centro de Investigación para la Paz, 1995.

19. Ministerio de Asuntos Exteriores y de Cooperación. Mesa de armonización de salud de la cooperación española (MASCE). Preparación de la Presidencia Española de la Unión Europea en materia de Salud y Desarrollo. Madrid, 2009.
20. Naciones Unidas. Asamblea General. Seguimiento de los resultados de la Cumbre del Milenio 2 de febrero de 2010. [consulta 20/07/2011] Disponible en: <<http://unpan1.un.org/intradoc/groups/public/documents/un/unpan004153.pdf>>
21. Nervi L. Mapping a Sample of Global Health Partnerships: A Recount of Significant Findings. Trabajo Comisionado por HSS/OPS. Washington DC, Diciembre de 2007.
22. Organización Mundial de la Salud. Manual Modular sobre Análisis de Sistemas de Salud Deteriorados. Módulo 6. Analizar la financiación y el gasto sanitarios. Ginebra 2010.
23. Ortegón E, Pacheco JF, Prieto A. Metodología del marco lógico. Para la planificación, el seguimiento y la evaluación de proyectos y programas. Instituto Latinoamericano y del Caribe de Planificación Económica y Social (ILPES) [consulta 20/07/2011] Disponible en: <<http://www.eclac.org/cgi-bin/getProd.asp?xml=/publicaciones/xml/9/22239/P22239.xml&xsl=/ilpes/tpl/p9f.xsl&base=/ilpes/tpl/top-bottom.xsl>>
24. Örtengren K. Un resumen de la teoría que sustenta el método de Marco Lógico. ASDI, 2005.
25. Reindorp N, Schmidt A. Coordinating humanitarian action: the changing role of official donors. HPG Briefing, 2002; 4: 1-4.
26. The Jakarta Declaration on Leading. Health promotion into the 21st century. Health Promot Int 1997; 12: 261-4.
27. The Lancet. Who runs global health? Lancet 2008; 372: 2031-46.
28. Vega J, Solar O, Irwin A. Equipo de Equidad en Salud de la Organización Mundial de la Salud. Equidad y determinantes sociales de la salud: conceptos básicos, mecanismos de producción y alternativas para la acción. [consulta 20/07/2011] Disponible en: <[https://www.u-cursos.cl/medicina/2010/1/MSOCMED2/3/material\\_alumnos/bajar?id\\_material=50771](https://www.u-cursos.cl/medicina/2010/1/MSOCMED2/3/material_alumnos/bajar?id_material=50771)>.
29. World Health organization Maximizing Positive Synergies Collaborative Group. An assessment of interactions between global health initiatives and country health systems. Lancet 2009; 373: 2137-69.
30. World Health Organization. Health for all in the twenty century. Document WHA51/5. Geneva: WHO, 1998.
31. World Health organization. Health in the Millennium Development Goals. [consulta 16/10/09] Disponible en: <<http://www.un.org/millenniumgoals/>>.
32. World Health Organization. High Level Dialogue on Maximizing Positive Synergies between health systems and Global Health Initiatives. Venice 2009. [consulta 07/11/2009] Disponible en: <<http://www.who.int/workforcealliance/media/events/2009/venice/en/index.html>>

# DETECCIÓN DE MUTACIONES EN LOS GENES *folp1*, *rpoB* y *gyrA* DE *M. LEPRAE* POR SECUENCIACIÓN DIRECTA PCR – UNA TÉCNICA RÁPIDA PARA EL CRIBAJE DE RESISTENCIAS FARMACOLÓGICAS EN LA LEPRO

Balaraman Sekar<sup>(a)</sup>, Kamalanathan Arunagiri<sup>(a)</sup>,  
Balan Nirmal Kumar<sup>(b)</sup>, Sujatha Narayanan<sup>(c)</sup>, Kandhaswami Menaka<sup>(a)</sup>  
& Puthenparambil Kuruvilla Oommen<sup>(a)</sup>

**Introducción:** La técnica convencional para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana de la multiterapia (MDT) recomendado por la OMS frente al *Mycobacterium leprae* en la almohadilla plantar del ratón (MFP) es laboriosa y larga (aproximadamente entre 6 y 12 meses). Actualmente se han definido dianas moleculares para distintos medicamentos para tratar la lepra. Se han estandarizado diversas técnicas moleculares para la rápida detección de estas resistencias. Este estudio ha comparado dichos métodos moleculares con la técnica MFP para determinar la susceptibilidad del *M. leprae* frente a los anti microbianos.

**Métodos:** Participaron en este estudio 40 pacientes con índice bacteriológico (IB) positivo, de entre ellos había 25 con característica clara de recaída, 11 nuevos casos y 4 incumplidores del tratamiento. Se obtuvo una biopsia cutánea de todos los casos que fue procesado para MFP y métodos moleculares. Se diseñó primero PCR para amplificar fragmentos DNA de 388 bp del gen *folP1* para la resistencia a la dapsona, de 305 bp del gen *rpoB* para la resistencia a la rifampicina y de 342 bp del gen *gyrA* para la resistencia a ofloxacino, seguida por la secuenciación DNA.

**Resultados:** Solamente se obtuvo un crecimiento significativo con la técnica MFP en 28 de las 40 biopsias procesadas (70%). De entre ellas, 10 muestras resultaron ser dapsona resistentes, una muestra presentó resistencia frente a la dapsona, rifampicina y clofazimina. Se obtuvo amplificación de genes en 40 (100%) de las muestras. De entre los amplificados *folP1* secuenciados, 6 cepas presentan mutaciones en posición 53 o 55 de los aminoácidos. Las cepas que resultaron muy resistentes con crecimiento dos log con la técnica MFP y/o crecimiento mediante pasaje presentaban mutaciones en el gen *folP1*. No se detectaron mutaciones en los amplificados *rpoB* y *gyrA*. No se detectaron pues resistencia frente a la rifampicina en el DNA aislado de las biopsias.

**Conclusión:** Se puede aplicar la técnica PCR- secuenciación directa por su sensibilidad y rapidez para sustituir a la más laboriosa MFP para la detección de resistencia frente a dapsona, rifampicina y ofloxacino.

<sup>(a)</sup> Central Leprosy Teaching and Research Institute, Chengalpattu, Tamil Nadu, India.

<sup>(b)</sup> Central Government Health Scheme, Chennai, Tamil Nadu, India.

<sup>(c)</sup> Tuberculosis Research Centre, Chennai, Tamil Nadu, India.

Correspondencia a: Balaraman Sekar, Joint Director (Microbiology), Central Leprosy Teaching and Research Institute, Chengalpattu, Tamil Nadu, India (Tel: þ91-9444254883; Fax: þ91-044-27426064; e-mail: drbsekar@yahoo.com)

**Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2011; 82(1): 36-45.**

## INTRODUCCIÓN

La multiterapia (MDT) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1982<sup>1</sup> para tratar la lepra, está diseñada para prevenir la aparición y diseminación de *M. leprae* resistente. Sin embargo, desde 1964 se ha detectado resistencia frente a la dapsona<sup>2</sup>, en 1976 a la rifampicina<sup>3</sup> y también a ofloxacino – alternativa terapéutica desde 1996.<sup>4</sup> La técnica convencional de almohadilla plantar en ratón (MFP) se emplea para el cribaje de resistencias antimicrobianas frente a la lepra y resulta ser laboriosa y larga ya que requiere al menos 6 meses y una cantidad relativamente elevada de bacterias. Para identificar pacientes que presentan multiresistencia (MDR) se necesita un método rápido para la detección. La resistencia frente a los medicamentos contra la lepra es consecuencia de sustitución del aminoácido en los puntos activos de la dapsona, rifampicina y ofloxacino. Se han identificado mutaciones puntuales en el gen *folP1* que codifica la dihidropteroato sintétasa (DHPS) en *M. leprae* resistente.<sup>5,6</sup> La resistencia a la rifampicina se asocia con mutaciones en el gen *rpoB* que codifica la subunidad B de RNA polimerasa.<sup>7</sup> La resistencia al ofloxacino se asocia con mutaciones en el gen *gyrA* que codifica la subunidad A girasa de *M. leprae*.<sup>8,9</sup> No se ha detectado mejor diana molecular para la clofazimina. La susceptibilidad frente a estos fármacos frente a cepas de *M. leprae* se puede evaluar actualmente por un método DNA basado en una técnica PCR- secuenciación directa.

Se ha efectuado un estudio comparativo del ensayo MFP convencional con métodos moleculares en la detección de *M. leprae* fármaco resistente en las biopsias cutáneas obtenidas de pacientes de lepra bacteriológicamente positivos, con recaídas, nuevos casos y/e incumplidores del tratamiento con recaídas. Se analiza la aparición de mutaciones en la región determinante de fármaco resistencia (DRDR) de los genes *folP1*, *rpoB* y *gyrA* mediante métodos moleculares y se comparan con el resultado del ensayo MFP in- vivo. La hipótesis del estudio es que los métodos moleculares puedan sustituir las limitaciones del ensayo MFP para la detección de fármaco- resistencia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 40 pacientes de lepra, bacteriológicamente positivos (IB), que acudieron al Instituto Central de Enseñanza e Investigación en Lepra (CLT&RI) desde 2005 a 2007. El estado clínico de los pacientes era: 25 recaídas, 11 nuevos casos e incumplidores terapéuticos en recurrencia<sup>4</sup>. (Tabla 1).

Se define un caso de recaída, como un paciente que ha completado el tratamiento pero que desarrolla nuevos signos y síntomas de la enfermedad durante el período de vigilancia (o) posteriormente. Generalmente, presenta un aumento del IB de 2 o más, comparado con su IB cuando cesó la MDT.

Un caso nuevo es un paciente que acude a un centro de salud con signos y síntomas activos de enfermedad sin tratamiento previo. Los pacientes incluidos en el estudio presentan un IB de 2 más o menos. Como ya se han detectado casos

**Tabla 1: Información sobre los casos de estudio**

Diagnóstico clínico	Clasificación R-J	IB en RFT	IB presente	Duración del tratamiento
Una recaída	LL	0.0	5.3	DDS-10 años
	LL	1.5	5.5	DDS-7 años
	LL Histoide	0.0	3.0	DDS-8 años
	LL	0.5	3.0	DDS-10 años
	LL	NK	4.67	DDS-Duración-NK
	LL	0.0	3.3	DDS-10 años
	BL	NK	5.16	DDS-10 años
	LL	0.0	2.0	DDS-Duración-NK
	BL	0.0	2.0	DDS-7 años
Recaída PB-MDT	LL	0.0	4.5	PB-MDT-Duración-NK
Recaída MB-MDT	BL	0.0	2.0	MB-MDT-1 año
	LL	0.0	3.0	MB-MDT-1 año
	LL	0.0	2.17	DDS-6 años; DDS+CLF-1 año
	LL	NK	5.0	MB-MDT-15 meses
	BL-LL	0.0	5.5	MB-MDT-6 meses
	BL-LL	0.0	2.67	MB-MDT-6 meses
	LL	0.0	2.0	MB-MDT-1 año
	LL	0.17	4.67	MB-MDT-1 año
	LL	0.0	3.0	MB-MDT-2 años
	BL	0.0	2.0	MB-MDT-1 año
	LL	0.83	5.67	MB-MDT-1 año
	LL	0.0	5.67	MB-MDT-1 año
	LL	0.0	4.5	MB-MDT-1 año
	LL	3.5	4.17	MB-MDT-1 año
LL	NK	2.0	MB-MDT-1 año	
Nuevo caso	BL-LL	NA	2.17	Nil
	LL	NA	4.5	Nil
	LL	NA	4.5	Nil
	LL	NA	3.5	Nil
	LL	NA	3.5	Nil
	LL	NA	2.0	Nil
	LL	NA	3.83	Nil
	LL	NA	4.83	Nil
	LL	NA	5.83	Nil
	LL	NA	5.0	Nil
	BL	NA	3.0	Nil
Incumplidores	LL Histoide	NA	4.5	MB-MDT- 3 meses
	LL	NA	3.5	DDS-2 años
	LL	NA	5.67	MB-MDT-3 meses
	BL-LL	NA	4.17	MB-MDT-6 meses

NK – Not Knowing (desconocido); NA – No aplicable.

de resistencia primaria frente a la MDT<sup>10</sup>, también se incluyen casos nuevos frotis positivos. Un “incumplidor con recurrencia” es un paciente que inicia el tratamiento pero no lo completa, puede haber tomado al menos tres meses, y se presentan con lesiones nuevas activas o con activación de lesiones existentes, que requiere reiniciar el tratamiento. Como la toma irregular de un tratamiento, es conocido como causa potencial de resistencia, se incluyen en el estudio los abandonos con tratamiento incompleto. Se obtuvo el consentimiento escrito para la obtención de biopsias de todos los pacientes. La biopsia se utilizó tanto para los ensayos MFP como las técnicas moleculares. Una parte de la biopsia se procesó para el estudio histopatológico para confirmación del diagnóstico clínico. Las muestras para el ensayo molecular se conservaron a -20° C hasta su procesamiento. Todas las biopsias para MFP se procesaron a las 48-72 horas mediante el Método de Rees<sup>11</sup> en el *Schieffelin Institute of Health Research and Leprosy Centre*, Karigiri, Tamil Nadu, India, siguiendo las directrices del CPCSEA (Comité para el control y supervisión de la experimentación animal).

Las biopsias se suspendieron y trituraron en homogeneizadores de cristal. Se preparó un frotis de la suspensión para recuento de AFB y poder determinar la concentración por ml del preparado mediante el factor de conversión. La suspensión se diluyó para conseguir una concentración final de 10<sup>4</sup> AFB en 0.03 ml y este volumen se inoculó en cada una de las almohadillas plantares de 27 ratones normales CBA. Los ratones normales inoculados se separaron en grupos control- alimentados con una dieta normal (tres ratones) y grupos con antimicrobianos- alimentado con fármacos anti-lepra a distintas concentraciones- viz: dapsona a tres concentraciones (0.01%, 0.001%, 0.0001%), rifampicina dos concentraciones (0.03%, 0.003%) y clofazimina tres concentraciones (0.01%, 0.001% y 0.0001%).

Se procesaron las almohadillas plantares a los 6, 9 y 12 meses, y se efectuó un recuento de bacterias en cada almohadilla. Se determinaron como “crecimiento significativo” un incremento 10x (1 log) en el crecimiento de los ratones del ensayo frente a un 50x (1.5 log) en el grupo control.

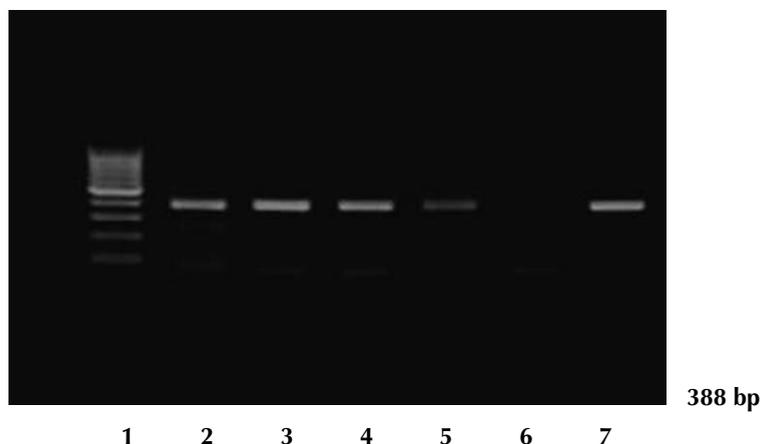
Si el recuento de la biopsia era menor, se inoculaban 3 ratones timectionizados por irradiación (ratón Tr). Si se obtenía un crecimiento significativo a los ratones Tr, los microorganismos se recuperaban para pasar a otro Tr y se inoculaban en ratones normales para evaluar la susceptibilidad anti- microbiana. Todos los crecimientos del grupo ensayo se pasaron a ratones normales y se alimentaron con las concentraciones respectivas de anti-microbianos para confirmar las características de la resistencia y conseguir propagar las cepas mutantes.

Se procesaron todas las muestras para la extracción de ADN por el método estándar de Herman *et al*<sup>12</sup>. Esquemáticamente, las muestras se homogenizan con tampón TE y las células lisan con lisozima seguido de tratamiento con proteinasa K y sulfato dodecil sodico. Se precipitan las proteínas y macromoléculas en soluciones de NaCl y hexadecil- trimetilamonio- bromuro de NaCl. Después de la extracción, se recupera los ácidos nucleicos de la fase acuosa y se extraen con cloroformo y alcohol- isoamílico. El ADN se vuelve a precipitar toda la noche con isopropanol a -20°C. El botón se lava con etanol y se reconstituye con tampón TE.

Las regiones diana de los genes *folP1*, *rpoB* y *gyrA* se amplifican en un termociclador (Eppendorf) en 50 ml volumen con ADN genómico, 200  $\mu$ M dNTPs, 1 TU de Taq polimerasa y 10  $\mu$ M de cada primer que se diseñaron de acuerdo con la secuencia del gen *folP1* (N° AL023093), *rpoB* (Z14314) y *gyrA* (Z70722) del M. Lepra. Se utilizan los primeros con la siguiente secuenciación: *folP1* F 5'-GCTTCTCGTGCCGAAGCGCTCGCTCG-3' y *folP1* R 5'-CCATCGCGGGATCTGCTCGCCC A-3'; *rpoB* F 5'- GACGCTGATCAATATCCGT-3' y *rpoB* R 5'-ACGGTGTTC GATGAACCCG-3'; *gyrA* F 5'-ATGACTGATACACGCTGCCA-3' y *gyrA* R 5'-ATAACGCATCGCTG CCGGTGG-3'.

La amplificación de la región objetivo del gen *folP1*, se llevó a cabo en las siguientes condiciones 95°C durante 30 segundos, 60°C durante 2 minutos y 72°C durante 3 minutos durante 35 ciclos con un amplificado final de 388 bp. (Figura 1).

**Figura 1:** Electrofóresis en gel de agarosa del amplificado por PCR del gen *folP1*(388bp)-Filas 2,3,4,5 y 7-amplificado gen *folP1* (100bp escalera)-Fila 8-Control negativo.

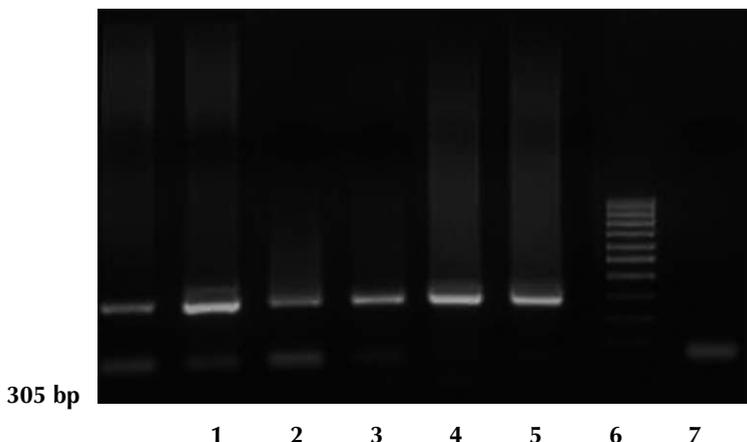


Para la amplificación de los genes *rpoB* y *gyrA* se aplica un programa de 30 segundos a 95°C, 2 minutos a 50°C, y 3 minutos a 72°C para 40 ciclos con amplificador de 305 bp y 342 bp respectivamente. (Figura 2 y 3).

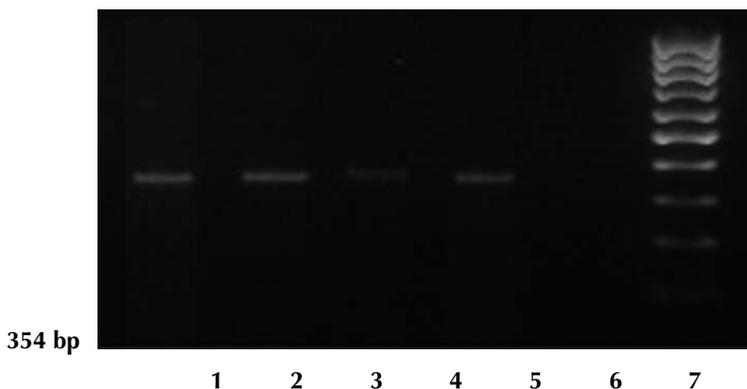
Los simplificados PCR para secuenciación se recuperarán de los geles de agarosa usando los kits Qiagen MiniElute PCR después de la electrofóresis. La secuenciación DNA se efectuó en un Bigdye terminator v 3.1 ciclos kit de secuenciación (Applied Bio System) en una analizador ABI Prism 310 en el Centro de Investigación para Tuberculosis de Chennai, India. Las secuencias se analizan en el software Análisis Secuenciación. Las secuencias DNA de los tres amplificados estudiados, se comparan con la base de datos Gene Sequence Leproma (<http://www.genolist.pasteur.fr/Leproma/>).

El estudio fue aprobado por el comité ético científico de la Central Leprosy Teaching & Research Institute, Chengalpattu, Tamil Nadu, India. Se consigue consentimiento informado antes de la obtención de las muestras bacterianas.

**Figura 2:** *Electrofóresis en gel de agarosa del amplificado del gen rpoB(305bp)-línea 1-6 amplificado rpoB; línea 7-100bp escalera; línea 8-control negativo.*



**Figura 3:** *Electrofóresis en gel de agarosa del amplificado gen gyrA (354bp)-línea 1-4 -gyrA amplificado; línea 5- control negativo; línea 6-100 pb escalera.*



## RESULTADOS

El diagnóstico de recaídas en los 25 casos estudiados se basó en la sospecha clínica y las evidencias histológicas de recaídas y fueron 19-LL, 4-BL y 2-BL-LL. Quince de ellos recayeron después de completar la MDT (PB-MDT-1 y MB-MDT-14), nueve después de la monoterapia con DDS, y un caso con DDS durante seis años, seguido por la combinación DDS+clofazimina, un año. En 21 de los casos recidivados se tenía resultado de su IB al finalizar el tratamiento (RFT). Dieciséis en el momento RFT, presentaban IB=0, cinco con IB desde 0.17-3.5. En el momento de la recaída, su IB variaba entre 2-5.67. Los 11 casos nuevos (9 LL, 1 BL y 1 BL-LL) presentaban un IB de entre 2 a 5.83. Tres de los cuatro incumplidores del tratamiento habían

tomado MB-MDT incompleto durante 3-6 meses, dos con lepra LL y uno con BL-LL. El restante había completado monoterapia con DDS durante 2 años. Todos presentaban lesiones activas recaídas o empeoramiento general de la enfermedad (Tabla 1).

De entre los 40 casos investigados con la técnica MFP, 28 (70%) de las biopsias presentaban crecimiento *M. leprae* distribuido entre 16 (64%) de los 25 casos de recaídas, 9 (81.8%) de los 11 casos nuevos y 3(75%) de los 4 abandonados. En 12 biopsias (9 recaídas, 2 casos nuevos y uno abandonado) no se detectó multiplicación significativa en el grupo control – sugiriendo que la biopsia no presentaba o presentaba muy pocos bacilos viables. Esta condición se observó en una mayor proporción en el grupo de casos con recaídas (36% (9/25)) (Tabla 2).

El análisis de la susceptibilidad de los 28 casos reveló que 18 cepas de *M. leprae* eran dapsona- sensible y 10 resistente. Los 10 resistentes se repartieron entre 6 casos de recaída, 3 nuevos casos y 1 abandono. Cinco (50%) de los especímenes resultaron ser muy resistentes R100 (4/6 (66.7%)). Los tres del grupo de nuevos casos era R10 y un caso de abandono fue R100 (Tabla 2).

Una muestra de un caso de recaída presentó resistencia R100 a la dapsona junto a resistencia combinada frente a rifampicina y clofazimina. Además dos muestras presentaron resistencia a la clofazimina solamente. No hubo más muestras con resistencia a clofazimina o rifampicina.

Los PCR para los genes *folP1*, *rpoB* y *gyrA* presentaron amplificación en los 40 (100%) muestras investigadas. La secuenciación de los amplificadores de los tres genes presentó en todas las muestras (100%) diferencias en cuanto a cepa salvaje (sensible) o mutada (resistente).

La técnica PCR para el gen *folP1* presentó mutación en 6/10 cepas dapsona resistente (60%) y en los 34 especímenes restantes no se detectaron resistencias, incluyendo todas las cepas dapsona sensible y todas las cepas sin crecimiento en el grupo control de los ratones por MFP (Tabla 3).

La comparación de los resultados MFP con la detección de la mutación en el gen *folP1* reveló que las mutaciones se detecten en 4/5 (80%) de cepas R100; 2/4 (50%) de cepas R10 y ninguna en la nueva cepa R1. Todas las mutaciones en el gen *folP1* eran de translocación en el codón 53 (2 cepas) (Thr53Arg-1; Thr53Gly-1) o en el codón 53 (4 cepas); (Pro55Leu-2; Pro55Arg-2) (Tabla 3).

No se detectaron mutaciones en el gen *rpoB* en las 40 muestras, incluyendo una cepa con resistencia a la rifampicina más dapsona y clofazimina en el ensayo MFP. Tampoco hubo mutaciones en el gen *gyrA* en las 40 muestras analizadas.

Se pudo efectuar un seguimiento en 23 de los 40 pacientes estudiados, al completar su tratamiento. Hubo 14 casos de recaídas (6- mono; 8- MDT), 8 nuevos casos y 1 abandono. De entre ellos, 9 eran sensibles a todos los fármacos mediante técnica MFP y sensibles a la dapsona y rifampicina para los métodos, 5 no presentaron crecimiento por MFP pero sí eran sensibles a la dapsona y rifampicina por el método molecular, 7 eran dapsona resistente mediante MFP y de ellos 5 eran resistentes por el método molecular y 2 resistentes a clofazimina por MFP. En todos estos pacientes se instauró inmediatamente la MDT y respondieron tanto clínica como bacteriológicamente satisfactoriamente al tratamiento.

**Tabla 2: Susceptibilidad anti-microbiana evolucionada mediante técnica MFP.**

Estatus clínico	Nº crecimiento	DDS Sen	Total DDS Res	DDS Res R100	DDS Res R10	DDS Res R1	RMP Sen	RMP Res (0.03%)	CLF Sen	CLF Res (0.01%)
Recaída (25)	9	10	6	4	1	1	15	1	14	2
Casos nuevos (11)	2	6	3	0	3	0	9	0	8	1
Incumplido (04)	1	2	1	1	0	0	3	0	3	0
Total (40)	12	18	10	5	4	1	27	1	25	3

Nota: DDS- Dapsona; RMP- Rifampicina; CLF- Clofazimina; Res- Resistente; Sen- Sensible.

**Tabla 3: Comparación de la susceptibilidad de la dapsona por la técnica MFP y detección de muestras en el gen *folP1* por métodos moleculares.**

Técnica MFP	Tipo de resistencia	Nº de cepas	Secuenciación directa-PCR		
			Mutación hallada	Aminoácido sustituto	Mutación no encontrada
DDS (0.01%)	Alta resistencia (R100)	05	04 (80%)	Pro55Leu-2 Pro55Arg-1 Thr53Arg-1	01
DDS(0.001%)	Resistencia intermedia (R10)	04	02 (50%)	Pro55Arg-1 Thr53Arg-1	02
DDS (0.0001%)	Resistencia baja (R1)	01	0	0	01
Total		10	06	06	04

## DISCUSIÓN

La limitación de la técnica MFP para evaluar la susceptibilidad del *M. leprae* a los distintos anti-microbianos y el desarrollo de técnicas molecular para la detección rápida de resistencia resultaron ser el motivo para la comparación de ambas metodológicas en este estudio.

De entre los 40 casos estudiados, la técnica MFP presentó resultados concluyentes en 28 (70%) cepas, mientras que los métodos moleculares, en las 40(100%) muestras. La MFP detectó 10 cepas resistentes a la dapsona (R 100-5, R10-4, R1-1)- los métodos moleculares detectaron mutaciones en 6/10 cepas dapsona- resistentes (60%). De los que 4/5(80%) eran R-100 y 2/4(50%) era R-10. Por tanto, la mutación en el gen *folP1* se asocia con un nivel elevado de resistencia DDS- como han afirmado otros grupos.<sup>6, 13</sup>

Las seis mutaciones del gen *folP1* eran de tipo translocación en el codón 55(4)- (Pro55Leu-02; Pro55Arg-02) - la mayor (3/4(75%) eran de tipo resistencia secundaria a la dapsona o en el codón 53(2)- (Thr53Arg-01; Thr53Gly-01)- 1 cada uno de tipo resistencia primaria y secundaria. Por tanto, la mutación 55 era más frecuente en las cepas resistentes R 100.<sup>6</sup>

No se detectaron mutaciones en el gen *folP1* entre las 18 cepas dapsona susceptibles (100% especificidad) y entre 12 de estas cepas que no detectaron crecimiento en la MFP. Ninguna cepa presentó mutación en el gen *rpoB* y *gyrA*. No se ha identificado ningún marcador molecular para la clofazimina, por tanto no se dispone de método molecular.

Como la posología diaria de dapsona en la MDT es de 100 mg, sólo la R 100 es clínicamente relevante.<sup>13</sup> En nuestro estudio, excepto en un caso de recaída (4/5), todos con nivel R 100 de resistencia presentan mutaciones en el gen *folP1*. Dos casos de recaída (una de tipo IR y el otro LR) y un nuevo caso con IR no presentaron mutación. Además, a estos tres casos el crecimiento fue menor de 2 log y el pasaje no reveló crecimiento (*Tabla 4*).

El único caso de recaídas de tipo muy resistentes a DDS y RMP no reveló mutación en los genes *folP1* y *rpoB*, era un caso de recidiva PB- MDT con tratamiento irregular después de iniciar la MB- MDT. El recuento de MFP reveló un crecimiento marcado 2 log y el pasaje para confirmar la resistencia no presentó crecimiento frente a DDS, RMP y CLF. A los dos años, el paciente presentó regresión de nódulos. El IB no presentó incremento. En general, se observó que las cepas muy resistentes con crecimiento adecuado de 2 log en MFP y/o crecimiento en el pasaje presentaron mutaciones en el gen *folP1* (*Tabla 4*). Se ha repetido casos similares en otros estudios sobre la falta de concordancia entre el MFP y los métodos moleculares, expresando la debilidad del protocolo para la administración de dapsona a ratones.<sup>14</sup> Esto parece sugerir que la definición de crecimiento significativo (ejm. incremento de 1 log) en el grupo de ensayo o en el protocolo de administración de dapsona deberían ser revisados.

El MFP, es laborioso y lento pero además requiere un equipamiento caro y personal experimentado. Con la disminución de la prevalencia de la lepra han desaparecido la mayoría de los laboratorios con experiencia en la inoculación MFP.<sup>15</sup> Además, el éxito de la técnica MFP depende mucho de la correcta obtención de la biopsia y el tiempo que pasa hasta su inoculación- esto obliga a transportar la biopsia sobre hielo seco e inocular antes de las 72 horas.

El método molecular sólo requiere extracción DNA, amplificación PCR y purificación del amplificado, y en unos días ya se obtiene el resultado. La secuenciación del amplificado en un centro de referencia puede tardar unos días más. Por tanto, el resultado se obtiene en una semana o menos y se está haciendo cada vez más asequible en países en desarrollo como la India. La secuenciación como que es más sofisticado se puede centralizar. Las técnicas moleculares además de su rapidez, elevada sensibilidad, también solucionan mucho de los problemas inherentes de la MFP. Como la metodología, sólo requiere DNA, los problemas de transporte de la muestra y el retardo hasta su procesamiento no presenta ningún inconveniente sobre el resultado final. Terminado en cuanto a todos estos factores, la OMS ha ini-

ciado recientemente un programa de vigilancia para resistencia en lepra con estas técnicas moleculares.<sup>14</sup>

Aunque los resultados de nuestros estudios no son nuevos, constituye el primer trabajo de su tipo en ésta región y enfatiza el potencial de las técnicas moleculares para una detección rápida de *M. leprae* resistente. Sin embargo, la detección de resistencia basada en genes presenta alguna limitación, como que si el mecanismo de resistencia no esté mediado por mutaciones dianas en los genes no se puede detectar o el gen puede estar presente pero no transcrito. Se necesita más estudios para explorar la aplicación de este método molecular rápido en las investigaciones de rutina de la resistencia en lepra multibacilar.

**Tabla 4.**

Estatus clínico	Tratamiento previo	Resultados MFP en el grupo DDS			Mutación <i>folp1</i>
		Tipo de resistencia	Recuento de cultivos	Crecimiento con pase	
1. Recaída	PB-MDT	HR	1.4 x 10 <sup>5</sup>	Sin crecimiento	Ninguna
2. Recaída	Mono	HR	2 x 10 <sup>6</sup>	Crecimiento (+)	Pro55Leu
3. Recaída	MB-MDT	HR	2.8 x 10 <sup>6</sup>	Crecimiento (+)	Pro55Arg
4. Recaída	MB-MDT	HR	1.1 x 10 <sup>6</sup>	Crecimiento (+)	Pro55Leu
5. Deflt/recur	MB-MDT Irregular	HR	1 x 10 <sup>6</sup>	Crecimiento (+)	Thr53Arg
6. Nuevo caso	Nil	IR	3 x 10 <sup>5</sup>	Crecimiento (+)	Thr53Gly
7. Nuevo caso	Nil	IR	7.31 x 10 <sup>5</sup>	Crecimiento (+)	Pro55Arg
8. Recaída	MB-MDT	IR	1.8 x 10 <sup>5</sup>	Sin crecimiento	Ninguna
9. Recaída	MB-MDT	LR	2 x 10 <sup>5</sup>	Sin crecimiento	Ninguna
10. Nuevo caso	Nil	IR	5.6 x 10 <sup>5</sup>	ND	Ninguna

Nota: PB-MDT-Multiterapia Paucibacilar; MB-MDT-Multiterapia multibacilar; HR-Alto grado de resistencia; IR-Grado intermedio de resistencia. LR-Bajo grado de resistencia, Deflt/recur-Incumplidores con recurrencias. ND-No hecho.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo técnico de la Directora y Mrs. Santha Arumugam, Enguido Experimentación Animal, Instituto Schiefflin de Investigación Sanitaria y Centro para la Lepra, Karigiri, Tamil Nadu, India, para la inoculación en almohadilla plata. También, agradecemos la asistencia proporcionada por la Mrs. Suganthi Rajasekar, del Centro de Investigación para la Tuberculosis, Chennai, Tamil Nadu, India, en la secuencia DNA. El consentimiento de todos los pacientes participantes por el Centro para la Formación en Lepra y el Instituto de Investigación, de Chengalpattu, Tamil Nadu, India.

No recibimos apoyo financiero de ninguna agencia o asociación.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Chemotherapy of leprosy for control programs. WHO Technical Report Series 675. Geneva: World Health Organization, 1982.
2. Pettit JHS, Rees RJW. Sulphone resistance in leprosy. An experimental and clinical study. *Lancet*, 1964; 2673–2674.
3. Jacobson RR, Hastings RC. Rifampin-resistant leprosy. *Lancet*, 1976; 2: 1304–1305.
4. Baohong J, Perani EG, Petinom C *et al.* Bactericidal activities of combinations of new drugs against *Mycobacterium leprae* in nude mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996; 40: 393–399.
5. Kai M, Matsuoka M, Nakata N *et al.* Diaminodiphenylsulfone resistance of *Mycobacterium leprae* due to mutations in the dihydropteroate synthase gene. *FEMS Microbiol Lett*, 1999; 177: 231–235.
6. Williams DL, Spring L, Harris E *et al.* The dihydropteroate synthase of *Mycobacterium leprae* and dapsone resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44: 1530–1537.
7. Honore N, Cole ST. Molecular basis of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993; 37: 414–418.
8. Cambau E, Perani E, Guillemin I *et al.* Multidrug resistance to dapsone, rifampicin and ofloxacin in *Mycobacterium leprae*. *Lancet*, 1997; 349: 103–104.
9. Maeda S, Matsuoka M, Nakata N *et al.* Multidrug Resistant *Mycobacterium leprae* from patients with Leprosy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45: 3635–3639.
10. Ebenezer GJ, Norman G, Joseph GA *et al.* Drug resistant-*Mycobacterium leprae* – results of mouse footpad studies from a laboratory in south India. *Indian J Lepr*, 2002; 74: 301–312.
11. Colston MJ, Hilson GRF, Bannerjee DK. The ‘proportional bactericidal test’ - a method for assessing bactericidal activity of drugs against *Mycobacterium leprae* in mice. *Lepr Rev*, 1978; 49: 7–15.
12. Hermans PW, Schuitema AR, Van Soolingen D *et al.* Specific detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains by Polymerase Chain reaction. *J Clin Microbiol*, 1990; 28: 1204–1213.
13. Cambau E, Cathagena L, Chauffour A *et al.* Dihydropteroate Synthase Mutations in the folP1 gene predict dapsone resistance in relapsed cases of Leprosy. *Clin Infect Dis*, 2006; 42: 238–241.
14. World Health Organization Report of the workshop on sentinel surveillance for drug resistance in leprosy: 20–22 October, 2008, Hanoi, Vietnam. *Lepr Rev*, 2009; 80: 98–115.
15. Baohong J. Rifampicin resistant leprosy: A review and a research proposal of a pilot study. *Lepr Rev*, 2002; 73: 2–8.



# INFORME DE LA SEXTA REUNIÓN DEL CONSORCIO (INICIATIVA PARA TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS PARA LA LEPRO) IDEAL CELEBRADA EN BEIJING, CHINA, DEL 23-25 AGOSTO DEL 2010.

Hazel M. Dockrell<sup>(a)</sup>, Annemieke Geluk<sup>(b)</sup>, Patrick Brennan<sup>(c)</sup>,  
Paul R. Saunderson<sup>(d)</sup>, Linda Oskam<sup>(e)</sup>, Diana N. Lockwood<sup>(a)</sup>, Weng Xiaoman<sup>(f)</sup>  
y Jan Hendrik Richardus<sup>(g)</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Se celebró en Beijing entre el 23 – 25 de Agosto de 2010 el sexto taller del Consorcio IDEAL. Asistieron 24 miembros del consorcio más personal invitado del Instituto de Medicina Tropical de Beijing, del Hospital Friendship Beijing y del Bellingham Research Institute Seattle. Los miembros que asistieron al taller procedían de China, Brasil, Colombia, Etiopía, India, Japón, Nepal, Países Bajos, Pakistán, Filipinas, Corea del Sur, Tailandia, Reino Unido y Estados Unidos.

En la inauguración, se homenajeó al Dr. Huan Ying Li, del Instituto para la Investigación en Medicina Tropical, que recientemente cumplió 90 años y que durante 35 años ha sido un elemento clave para el control de la lepra y los programas de investigación sobre la misma en la China.

No obstante, el gran progreso en la reducción del número de casos registrados en el mundo y que la resistencia frente a los anti- microbianos de la multiterapia (MDT) sigue siendo bajo, la incidencia de nuevos casos de lepra no disminuye en muchos países. Incluso, es todavía más preocupante que un elevado porcentaje de nuevos casos son positivos para la detección de bacilo ácido-alcohol resistentes (BAAR) y por tanto potencialmente infecciosos, y se puede esperar que siga habiendo transmisión y nuevos casos durante los próximos 5-20 años. Existe por tanto, todavía la necesidad de desarrollar nuevas técnicas diagnósticas para un control más eficaz de esta transmisión así como diagnosticar a los individuos con infecciones subclínicas, para minimizar la afectación neural y las subsiguientes deformidades.

<sup>(a)</sup> London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK.

<sup>(b)</sup> Leiden University Medical Centre (LUMC), Leiden, The Netherlands.

<sup>(c)</sup> Department of Microbiology, Colorado State University, Fort Collins, Colorado 80532- 1677, USA.

<sup>(d)</sup> American Leprosy Missions, Greenville, USA.

<sup>(e)</sup> KIT Biomedical Research, Amsterdam, The Netherlands.

<sup>(f)</sup> Beijing Tropical Medicine Research Institute, Beijing, China.

<sup>(g)</sup> Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands.

Correspondencia a: Linda Oskam, KIT (Royal Tropical Institute) Biomedical Research, Meibergdreef  
39, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands (e-mail: loskam@kit.nl)

**Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2011; 82(1): 80-85.**

El primer día se dedicó a una revisión general del estado de la investigación en la lepra entre los colaboradores de las distintas instituciones y de los programas de control en los países más relevantes.

## EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR

El grupo de epidemiología molecular de IDEAL ha marcado sus objetivos de desarrollar unos marcadores moleculares para poder comparar la diversidad de cepas y que sea una herramienta para la investigación prioritaria para el control tanto en el campo como en el control clínico de los casos de lepra. El grupo ha establecido 14 marcadores VNTR además de identificar marcadores menos fiables y consistentes que deben ser excluidos en futuros estudios. Se publicaron recientemente los primeros resultados de los estudios de epidemiología molecular, de la Dra. Vara Vissa de CSU y el Dr. Tom Gillis del NHDP y que comprende la obtención de muestras de Brasil, México, Colombia, China, India, Tailandia y Filipinas, se publica recientemente en una numero especial de *Leprosy Review*<sup>1</sup>. Estos marcadores constituyen una base fiable y de alta resolución para la identificación de cepas de *M. leprae*. Para poder completar las bases de datos se necesitan más resultados con cepas de *M. leprae* en otros países.

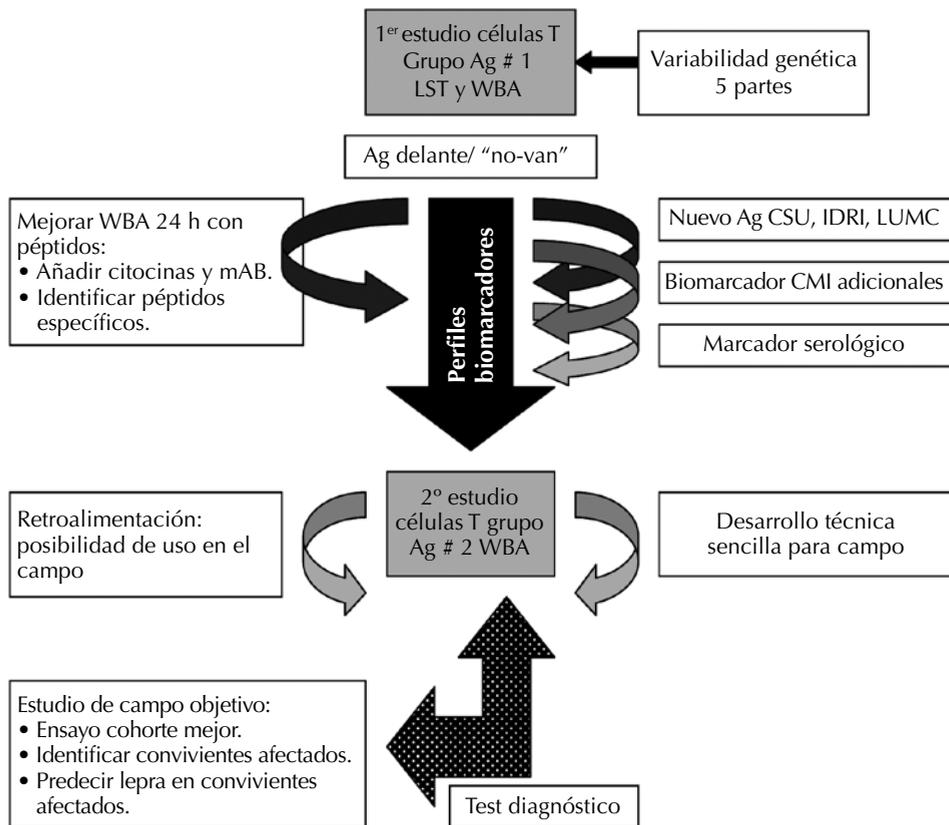
Se puede conseguir más información a nivel global sobre la población y las migraciones en relación al *M. leprae* entre distintos países al comparar los resultados de los estudios de los SNP del grupo del Dr. Stephen Cole. El Dr. Stephen Cole y el Dr. Barry Hall del Instituto de Investigación Bellingham han propuesto otro sistema para analizar los datos obtenidos del programa Nearest/Neighbors (vecino más próximo). Este programa permite determinar el vecino más cercano de una nueva cepa entre todos los que están registrados en el programa. El Dr. Barry Hall registró todos los variantes de cepas del *M. leprae* en esta base de datos. Se puede acceder y descargar la base de datos a través de la web Bellingham Research Institute: <http://web.me.com/barryghall/Leprosy/Database/Database.html>. En el futuro se espera conservar el programa en una Universidad o Institución de Investigación, y se ampliará para incluir una base de datos con acceso directo a la web y la posibilidad de efectuar una búsqueda y análisis inmediato a través de la interfaz de la web.

Resultará muy útil analizar los tipos de cepas de *M. leprae* de las zonas donde se llevaran a cabo estudios de este tipo, si todavía no se dispone de dicha información. Los participantes identificaron gran cantidad de estudios y casos donde se podría aplicar este panel VTNR para intentar obtener más información relevante. Esto incluye si existe algún tipo determinado de cepa *M. leprae* relacionado con la afectación neural o reacciones como la ENL, cuya frecuencia esta confirmado que es geográficamente variable. Con esta metodología, se puede estudiar el papel de posibles reservorios animales o del medio ambiente incluso investigar posibles relaciones entre algunas cepas particulares y tendencias en la incidencia de la lepra en zonas que presentan variaciones epidemiológicas. Se acordó, que dado los pocos casos de recaídas, no es posible examinar suficientes casos de recaídas para determinar si trata de una recaída o reinfección.

## INMUNODIAGNÓSTICOS – TÉCNICAS CELULARES

El grupo de estudio sobre células T dirigido por el Dr. Annemieke Geluk del LUMC, está desarrollando técnicas que puedan ser útiles para identificar posibles infecciones de tipo subclínico con *M. leprae* (Figura 1).

Estudios previos (2005-2008) del grupo IDEAL no consiguieron reproducir los buenos resultados obtenidos en pacientes infectados y convivientes de Brasil. Un problema ha sido el elevado número de respuestas positivas en grupos de controles endémicos sanos. Estudios posteriores (2009-2010) han identificado un mayor número de antígenos *M. leprae* (proteínas y péptidos) que pueden inducir células T, *M. leprae* específica, sin reactividad cruzada con tuberculosis. Estos antígenos serán comprobados y evaluados en otras zonas con distintos niveles de endemidad. Otros trabajos han apoyado la hipótesis de que dichas respuestas celulares T frente a los antígenos específicos *M. leprae* están asociadas con el nivel de endemia del *M. leprae* en esa comunidad y puede indicar que en zonas donde la transmisión de la lepra sea significativa, muchos individuos de la comunidad están siendo expuestos e infectados



**Figura 1:** Inmunodiagnóstico plan de trabajo del grupo IDEAL 2005-2010.

subclínicamente en *M. leprae*. Otra área de investigación del grupo de células T es si los cultivos de sangre total antígeno estimulados pueden utilizarse para distinguir individuos que puedan estar desarrollando la enfermedad clínica de los que han sido expuestos e infectados pero que probablemente no enfermaran. Se están consiguiendo buenos resultados en el LUMC con nuevos ensayos multiplex que parecen confirmar que un planteamiento de este tipo podrá distinguir distintos grupos más predisuestos a enfermar que otros basados en su perfil inmunológico.

Otro objetivo es el desarrollo de un test simple de CMI para su uso en el campo. El nuevo formato en estudio, se basa en el QuantiFERON®- TB Gold In Tube test, es decir una técnica con sangre total e incubación de una noche y un ELISA a continuación, específico para IFN- $\gamma$ . Además, un test inmuno cromatográfico está siendo desarrollado por la LUMC para determinar las respuestas IFN- $\gamma$  después de la estimulación con sangre total<sup>2</sup>. Es de destacar que esta técnica inmuno cromatografía para el análisis de IFN- $\gamma$  puede combinarse con otras citocinas, así como con anticuerpos específicos frente al PGL-1. También, está en estudio para su desarrollo una técnica similar, en el IDRI de Seattle, Washington que combina PGL-1 y proteínas recombinantes.

Estas técnicas descritas anteriormente facilitarán el diagnóstico de la lepra en el campo de una forma más amplia.

#### ¿Y AHORA QUÉ? PROYECTO PUENTE PARA PREPARAR EL ENSAYO FASE II/ III.

El protocolo exacto para afrontar las próximas intervenciones no está totalmente diseñado, pero las posibilidades incluyen una intervención mediante quimioprofilaxis a contactos de lepra, quizás comparando con los vacunados con una vacuna *M. leprae* nueva o con el BCG actual. Habrá que determinar y preparar una zona con un número suficiente de nuevos casos de lepra, una infraestructura adecuada y la experiencia necesaria para llevar a cabo un ensayo de este tipo.

Se ha desarrollado un proyecto puente recientemente por MALTALÉP con el título: "El efecto combinado de la quimioprofilaxis con rifampicina e inmunoprofilaxis con BCG, en la prevención de la lepra en contactos: un ensayo aleatorio controlado". Una dosis única de rifampicina previene el 56% de los casos incidentes de lepra durante los dos primeros años, cuando se administran a los contactos de los nuevos casos diagnosticados. La inmunización de los contactos con BCG está menos documentada, pero parece presentar eficazmente protección hasta los nueve años; una desventaja es el incremento de casos durante el primer año de inmunización. Conocemos que estas dos formas de profilaxis pueden complementarse, produciendo un efecto preventivo mayor cuando se administran juntas. Esta hipótesis será evaluada en un ensayo clínico de tipo aleatorio en Bangladesh, para comparar BCG con BCG más rifampicina en los contactos de nuevos casos de lepra; al grupo de ensayo, se le administrará BCG seguido de rifampicina, a los dos meses. En total se incluirán 10.000 contactos en cada brazo de intervención. El seguimiento se hará al año siguiente. El resultado para la evaluación será la prevención de lepra clínica en ese año.

Este proyecto proporcionará una plataforma para futuros ensayos clínicos que los investigadores podrán evaluar mas ampliamente en el campo y en que los instrumentos diagnósticos y moleculares, desarrollado por IDEAL puedan ser aplicados y confirmados para su aplicación en el campo. Estos ensayos clínicos serán la plataforma en la que se podrán evaluar las técnicas más sencillas desarrolladas por el grupo de células T de IDEAL para el análisis de la infección por *M. leprae* y subyacente pronóstico de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

La lepra no se considera ya un gran problema de salud pública. Es evidente el gran progreso en la reducción de la prevalencia de dicha enfermedad y la ausencia significativa de casos resistentes a la MDT debe significar que los nuevos casos diagnosticados son tratados satisfactoriamente. Sin embargo, el desafío que supone el mantenimiento de los nuevos casos anuales y el problema de las reacciones y afectación neural, con discapacidades siga siendo un problema muy serio, y se espera que las nuevas técnicas desarrolladas por el Consorcio IDEAL contribuyan a la identificación de nuevos casos en fase precoz y reduzcan la transmisión y desarrollo de discapacidades.

## AGRADECIMIENTOS

El Consorcio IDEAL se sustenta mediante una beca de NLR (nº ILEP:7.01.02.48, con contribución de la Turing Foundation, GLRA, ALM, TLMI, Cio-mal, Fontilles), y anteriormente había estado apoyado por el Programa Heiser para Investigación en Lepra y Tuberculosis a través de New York Community Trust.

## REFERENCIAS

1. Richardus JH, editor. Epidemiology in leprosy. *Lepr Rev*, 2009; 80: 235–326.
2. Corstjens PLAM, Zuiderwijk M, Tanke HJ, van der Ploeg-Schip J, Ottenhoff THM, Geluk A. A user-friendly, highly sensitive assay to detect the IFN-gamma secretion by T cells. *Clin Biochem*, 2008; 41: 440–444.

## ANEXO: LISTA DE PARTICIPANTES (POR ORDEN ALFABÉTICO)

1. Kidist Bobosha Aboma, Armauer Hansen Research Institute, Addis Ababa, Ethiopia.
2. Patrick Brennan, Colorado State University, Fort Collins, USA.
3. Margaret Cang, Leonard Wood Memorial Hospital, Cebu, the Philippines.
4. Nora Cardona-Castro, Colombian Institute of Tropical Medicine, Antioquia, Colombia.
5. Xiaohua Chen, Beijing Tropical Medicine Research Institute, Beijing, China.
6. Sang-Nae Cho, Yonsei University, Seoul, South Korea.

7. Hazel Dockrell, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.
8. Malcolm Duthie, Infectious Disease Research Institute, Seattle, USA.
9. Mannam Ebenezer, Karigiri Research & Training Centre, Karigiri, India.
10. Annemieke Geluk, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands.
11. Thomas Gillis, National Hansen's Disease Programs, Baton Rouge, USA.
12. Deanna Hagge, Anandaban Hospital Mycobacteria Research Laboratory, Anandaban.
13. Nepal.
14. Rabia Hussain, Aga Khan University, Karachi, Pakistan.
15. Rupendra Jadhav, Stanley Browne Laboratories, Miraj, India.
16. Masanori Kai, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan.
17. Vijaya Lakshmi, Blue Peter Research Centre, Hyderabad, India.
18. Huaying Li, Beijing Tropical Medicine Research Institute, Beijing, China.
19. Jian Liou, Beijing Tropical Medicine Research Institute, Beijing, China.
20. Diana Lockwood, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.
21. Masanori Matsuoka, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan.
22. Indira Nath, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India.

**CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2011**

*Edición Médicos*

**48º CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA**

**48<sup>curso</sup>**  
internacional de  
**LEPROLOGÍA**

del 21 al 25 de noviembre 2011  
EDICIÓN MÉDICOS

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

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

**Del 21 al 25 de noviembre 2011**

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

**MÁS INFORMACIÓN**

Tel. 00 34 96 558 33 50

Fax. 00 34 96 558 33 76

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



## PRÓXIMOS CONGRESOS

Del **23 al 26 de noviembre de 2011**, tendrán lugar el Congreso Brasileño de Leprología y el Congreso Regional de la *International Leprosy Association*, en Maceio, Brasil.

Para más información, contactar con el Dr Marcus Virmond,  
e-mail: mvirmond@ilsl.br

Del **29 de noviembre al 1 de diciembre de 2011**, tendrá lugar el 2º Congreso de RBC Asia Pacífico en Manila, Filipinas.

Para contactar: apcbrcongress@ncda.gov.ph y <http://www.cbrcongress.com/>

TBC **2013**, se celebrará el 18º Congreso Internacional de Leprología en Bruselas, Bélgica, tbc.

Contacto: Dr Marcus Virmond, e-mail: mvirmond@ilsl.br



### **P. LUIS RUIZ, S. J. (1913-2011)**

A los 97 años, y tras una agitada vida a sus espaldas, el pasado 26 de julio fallecía el Padre jesuita Luis Ruiz.

Gran parte de su existencia la pasó en China, donde trabajó como profesor de inglés y atendiendo los centros de la Misión de Anking en tiempos de la ocupación japonesa. Años más tarde, cuando se creó la República Popular China, los comunistas cerraron la Misión, fue encarcelado y enfermó de fiebres tifoideas. Ya curado, en 1951 es expulsado de China y se instala en Macao. Es allí donde comienza su trabajo con los refugiados que huían de los comunistas. Con la declaración en 1969 de que Macao era territorio chino bajo administración portuguesa, los refugiados chinos que llegan a Macao son considerados ilegales y ayudados por el P. Ruiz. Es en esa época que inicia su labor con los ancianos.

También creó asilos para enfermos mentales. Pero no fue hasta 1986, con 70 años de edad, cuando comenzó su actividad con los enfermos de Hansen, llegando a atender a 10.000 afectados. Y en sus últimos años, aún tuvo tiempo de crear un centro para enfermos de sida.

Por todo ello, el P. Ruiz fue galardonado con la Medalla de la Orden del Mérito Civil del Gobierno de Macao, entre otros premios. No obstante, su mayor recompensa, sin duda, fue trabajar por los más necesitados.

Descanse en paz.



### LA ASOCIACIÓN FONTILLES VISITA NICARAGUA Y HONDURAS

José Ramón Gómez Echevarría

Durante el mes de mayo de este año, el equipo médico–investigador de la Asociación Fontilles visitó Nicaragua y Honduras. El trabajo está englobado dentro del proyecto financiado por la Generalitat Valenciana para cooperación en países en vías de desarrollo, y desarrollado conjuntamente por el Departamento de Parasitología (Dr. Fernando Bornay) de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante y la Asociación Fontilles.

Este viaje fue el tercero dentro del marco de dicho proyecto, y consistió en el examen clínico y toma de muestras biológicas, sobre todo en población infantil, para confirmar el diagnóstico de lepra y leishmaniasis cutánea en distintas aldeas de los departamentos de Chinandega (Nicaragua) y Choluteca (Honduras).

Las aldeas habían sido cribadas anteriormente en Choluteca por la Dra. Lesny Fuentes Morales, Directora del Programa Nacional de Lucha contra la Lepra en Honduras, y en Chinandega por el Dr. Nelson Caballero, médico responsable de la ONG *Asociación para el Desarrollo de los Pueblos (ADP)*, referencia local de la Asociación Fontilles en Nicaragua.

En los Centros de Salud de los municipios que fueron visitados se realizó una valoración clínica y dermatológica a todas las personas que acudieron, control de todos los enfermos de lepra diagnosticados, revisión de los convivientes de dichos enfermos, encontrando nuevos casos de la enfermedad. También se tomaron muestras de piel, sangre, moco nasal, tierra, etc. para poder continuar nuestros Proyectos de Investigación que van orientados al diagnóstico, contagio y demás de esta enfermedad.

La dificultad diagnóstica exige la aplicación de técnicas de Biología Molecular, muy específicas y sensibles para la confirmación del diagnóstico, y que en años anteriores incluso han confirmado la co-existencia de ambas enfermedades en algunos niños.

Con la toma de muestras nasales y medioambientales se intenta establecer el patrón de transmisión del bacilo en la comunidad, mediante la existencia de portadores sanos y posibles reservorios naturales como muestras de tierras en zonas muy frecuentadas por la población de las distintas comunidades.

Siguiendo con nuestro compromiso con Nicaragua hace 4 años, la Dra. Elvia Martínez Morales (dermatóloga del Hospital Leprológico de Managua) pasó unos meses con una beca en nuestro Sanatorio y actualmente es la responsable del control de lepra del Hospital Dermatológico de Managua. Conseguida esta infraestructura hemos ampliado los objetivos de nuestro Proyecto, que junto a la erradicación de la lepra trata actualmente de mejorar las condiciones nutricionales de los niños y la salud materna, conseguir un agua más segura, prevenir y tratar las enfermedades prevalentes en la infancia y continuar luchando contra la Leishmaniasis cutánea.



Durante el año 2011 también han permanecido en el Sanatorio responsables del Programa de Leprosia de El Salvador, la enfermera Margarita Arana de Serrano y la Dra. Gladys Bonilla, Directora del Programa de dicho país.

Estamos a la espera de la Dra. Garbiñe Riley, Directora del Programa de Leprosia de Guatemala, por lo cual tras un trabajo ya de años podemos decir que nuestra Institución tiene asentada una importante infraestructura en los países centroamericanos para luchar contra la Leprosia, otras patologías dermatológicas frecuentes e intentar mejorar las condiciones sanitarias globales de la población de estos países.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL LEPROA

Montserrat Pérez López\*

#### LEPROA INDETERMINADA

##### PITIRIASIS VERSICOLOR

Micosis causada por el hongo *Malassezia furfur* y otras especies que parasitan la capa córnea produciendo manchas hipocrómicas, hiperocrómicas o eritematosas. Presentan descamación. Su tamaño inicial es el de una lenteja tendiendo a crecer y juntarse pudiendo llegar a invadir grandes zonas del cuerpo, principalmente en el tronco, brazos, cuello, cara y espalda. La sensibilidad es siempre normal. (*Figura 1*)

##### PITIRIASIS ALBA (ECZEMÁTIDE HIPOCROMIANTE O DARTRO VOLANTE)

Se caracteriza por manchas hipocrómicas, redondeadas, con bordes externos imprecisos que pueden aparecer en pequeño o gran número. Se localizan principalmente en la cara, tronco y miembros superiores. El aspecto de las manchas es áspero con micropápulas. La causa es desconocida coexistiendo con frecuencia con casos de alergia familiar, principalmente asma, rinitis o eczema atópico. La sensibilidad de las manchas está conservada. (*Figura 2*)

##### DERMATITIS SEBORREICA O ECZEMA SEBORREICO

Clínicamente se caracteriza por lesiones de tipo “caspa” en el cuero cabelludo y por lesiones eritematohiperocrómicas localizadas en la cara y en el tronco. Pueden ocurrir lesiones eritematohiperocrómicas, ovales, aisladas o confluentes que pueden confundirse con Hansen.

##### DERMATITIS SOLAR HIPOCROMIANTE

La mayoría de las veces transitoria, de observación común en personas morenas o de piel clara que se exponen demasiado al sol. Después de algunos días sin

\**Editora Fontilles Revista de Leprología.*



**Figura 1:** *Pitiriasis versicolor.*



**Figura 2:** *Pitiriasis alba.*

exposición al mismo la piel vuelve a ser normal. Las lesiones tienen formas irregulares más claras y un poco ásperas de tamaño variable. Se localizan en miembros superiores, cara y tronco.

#### HIPOCROMÍAS Y ACROMIAS RESIDUALES

Similares a las dermatitis ya descritas son siempre secundarias a patologías preexistentes.

#### NEVUS

Se manifiesta por manchas claras u oscuras la mayoría de las veces presentes desde el nacimiento que surgen en los primeros meses de vida, por lo general presentan contornos geográficos recordando a un mapa. La información de los familiares sobre esta lesión es muy importante. La sensibilidad está conservada. (*Figura 3*)

#### VITÍLIGO

Enfermedad caracterizada por máculas acrómicas localizadas principalmente en la cara, dorso de las manos, codos, rodillas, dorso de los pies, genitales, areolas

mamarias,... y en casos crónicos llegando a comprometer a todo el tegumento. Son lesiones asintomáticas. (Figura 4)

## LEPRA TUBERCULOIDE

### DERMATOFITOSIS

Ocasionada por hongos y adquirida por contacto con personas, animales o suelo contaminado. Tiene tendencia a la curación central y progresa por los bordes. La presencia de escoriaciones, cicatrices superficiales y prurito en las lesiones es importante para el diagnóstico de las dermatofitosis. Tienden a unirse y formar placas extensas pudiendo ocupar grandes áreas de la piel. (Figura 5)



**Figura 3:** *Nevus.*



**Figura 4:** *Vitíligo.*



**Figura 5:** *Dermatófitosis.*

## DERMATITIS SEBORREICA

Igual que en la lepra indeterminada

## LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

Enfermedad de causa desconocida, se manifiesta fundamentalmente en la cara y otras áreas expuestas del cuerpo como brazos, dorso y parte anterosuperior del torax, también son afectados el cuero cabelludo y los pabellones auriculares. Tiene tendencia a la cicatrización espontánea dejando hiper Cromías, acromías o atrofas. Empeora con el sol y el frío intenso y la sensibilidad es normal.

## ESCLERODERMIA EN PLACAS

Enfermedad de causa desconocida se manifiesta por lesiones en placas, únicas o múltiples, aisladas o confluentes. De coloración eritematosa al comienzo, posteriormente evoluciona a la hiper Cromía con áreas brillantes. La consistencia es dura y no conseguimos plegar la piel en la zona de la lesión. Posteriormente las placas pierden la consistencia dura y se vuelven atróficas, puede haber pérdida de la sensibilidad y de la sudoración.

## GRANULOMA ANULAR

Enfermedad de causa desconocida, a veces asociada a diabetes que se caracteriza por lesiones en placa, anulares u ovals muy parecidas a la lepra tuberculoide. La sensibilidad es normal. (*Figura 6*)

## SÍFILIS

Algunas lesiones del periodo secundario pueden recordar a la lepra tuberculoide. Los exámenes de laboratorio, la no existencia de pérdida de sensibilidad nos llevan al diagnóstico.

## SARCOIDOSIS

Puede presentar cuadros cutáneos e histopatológicos parecidos a la lepra tuberculoide. De causa desconocida además de lesiones cutáneas puede dañar a los pulmones y a los huesos.

## SARCOMA DE KAPOSI

Algunas lesiones en placa pueden recordar a la lepra tuberculoide, no existe alteración de la sensibilidad.



**Figura 6:**  
*Granuloma  
anular.*



**Figura 7:**  
*Cromomicosis.*

TUBERCULOSIS CUTÁNEA, CROMOMICOSIS (figura 7), LEISHMANIOSIS, PARACOCCIDIOMICOSIS, JORGE LOBO

Enfermedades producidas por bacterias, protozoos y hongos producen lesiones en placa que se confunden con lepra tuberculoide. La exploración de la sensibilidad, los exámenes micológicos, bacteriológicos e histopatológicos son fundamentales para el diagnóstico.

PITIRIASIS ROSA DE GIBERT

Enfermedad posiblemente de origen vírico que se manifiesta por una lesión inicial eritematosa, redondeada, descamación en collarete que se localiza en el tronco o en los miembros. Después de dos semanas aparecen lesiones nuevas semejantes y de menor tamaño generalmente asintomáticas. Cura espontáneamente en el plazo de uno a dos meses. (Figura 8)

**Figura 8:**  
*Pitiriasis Rosa de Gibert.*



### NECROBIOSIS LIPÍDICA

Enfermedad de causa desconocida asociada con frecuencia a diabetes. Se manifiesta por placas violáceas con centro amarillento, de bordes discretamente elevados y centro deprimido. En número variable y que pueden llegar a confluir. Se localizan fundamentalmente en las piernas.

### LEPRA LEPROMATOSA

#### FARMACODERMIAS

Son numerosos los fármacos capaces de producir lesiones cutáneas tales como máculas eritematosas, placas, nódulos, pápulas, ulceraciones y otras. Siempre deberemos investigar la historia del paciente principalmente en cuanto al uso de medicamentos. (Figura 9)

**Figura 9:**  
*Farmacodermias.*



## ERITEMA NUDOSO

Enfermedades bacterianas (tuberculosis, infecciones de garganta, linfogranuloma inguinal), sarcoidosis y otros cuadros clínicos pueden dar lugar a la aparición de nódulos eritematosos similares a los de las leprorreacciones de tipo 2. En todas estas patologías los nódulos tienden a ser duraderos, evolucionan a brotes y se localizan en las piernas principalmente.

## LEISHMANIOSIS ANÉRGICA

Es una variedad rara que se manifiesta por múltiples pápulas, tubérculos, placas aisladas o confluentes sobre la piel. El aspecto clínico es muy similar a la lepra lepromatosa y el diagnóstico se realiza por los exámenes de laboratorio.

## ENFERMEDAD DE JORGE LOBO

Micosis profunda encontrada en la región amazónica y países de América del sur y central. Se manifiesta por pápulas, tubérculos, nódulos y placas de color marrón oscuro que semejan a los queloides. Se localizan sobretudo en pabellones auriculares y miembros superiores e inferiores. La lesión en el pabellón auricular es unilateral en la lobomiosis y simétrica en la lepra lepromatosa. El diagnóstico se realiza por los exámenes de laboratorio. *(Figura 10)*



**Figura 10:**  
*Enfermedad de Jorge Lobo.*

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Enfermedad del grupo de las collagenosis que se manifiesta por lesiones cutáneas varias y afectación del estado general. Los exámenes de laboratorio nos darán el diagnóstico.

## XANTOMATOSIS

Enfermedades secundarias al aumento de determinadas fracciones de lípidos del organismo. Se manifiestan por pápulas o nódulos de coloración amarillenta. Los exámenes de lípidos nos dan el diagnóstico. (Figura 11)

## NEUROFIBROMATOSIS

Enfermedad de tipo familiar que se manifiesta por máculas oscuras en color café con leche, difusas y asintomáticas junto a tumoraciones de consistencia blanda o elástica. Muchas de ellas se deprimen por la presión digital. (Figura 12)



**Figura 11:** Xantomatosis.



**Figura 12:** Neurofibromatosis.

## LIPOMATOSIS

Tumores benignos formados por tejido graso, de tamaños variables, consistencia elástica, generalmente asintomáticos y múltiples. Pueden tener carácter familiar.

## LINFOMAS LEUCEMIA

Pueden manifestarse a nivel cutáneo como la lepra lepromatosa. El diagnóstico se realiza por los exámenes de laboratorio adecuados.

## LEPRA DIMORFA

El diagnóstico diferencial se realizará con todas las enfermedades antes reseñadas.



### LEPRORREACCIONES EN PACIENTES FROTIS POSITIVOS Y EN TRATAMIENTO CON COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS QUE CONTIENEN MOXIFLOXACINO

V. Halwai<sup>(a)</sup>, R. Ganapati<sup>(b)</sup>, V.V. Pai<sup>(c)</sup> y V. Rathod<sup>(d)</sup>

#### RESUMEN

Se describen los primeros casos de leprorreacciones en 22 pacientes con baciloscopias positivas después de administrar la dosis mensual supervisada de moxifloxacin, rifampicina, minociclina (MRM). Otro grupo de 25 pacientes recibió MRM más una dosis de 300 mg de clofazimina supervisada y 50 mg de clofazimina diaria. La mayoría de las leprorreacciones (13 de 15) se detectó durante los primeros 6 meses de tratamiento. La administración de clofazimina no incrementó las leprorreacciones, hecho que nos convenció para su inclusión en el tratamiento. Una muestra de ambos grupos con  $IB > 3$  presentó un declive constante durante 12 meses. Actualmente se prosigue con el programa de supervisión y vigilancia a largo plazo.

**PALABRAS CLAVE:** Reacciones, moxifloxacin, pacientes frotis positivo.

#### INTRODUCCIÓN

La fluoroquinolona moxifloxacin, una 8-metoxi-fluoroquinolona, es el principio activo más bactericida frente a la lepra. Su mecanismo de acción es la inhibición de la DNA-girasa, esencial para la replicación del DNA bacteriano.

La Tabla 1 refleja el poder bactericida frente al *M. leprae* de distintos principios activos, basado en las recomendaciones de la OMS (Grupo Técnico-Asesor de la OMS 2008).<sup>6</sup>

Se recomendó una combinación de moxifloxacin con rifampicina y minociclina para ensayos clínicos en humanos (Baojing Ji y J Grosset).<sup>1</sup> Sin embargo, actualmente no se dispone de información sobre esta combinación en humanos. En un ensayo clínico (Fe Eleanor, F. Pardillo *et al.* 2008)<sup>2</sup>, el moxifloxacin solo se reveló muy efectivo en 8 pacientes multibacilares. En otro ensayo (Fe Eleanor, F. Pardillo *et*

<sup>(a)</sup> Medical Officer, Bombay Leprosy Project (BLP)

<sup>(b)</sup> Director Emeritus, BLP

<sup>(c)</sup> Director, BLP

<sup>(d)</sup> Medical Officer, BLP

Correspondencia a: rganapati@gmail.com, bombayleprosy@gmail.com

al. 2008)<sup>3</sup>, informaron sobre una rápida mejoría clínica e inactividad significativa de la carga bacilar en dos pacientes con monoterapia a base de moxifloxacino en tratamiento con pautas arbitrarias.

**Tabla 1: Comparativa de la acción bactericida de los distintos principios activos**

Principio activo	Clase	Actividad bactericida en ratones*	Actividad bactericida en humanos
Pefloxacino	Fluoroquinolonas	++	++
Ofloxacino		++	++
<b>Moxifloxacino</b>		<b>+++</b>	<b>+++</b>
Claritromicina	Macrolido	++	++
Minociclina	Tetraciclina	++	++
<b>Rifapentina</b>	Rifampicina	<b>+++</b>	No constatada

\*Basado en la actividad (+) para dapsona y (+++) para rifampicina.

En el taller pre-Congreso (Resúmenes del 17º Congreso Internacional de Leprología, Hyderabad 2008)<sup>4</sup> sobre quimioterapia se recomendó la administración de rifapentina 900 mg o (rifampicina 600 mg) –moxifloxacino 400 mg– claritromicina 1000 mg (o minociclina 200 mg), siendo todas a base de una dosis mensual supervisada (las posologías son para adultos).

La Novena Reunión (Grupo Técnico-Asesor de la OMS 2008)<sup>6</sup> para el control de la lepra también recomendó una pauta para simplificar el tratamiento MB en base a un ensayo clínico.

Los ensayos clínicos en lepra con moxifloxacino 400 mg, rifampicina 600 mg y minociclina 200 mg (MRM) se reportaron por primera vez en 2009 (Ganapati *et al.* 2009). Los estudios hechos a 54 pacientes MB y PB revelaron que la respuesta clínica a todas las pautas era bastante significativa en un período corto de seguimiento. Sin embargo, si que había algún caso de leproreacción.

La conclusión final fue que se requiere un período mucho más largo de seguimiento para poder sacar más conclusiones.

## OBJETIVOS

El objetivo era el seguimiento de un grupo de 47 pacientes MB con baciloscopias positivas (38 hombres y 9 mujeres entre los 15 y los 60 años) en tratamiento con MRM. Se seleccionaron pacientes disponibles para análisis entre 6 y 12 meses. Se excluyeron los que habían recibido algún tratamiento anteriormente y los pacientes con signos de reacción.

Se evaluó el intervalo en el cual se presenta la primera leproreacción después de la administración de MRM, sobre todo en el grupo frotis positivo (BL, LL) que son los que están en mayor riesgo de desarrollar leproreacciones. El patrón de recurrencia de las reacciones no fue objetivo del estudio.

En el ensayo clínico, un grupo recibió clofazimina para evaluar sus propiedades antiinflamatorias en la prevención de leprorreacciones. Este grupo recibió 300 mg de clofazimina supervisada con la MRM seguida de dosis no supervisadas de 50 mg diarios (MRMC).

Aunque la muestra de pacientes muy bacilíferos (IB>3) en los grupos MRM y MRMC es reducida como se observa en la Tabla 2, se evaluó su estatus a los 6 y a los 12 meses.

#### OBSERVACIONES SOBRE LAS LEPRORREACCIONES

**Tabla 2: Total de pacientes baciloscopia positiva en MRM y MRMC**

MRM	25
MRMC	22
<b>Total</b>	<b>47</b>

**Tabla 3: MRM**

Duración del seguimiento	Primer episodio de reacción	Número de casos	% de reacciones
0 a 6 meses	8	10	80
6 a 12 meses	1	15	6.6

Pocos pacientes positivos reaccionaron después de 12 meses. Pero el número de pacientes en seguimiento fue menor.

**Tabla 4: MRMC**

Duración del seguimiento	Primer episodio de reacción	Número de casos	% de reacciones
0 a 6 meses	6	12	50
6 a 12 meses	2	10	20

1. Un elevado porcentaje de pacientes (similar a la MDT-OMS) presentaron leprorreacciones, aunque no resultaron graves y fueron controlables por tratamiento convencional. El rápido y potente efecto bactericida del moxifloxacino es quizás el motivo.
2. Casi todas las reacciones resultaron ser del tipo 1 y se presentaron durante los primeros meses de iniciar el tratamiento, como se observa en las Tablas 3 y 4.
3. Añadir clofazimina no tuvo ninguna influencia sobre la presentación de leprorreacciones, y no justifica su inclusión como se observa en la Figura 1. Esta afirmación tiene que confirmarse con una muestra mayor de MRMC.
4. Habrá un seguimiento a largo plazo para aportar conclusiones más firmes.

**Figura 1:** Paciente bajo pauta MRMC con reacción después de 4 meses de tratamiento

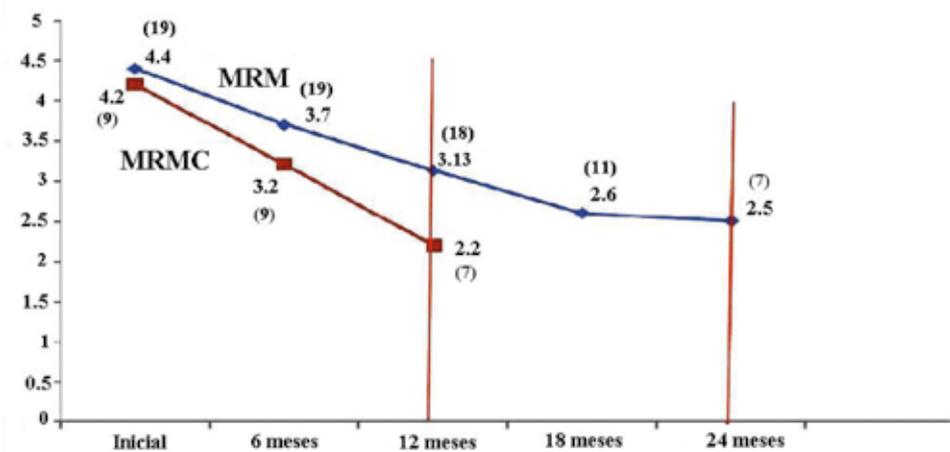


### DISMINUCIÓN DEL ÍNDICE BACTERIOLÓGICO (IB)

Es aconsejable el seguimiento de pacientes frotis positivos para estudiar la caída del IB durante períodos largos de tiempo, incluso después de eliminar el tratamiento en cualquier forma de “Tratamiento de Duración Predeterminada”.

En este estudio, la muestra de pacientes con elevado IB para seguimiento durante un tiempo prolongado es pequeña. Sin embargo, durante el período de estudio, el IB promedio de todos los pacientes disponibles con IB inicial >3.0 a los 6 y 12 meses presentó un declive continuo como se refleja en el gráfico de la Figura 2.

**Figura 2**



Los ensayos están todavía en marcha y se requiere un número mayor de pacientes y más tiempo al finalizar el tratamiento, así como de recidivas si se presentase algún caso durante el transcurso del período de estudio.

## AGRADECIMIENTOS

Estamos en deuda con la *European Academy of Dermatology and Venereology* por su apoyo económico a través de donaciones a *Leprosy Patients Relief Fund* (LPRF), que es la sección de investigación del *Bombay Leprosy Project*. Agradecemos la supervisión de la Sra. Nanda Ajayan y la labor administrativa del trabajador paramédico, Sr. Mahindra Shinde. También queremos agradecer a los Sres. Rahul Gupta y Sanjay Kulkarni por su apoyo informático.

## REFERENCIAS

1. Baohong Ji and J Grosset (2000). Combination of Rifapentine – Moxifloxacin – Minocycline for the treatment of leprosy, Asian Leprosy Congress, Agra.
2. Fe Eleanor F Pardillo, Jasmin Burgos, Tranquilino T Fajardo, Eduardo Dela Cruz, Rodolfo M Abalos, Rose Maria D. Paredes, Cora Evelyn S Andaya and R H Gelber (2008). Powerful Bactericidal Activity of Moxifloxacin in Human Leprosy, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52: 3113-3117
3. Pardillo FEF, Burgos J, Fajardo TT, Dela Cruz E, et al (2009). Rapid killing of *M. leprae* by moxifloxacin in two patients with lepromatous leprosy. *Lepr Rev.* 205-209.
4. R Ganapati, VV Pai, Khanolkar S, Shinde M (2009). “Ensayos clínicos con tratamientos basados en moxifloxacino: Comunicacion preliminar”, *Revista de Leprología* 2010; 27 (1): 49-55.
5. WHO Technical Advisory Group (2008). Report of the Ninth meeting on Leprosy Control.
6. Proceedings of the Pre Congress Workshop at 17<sup>th</sup> International Leprosy Congress (2008), Hyderabad, India.



## RECIDIVA POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON RIFAMPICINA Y OFLOXACINO DURANTE 28 DÍAS

V. Halwai<sup>(a)</sup>, R. Ganapati<sup>(b)</sup>, V. V. Pai<sup>(c)</sup> y M. Shinde<sup>(d)</sup>

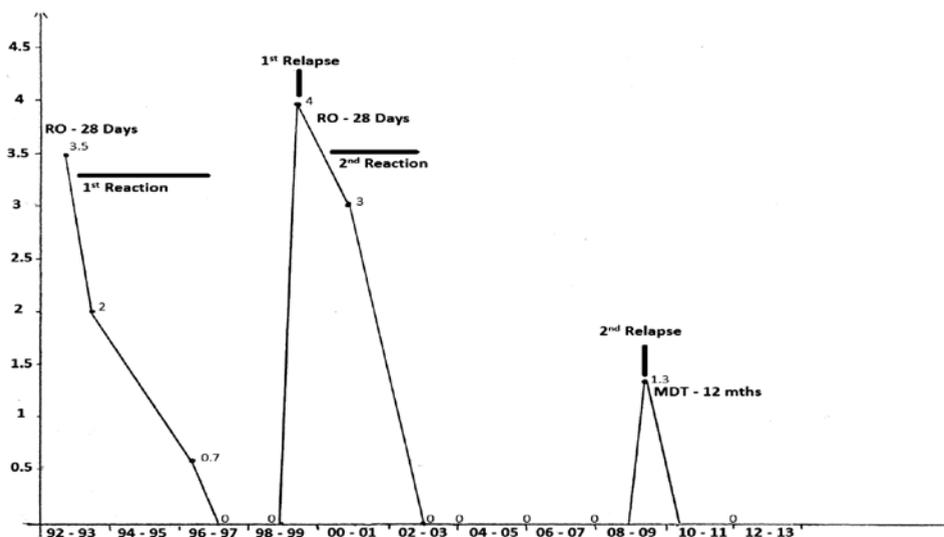
Las recidivas en la lepra después de haber completado la quimioterapia todavía están presentes. Se reciben informes de recidivas después de haber completado la MDT OMS durante 12 o 24 meses, así como de algunos casos tratados por más tiempo (Ganapati *et al.* 2001).<sup>2</sup>

Se están llevando a cabo ensayos clínicos multicéntricos a doble ciego en 15 centros de ocho países para evaluar la efectividad de la rifampicina y el ofloxacino (RO), y los resultados todavía no han sido publicados.

Describimos el caso de un paciente tratado con RO en un ensayo abierto que recidivó a los 7 años de haber completado el tratamiento (Ganapati *et al.* 1998).<sup>1</sup>

Se administró RO a un varón de 21 años diagnosticado de lepra lepromatosa difusa (IB: 3.5) durante 28 días en 1992. Nuestras observaciones sobre leprorreacciones y recidivas a lo largo de 20 años se resumen en la siguiente gráfica (Fig. 1).

Figura 1



<sup>(a)</sup> Medical Officer, Bombay Leprosy Project (BLP).

<sup>(b)</sup> Director Emeritus, BLP.

<sup>(c)</sup> Director, BLP.

<sup>(d)</sup> Paramedical Worker, BLP.

Correspondencia: Bombay Leprosy Project. Email: rganapati@gmail.com / bombayleprosy@gmail.com

## COMENTARIOS

Ya antes de que se haya publicado el informe final sobre los ensayos multicéntricos con RO-28, algunos datos provisionales publicados (Maria de Cunha, 2008)<sup>3</sup> indican que las recaídas son más frecuentes en el grupo RO que en el de MDT. Nuestra propia experiencia es parecida. Sin embargo, lo más interesante de este caso es que el paciente ha padecido dos recaídas durante los últimos 20 años y en ambos casos pudieron ser diagnosticados precozmente (*Fig. 2*) debido a los exámenes clínicos periódicos. Un síntoma clínico destacado ocurrió durante la segunda recaída, cuando el paciente se presentó con lesiones con prurito e infiltrados que no remitieron con antihistamínicos (Pai VV – Comunicación personal LML S. Noto, fechado 25/04/09).<sup>4</sup> Las baciloscopias tomadas en estas lesiones resultaron positivas. Además, la primera recaída (IB-3.5) respondió a la RO, y en la segunda (IB-1.3) se administró MDT. Hubo una rápida mejoría clínica y bacteriológica. El paciente es actualmente negativo. Creemos que las recaídas no son por resistencia del *M. leprae* a cualquiera de los principios activos administrados, sino por bacilos persistentes.

El paciente presentó neuropatía sensorial motora en las extremidades superiores con engrosamiento moderado del cubital derecho desde el día mismo del diagnóstico. La neuritis aguda que presentó en ambos episodios de la reacción (*Fig. 1*) se controló

**Figura 2**



B.J en el año 1992 (Inicial) B.I- 3.5



1999 (1ª recaída) B.I. – 4.0



2009 (2ª recaída) B.I. – 1.3

con esteroides y fisioterapia. La única secuela neurológica fue una moderada debilidad de los músculos de las manos.

El paciente continúa bajo supervisión.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos mucho la ayuda proporcionada por el Sr. DV Raja, trabajador paramédico, y el Sr. Sanjay Kulkarni, asistente informático.

## **REFERENCIAS**

1. Ganapati R, Pai VV, Revankar CR, Kingsley S, and Bulchand HO. (1998) "Relapse of Multibacillary Leprosy after Rifampicin and Ofloxacin Treatment for 28 Days; a case Report", *International Journal of Leprosy*, 66: 56.
2. Ganapati R, Bulchand HO, Pai VV, Kingsley S. (2001) "Relapsing Multibacillary Leprosy- A New Dimension to Transmission in Urban areas", *International Journal of Leprosy*, 69:2
3. Maria de Cunha (2008), Report of the Ninth Meeting of the WHO Technical Advisory Group on leprosy Control (Cairo, Egypt, 6-7 March 2008) 11-12.
4. Pai VV (2009), Pruritus in BL, LL and smear positive relapse leprosy lesion. LML dated 25<sup>th</sup> April, 2009 , email id - <Salvatore.noto@hsanmartino.it>



### Clínica y Diagnóstico

**McIver LJ, Parish ST, Jones SP, Kippin AN, Furlong TJ.** Glomerulonefritis aguda en un niño con tuberculosis multi-resistente y lepra multibacilar. [*Acute glomerulonephritis in a child with multidrug-resistant tuberculosis and multibacillary leprosy*] Med. J. Aust. [en línea] 2011; 195(3): 150-2. [Citado el 30 de agosto de 2011]. Disponible en Internet: <[http://www.mja.com.au/public/issues/195\\_03\\_010811/mci10105\\_fm.html](http://www.mja.com.au/public/issues/195_03_010811/mci10105_fm.html)>.

#### Resumen:

Un niño de 10 años de Papúa Nueva Guinea con tuberculosis multi-resistente y lepra multibacilar desarrolló una glomerulonefritis aguda mientras estaba ingresado en el Hospital Thursday Island, en Torres Strait, Queensland. Se trata del primer caso detectado en Australia donde estas enfermedades no son frecuentes y la combinación es extremadamente poco común, y señala puntos muy importantes referentes a la etiología de la enfermedad renal entre pacientes con tuberculosis y lepra.

**Porichha D, Rao AK, Nehemaiah E, Mishra MC.** Respuesta de los troncos nerviosos engrosados y lesiones cutáneas de los pacientes de lepra a la MDT. [*Response of thickened nerve trunks and skin lesions of leprosy patients to MDT*]. Indian J Lepr 2011, 83: 31-35.

#### Resumen:

Este trabajo evalúa la respuesta de los troncos nerviosos engrosados en los pacientes de lepra a la MDT. De los 1625 casos, 557 (34,2%) presentaron troncos nerviosos engrosados en el momento del diagnóstico. De entre estos casos, 175 (31,4%) se seleccionaron al azar y fueron examinados a los 5 años de haber finalizado el tratamiento farmacológico (RFT). El seguimiento revela un engrosamiento persistente en el 96 (54,8%) de los casos. Esta persistencia era mayor en los casos MD. 8 casos (4,6%) presentaron por primera vez desde el inicio del estudio engrosamiento. Se detectaron nuevas discapacidades en 6 (3,4%) de los casos, pero estos casos no se habían presentado voluntariamente para su chequeo. Seis casos presentaron reacciones. Considerado en conjunto los casos MD y PB, el engrosamiento fue de 96 (54,8%) casos comparado con la persistencia de lesión cutánea en 24 (13,7%) de los casos. Las personas con el engrosamiento de los troncos nerviosos requieren más asesoramiento para su autocontrol diario y detección precoz de posibles alteraciones.

**Sampaio L, Silva L, Terroso G, Pimenta S, Brandão F, Pinto J, Prisca A, Brito J, Ventura F.** Enfermedad de Hansen imitando una vasculitis sistémica. [*Hansen's disease mimicking a systemic vasculitis*]. Acta Reumatol Port [en línea] 2011; 1(61-64). [Citado en Enero-Marzo 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483282>>.

*Resumen:*

La enfermedad de Hansen, causada por *M. leprae*, se presenta con manifestaciones cutáneas y neurológicas. Las manifestaciones reumatológicas presentes en 1-5 % de los pacientes incluyen artritis, artralgiás, artropatía de Charcot, eritema nodoso y vasculitis. Se informa de un caso de una mujer de 86 años con poliartritis, nódulos subcutáneos y úlceras en extremidades inferiores con diagnóstico diferencial que incluye vasculitis primaria y afectación difusa de tejido conectivo y que resultó ser un caso de lepra en un país no endémico.

## Epidemiología y Prevención

**Montenegro RM, Molina MD, Moreira M, Zandonade E.** Perfil nutricional y dietético de los pacientes diagnosticados de lepra y tratados en las unidades de atención primaria de Gran Victoria, Estado de Espírito Santo, Brasil. [*The nutritional and dieting profiles of patients diagnosed with leprosy treated in the primary healthcare units of Greater Vitória, State of Espírito Santo, Brazil.*]. Rev Soc Bras Med Trop [en línea] 2011; 44(2):228-31. [Citado en Marzo-Abril 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21503549>>.

*Resumen:*

*Introducción:* El estudio actual analizó la lepra en relación a los perfiles clínicos, socio-demográficos y nutricionales de los pacientes diagnosticados en unidades de atención primaria en los suburbios de la Gran Victoria, Estado de Espírito Santo, Brasil, entre Enero a Diciembre de 2009.

*Métodos:* En el estudio participaron 152 pacientes de ambos sexos que empezaban la poliquimioterapia. Se obtuvo información sobre las condiciones sociodemográficas, antropométricas, bioquímicas y nutricionales mediante un cuestionario sobre la frecuencia de la alimentación (QEF), validado y adaptado a la cultura brasileña. El índice de masa corporal (IMC) se calculó para evaluar el estado nutricional del paciente.

*Resultados:* El estudio reveló que 79 (52%) de los participantes eran mujeres, con edad media de 40,4 años ( $\pm 16,9$ ), 81 (53,3%) de ellas estaban empleadas y el promedio de años de escolarización era de 7,1 ( $\pm 4,5$ ). Relativo a la enfermedad, 79 casos (52%) eran multibacilares y 73 (48%) paucibacilares. El índice bacteriológico resultó negativo en 125 (82,2%) pacientes. Se halló sobrepeso en el 11,8% y el 5,3%

tenía bajo peso. El arroz y los garbanzos eran los alimentos más frecuentes, en el 87,3% y 88,7% de los casos respectivamente.

*Conclusiones:* El estudio reveló que medidas sencillas, iniciadas en los centros de atención primaria pueden ayudar para mejorar el tratamiento de los pacientes con lepra.

## General e Historia

**Handog EB, Gabriel MTG, Co CC.** Lepra en las Filipinas: una revisión. [*Leprosy in the Philippines: a review.*]. *Inter Jour of Dermatology* [en línea] 2011; (5):576-581. [Citado en Mayo 2011]. Disponible en Internet: <DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05044.x>.

### *Resumen:*

La lepra es una enfermedad dermatológica que causa deformidades y discapacidades, que conllevan estigmatización y padecimientos psicológicos y está incluido en las “Enfermedades Desatendidas”. Su control se realiza en los Departamentos de Dermatología, con una orientación hacia la comunidad. El diagnóstico precoz es esencial para el control de la enfermedad. Se requiere un equipo multidisciplinario para su control con médicos experimentados, personal de laboratorio y equipo de enfermería. Todos los miembros del equipo deben percibir la existencia y proximidad de esta enfermedad.

**Patro BK, Madhanraj K, Singh A.** ¿Es la “Eliminación” de la lepra una ilusión conceptual? [*Is leprosy “Elimination” a conceptual illusion?*]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [en línea] 2011; 77(5): 549-551. [Citado el 26 de agosto de 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ijdvl.com/text.asp?2011/77/5/549/84043>>. DOI: 10.4103/0378-6323.84043.

### *Resumen:*

El 30 de enero de 2006, la India anunció la eliminación de la lepra como problema de salud pública a nivel nacional, bajo el control del Programa Nacional de Erradicación de la Lepra (NLEP). Han pasado cinco años desde dicha declaración y los profesionales sanitarios están preocupados sobre la confusión en el contexto del uso de distintas terminologías. Aunque en el pasado se ha afrontado el tema por epidemiólogos, leprólogos y directores de programas, se ha intentado revisar los tecnicismos comprometidos en el uso de distintas terminologías referentes a la lepra en India, de manera que sean útiles para los dermatólogos.

En cuanto a la salud pública, desde el inicio todos los esfuerzos se han dirigido a reducir la carga de la enfermedad y de ese modo el sufrimiento humano.

De acuerdo con esto, las definiciones/parámetros/sistemas de certificación se perfeccionan para facilitar la cuantificación y la documentación sobre la reducción de dicha carga.

En este contexto, la entender el significado de una serie de definiciones operacionales que han conseguido aceptación internacional resulta muy útil.

## Inmunopatología

**Ribeiro SL, Pereira HL, Silva NP, Souza AW, Sato EI.** Los anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I son prevalentes en muchos pacientes de lepra brasileños. [*Anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies are highly prevalent in a large number of Brazilian leprosy patients.*]. Acta Reumatol Port [en línea] 2011; (1):30-7. [Citado el 30 de agosto de 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483278>>.

### Resumen:

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de la anticardiolipina (aCL) y anti- $\beta$ 2-glicoproteína I (anti- $\beta$ 2GPI) en los pacientes de lepra, durante y después de la multiterapia (MDT) y evaluar si hay una correlación entre estos anticuerpos y algunas características clínicas de la lepra, incluyendo las formas clínicas, episodios reaccionales y el tratamiento.

**Métodos:** El estudio se llevó a cabo en 158 pacientes de lepra, 129 individuos sanos emparejados en edad y sexo, y 38 mujeres con síndrome antifosfolípídico primario (APS). Se obtuvieron características clínicas y demográficas de los pacientes de lepra, y las muestras de sueros se congelaron a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se analizan los anticuerpos mediante un ELISA casero (aCL) o un ELISA comercial (anti- $\beta$ 2GPI).

**Conclusión:** Se detectan niveles incrementados de aCL y anti- $\beta$ 2GPI en los pacientes con lepra y en el grupo de APS, sin embargo a diferencia del grupo APS, el inmunoglobulina predominante en lepra fue la IgM. La frecuencia de niveles más elevados de aCL y anti- $\beta$ 2GPI era significativamente mayor en los pacientes de lepra que en los individuos sanos (15,8% vs 3,1%,  $p > 0,01$ ; 46,2% vs 9,4%,  $p > 0,01$ ), respectivamente. La forma lepromatosa predominó entre los pacientes de lepra aCL positiva ( $p > 0,01$ ). No hubo diferencias en positividad aCL y anti- $\beta$ 2GPI entre los pacientes en tratamiento con MDT y los que lo habían completado. Además, el periodo entre el alta de la MDT y el inicio del estudio no tuvo ningún efecto sobre la positividad anti- $\beta$ 2GPI y si un ligero incremento en la positividad aCL de los pacientes pero en un periodo más largo de seguimiento ( $p = 0,04$ ) sugiriendo que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) no es un fenómeno transitorio. Aunque la aPL en la lepra es frecuentes y  $\beta$ 2GPI dependiente como el hallado en APS, la IgM no era el isotipo predominante y no había asociación con trombosis u otras manifestaciones de la APS.

**Scollard DM, Chaduvula MV, Martinez A, Fowlkes N, Nath I, Stryjewska BM, Kearney MT, Williams DL.** Niveles incrementados del ligado CXC y expresión genética en las leproreacciones de Tipo 1. [*Increased CXC Ligand 10 Levels and Gene Expression in Type 1 Leprosy Reactions*]. Clinical and Vaccine Immunology [en línea] 2011; 18(6): 947-953. [Citado en Junio de 2011]. Disponible en Internet: <DOI: 10.1128/CVI.00042-11>.

*Resumen:*

La reacción de Tipo 1 (T1R) es un síndrome inflamatorio sistémico que es causa de una significativa morbilidad en la lepra. Los T1R es consecuencia del incremento de la inmunidad celular en los tipos borderline de la lepra pero no hay marcadores de laboratorio para esta reacción. Ensayos preliminares han identificado niveles aumentados de la expresión genética del ligado CXC 10 (CXCL10) durante la T1R. Se evaluó en series de muestras de suero la conducta entre CXCL10 y la T1R clínica antes, durante y después de la misma. La expresión genética del CXCL10 se evaluó en muestras de biopsias tomadas antes y después de la T1R y se tiñeron las secciones para determinar las citocinas en anticuerpos mononucleares. El análisis secuencial de las muestras de suero, detectó niveles elevados circulantes de CXCL10 asociados con episodios de T1R (P=0,0001) pero sin evidenciar un valor predictivo preliminar en el nivel de la quimiocina. La transcriptasa inversa (RT)-PCR reveló una expresión elevada de transcripciones CXCL10 durante la T1R, pero no en pacientes sin T1R. No se observó correlación significativa entre la CXCL10 y los niveles de mRNA gama interferón (IFN- $\gamma$ ). La tinción inmunohistoquímica de la biopsia cutánea reveló un aumento total de la CXCL10 pero no identificó una mayor población de leucocitos más intensamente teñidos. El incremento de CXCL10 en muestras de suero y en las lesiones es característica de T1R. El análisis de CXCL10 abre nuevas posibilidades para el diagnóstico del laboratorio y el control de T1R. Los estudios sobre la regulación del CXCL10 pueden proporcionar información sobre los mecanismos de la T1R e identificar posibles nuevos tratamientos.

**Veena S, Kumar P, Shashikala P, Gurubasavaraj H, Chandrasekhar HR, Muruges.** Significado de la histopatología en los pacientes de lepra con 1-5 lesiones cutáneas con relación a la terapia. [*Significance of histopathology in leprosy patients with 1-5 skin lesions with relevance to therapy.*] . J Lab Physicians [en línea] 2011; 3(1):21-4. [Citado el 30 de agosto de 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701658>>.

*Resumen:*

*Antecedentes:* Los pacientes con 1-5 lesiones cutáneas son clasificado clínicamente como paucibacilar a efecto de tratamiento. Para un mejor control y tratamiento, esta clasificación tiene que ser revisada.

*Objetivo:* Estudiar un grupo de pacientes de lepra con 1-5 lesiones cutáneas y comparar los hallazgos clínicos con los histopatológicos y el estado bacteriológico de la piel para evaluar la relevancia y fiabilidad de esta clasificación.

*Materiales y métodos:* Estudio de 2 años con 31 pacientes con 1-5 lesiones cutáneas. Se clasificaron las biopsias según el tipo de patología y presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR).

*Resultados:* De los 31 pacientes, 19(61.2%) presentó una lesión única, 7(22.5%) dos lesiones, 4(12.9%) tres lesiones y sólo uno (3.22%) presentó cuatro lesiones, no hubo ningún paciente con cinco lesiones. De los 31 pacientes, (96.7%) se diagnosticaron clínicamente como borderline tuberculoide y un paciente (3.22%) como lepra tuberculoide. Las baciloscopias eran negativas para BAAR en todos los pacientes. El diagnóstico histológico fue: TT 1 (3.22%), BT 24 (77.41%) e BL 6 (19.2%). Se detectaron BAAR en 2(6.45%) de las 31 biopsias. La correlación clínico-patológica fue 76.6% en el grupo BT.

*Conclusión:* Los hallazgos en el grupo de 1-5 lesiones, que actualmente no se consideraban relevantes para criterios de tratamiento, deberían categorizarse mejor para la clasificación y gravedad de la enfermedad. El significado de hallar BAAR y la histopatología del tipo lepra multibacilar (MB) en las biopsias de pacientes considerados PB es fundamental para el tratamiento y que su duración puedan confirmarse.

## Molecular y Genética

**Salipante SJ, Hall BG.** El camino hacia la epidemiología molecular del *Mycobacterium leprae*: Estrategias, éxitos y deficiencias. [*Towards the molecular epidemiology of Mycobacterium leprae: Strategies, successes, and shortcomings.*]. Infect Genet Evol [en línea] 2011; [Citado el 24 de Junio de 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708290>>.

### Resumen:

El *Mycobacterium leprae*, el agente casual de la lepra, es un organismo que presenta desafíos para los que investigan la enfermedad a través de la epidemiología molecular. Como consecuencia, permanecen sin aclarar muchos aspectos sobre la transmisión de la enfermedad y su biología. En esta revisión, se exploran los principios generales de la epidemiología molecular y las dificultades que rodean los estudios sobre epidemiología molecular. Se revisan los adelantos de la última década en la tipificación de moléculas de las cepas a través de planteamientos como VNTR y SNP con sus ventajas y limitaciones. Se revisa todo lo conocido sobre la transmisión y orígenes históricos de la lepra a través de la epidemiología molecular y genética de la población bacteriana. Por último, se evalúan los puntos fuertes y débiles de la investigación en lepra, y posibles recomendaciones para el trabajo-futuro que podrían contribuir a aportar más información sobre esta enfermedad.

# Tratamientos

**Girdhar A, Kumar A, Girdhar BK.** Ensayo aleatorio controlado para evaluar el efecto de añadir claritromicina a la rifampicina, ofloxacino y minociclina en el tratamiento de la lesión única en la lepra paucibacilar del Distrito de Agra, India. [*A randomised controlled trial assessing the effect of adding clarithromycin to rifampicin, ofloxacin and minocycline in the treatment of single lesion paucibacillary leprosy in Agra District, India.*]. Lepr Rev 2011 Mar; 82(1): 46-54.

## Resumen:

Se evalúa aquí el potencial efecto a corto y largo plazo de añadir claritromicina a la rifampicina, ofloxacino y minociclina, la combinación llamada ROM para tratar a los pacientes paucibacilares con lesión única detectados en el campo. Se distribuyen aleatoriamente (mediante tabla enumerada al azar) 300 pacientes detectados durante una búsqueda activa en el distrito de Agra, con lepra paucibacilar de lesión única sin engrosamiento neural en dos grupos de tratamiento, 151 a ROM y 149 C-ROM. A todos los pacientes se les administró ROM o C-ROM y se les controló cada seis meses para evaluar el estado de la enfermedad, índices de curación, reacción y posible recaída. Para comparar el índice de recaídas se empleó el índice de supervivencia. El índice de curación a los dos años era del 93,1% en ROM y 91,4% en C-ROM. Durante este tiempo se habían detectado tres recaídas en el grupo ROM mientras que en el C-ROM se habían detectado dos. Por tanto, no hubo diferencia estadística entre los índices de recaída (2,1% frente al 1.41%,  $P = 0,287$ ) en los dos grupos. La observación a largo plazo de más de 3-5 años reveló nueve recaídas (5 en ROM, 4 en C-ROM) con un índice de recaída de 1.05/100 personas/año en ROM y 0.90/100 personas/año en C-ROM sin significación estadística ( $P = 0,87$ ). El estudio revela que añadir claritromicina a ROM no mejora significativamente la eficacia medida en términos de índices de curación e índices de recaída en pacientes de lepra con lesión única.

**Maghanoy A, Mallari I, Balagon M, Saunderson P.** Estudio de recaídas en pacientes multibacilares (MB) después de un año de multiterapia OMS (MDT) en Cebu, Filipinas. [*Relapse study in smear positive multibacillary (MB) leprosy after 1 year WHO-multi-drug therapy (MDT) in Cebu, Philippines*]. Lepr Rev 2011 Mar; 82(1): 65-9.

## Resumen:

Se pretende determinar la frecuencia, periodo de tiempo hasta la recaída y posibles factores de riesgo para recaídas en pacientes de lepra multibacilar (MB) después de un año de tratamiento con la multiterapia estandar (MDT). Se dieron de alta pacientes MB frotis positivos tratados con MDT durante un año, en un

estudio retrospectivos sobre recaídas entre 1999 y 2005 en el Leonard Wood Memorial Centro de Investigación de la Lepra (LWM). Al finalizar el tratamiento y en intervalos anuales a los pacientes se les efectuó un frotis cutáneo y control clínico para detectar posibles recaídas. Se registraron más de 300 pacientes en el estudio y en el 2009, el seguimiento fue de 1,913 pacientes año, con un promedio de 6,4 años por paciente. Se detectó un solo caso de recaída, con un índice absoluto de recaídas de 0,3% (0,52 por 1.000 pacientes-años en riesgo (PYAR)), de entre un subgrupo con índices bacteriológicos pre-tratamiento de  $\geq 4$  con un índice del 0,6%. Las recaídas se presentaron a los siete años después de la MDT. Estos datos revelan la eficiencia a largo plazo de la MDT de un año de la OMS para pacientes MB, incluso en los que presentan un IB elevado.

**Singh P, Busso P, Paniz-Mondolfi A, Aranzazu N, Monot M, Honore N, de Belone AF, Virmond M, Villarreal Olaya ME, Rivas C, Cole ST.** Evaluación de la susceptibilidad sistemática de los fármacos y genotipos de *M. leprae* en Sudamérica. [*Molecular drug susceptibility testing and genotyping of Mycobacterium leprae from South America*]. Antimicrob Agents Chemother [en línea] 2011; 55(6):2971-3. [Citado en Junio de 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444694>>.

#### Resumen:

Se evalúan las potenciales resistencias a la multiterapia frente al *Mycobacterium leprae* en muestras de Venezuela y otros tres países de Sudamérica por métodos moleculares. Ninguna de las 230 cepas analizadas presentó resistencia por mutaciones puntuales. Sin embargo, dos de las tres cepas de casos recidivantes contenían mutaciones dapsona resistente, y una cepa también albergaba una mutación de resistencia a la rifampicina. El análisis de polimorfismo de nucleótido único de estas cepas reveló cinco subtipos: 3I (73,8%), 4P (11,6%), 1D (6,9%), 4N (6%), y 4O (1,7%).

**Walker SL, Nicholls PG, Dhakal S, Hawksworth RA, Macdonald M, Mahat K, Ruchal S, Hamal S, Hagge DA, Neupane KD, Lockwood DNJ.** Un ensayo aleatorio a doble ciego y en fase II de Metilprednisolona IV a dosis elevadas y prednisolona oral frente a suero salino normal IV, y prednisolona oral en individuos con leproreacción tipo 1 y la afectación de la función neural. [*A Phase Two Randomised Controlled Double Blind Trial of High Dose Intravenous Methylprednisolone and Oral Prednisolone versus Intravenous Normal Saline and Oral Prednisolone in Individuals with Leprosy Type 1 Reactions and/or Nerve Function Impairment*]. PLoS Negl Trop Dis 5(4):e1041. Disponible en Internet: <DOI: 10.1371/journal.pntd.0001041>.

#### Resumen:

La lepra está causada por una bacteria y se cura con una combinación de antibióticos, la poliquimioterapia, que los pacientes toman entre 6-12 meses. Sin em-

bargo, una proporción significativa de pacientes experimenta inflamación cutánea y/o neural, que puede persistir incluso después de haber completado la multiterapia. Estos episodios de inflamación se denominan reacciones de tipo 1 (TR1). Este TR1 constituye una importante complicación en la lepra, ya que puede originar deterioro neural que conlleva discapacidad y deformidad. El tratamiento de la TR1 requiere medicación de inmunosupresora como los corticosteroides. Todavía no está bien determinada la dosis óptima y la duración del tratamiento. Se ha llevado a cabo un estudio para evaluar el seguimiento de una elevada dosis de corticoide llamado metilprednisolona durante tres días, al inicio de un tratamiento de 16 semanas con prednisolona en pacientes con leproreacción tipo 1 y los pacientes de lepra con afectación neural de menos de 6 meses. Se efectuó comparando a los que se les administró metilprednisolona seguido por prednisolona y los que recibieron sólo prednisolona. En este estudio no observaron diferencias significativas en la frecuencia de efectos adversos con corticosteroides en los dos grupos. No se demostró una mejora significativa en el grupo con metilprednisolona (que recibieron una dosis mayor de corticosteroides) que los del grupo tratados con prednisolona. En total, más del 50% de los individuos requieren más prednisolona que las 16 semanas programadas en los protocolos para evitar más afectación neural o leproreacción. Esto sugiere que hay que seguir investigando tratamientos más largos con corticoides y otro tipo de medicación inmunosupresora.

## Otras Enfermedades

**Bretzel G, Huber KL, Kobara B, Beissner M, Piten E, Herbinger KH, Wiedemann FX, Amekuse K, Banla Kere A, Helfrich K, Fleischmann E, Löscher T, Diefenhardt A, Nitschke J.** Confirmación por el laboratorio de la enfermedad Úlcera de Buruli en Togo entre 2007-2010. [*Laboratory confirmation of Buruli ulcer disease in Togo, 2007-2010*]. PLoS Negl Trop Dis [en línea] 5(7): e1228. [Citado el 30 de agosto de 2011]. Disponible en Internet: <<http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001228>>. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001228.

### Resumen:

*Antecedentes:* Desde el principio del año 1990, en Togo más de 1800 personas han sido examinadas clínicamente de lesiones sospechosas de úlcera de Buruli (BUD). Sin embargo, menos del 5% de estos casos fueron confirmados en el laboratorio. Desde el año 2007, el Programa Nacional para el Control de la Úlcera de Buruli ha sido apoyado por la Asociación Alemana de Ayuda para la Lepra y Tuberculosis (DAHW), en colaboración con el Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (DITM), Hospital Universitario de Munich (Alemania), que han analizado mediante PCR el IS2404 para el diagnóstico de muestras de pacientes sospechosos durante el periodo de estudio de 3 años.

**Metodología:** La DAHW integró la detección activa de casos de BUD en el programa de TB/Lepra y organizó unas actividades de formación orientadas a identificar casos de BUD a nivel comunitario. Los casos clínicos sospechosos se derivaron a instalaciones sanitarias para su diagnóstico y tratamiento. La microscopía se llevó a cabo localmente con control externo (EQA) en el DITM. Se mandaron muestras de 202 pacientes con sospechas de BUD al centro DITM, se confirmaron 109 pacientes BUD (54%) mediante PCR, 43 (29.9%) por microscopía. Todos los pacientes procedentes de la Región Marítima. La EQA se correlacionó en un 62% con los resultados de la microscopía.

**Conclusión:** Este estudio representa un análisis retrospectivo del primer cohorte de casos clínicos sospechosos de BUD de Togo mediante un análisis de laboratorio durante un período de 3 años, y confirma la prevalencia de la BUD en la Región Marítima. El incremento e intensificación de la búsqueda de casos y la obtención de muestras incrementa la confirmación de los casos por PCR desde un 50% inicial hasta un 70% final. El índice de confirmación por microscopía fue del 54% para todo el periodo de estudio, según los protocolos OMS. La EQA para la microscopía sugiere la necesidad de una supervisión continuada para mantener la capacitación del personal. En enero de 2011, el Instituto Nacional de Higiene de Lomé asumió el papel de Laboratorio Nacional de Referencia para la confirmación por PCR y microscopía.

**Castellano LR, Llaguno M, Silva MV, Reis Machado J, Correia D, Silva-Vergara ML, Rodrigues V.**

Inmunofenotipaje de células T circulantes en un paciente con leishmaniasis mucocutánea co-infectado con HIV. [*Immunophenotyping of circulating T cells in a mucosal leishmaniasis patient coinfecting with HIV*]. Rev Soc Bras Med Trop 2011; 44(4): 520-521.

**Resumen:**

La infección por HIV modifica la evolución de la leishmaniasis al incrementar el modelo de producción de citocinas Th2. Sin embargo, se dispone de muy poca información referente a la respuesta de linfocitos en pacientes co-infectados no tratados. Este trabajo presenta el perfil del inmunofenotipaje de células T de un paciente HIV sin tratamiento con antígenos *Leishmania braziliensis*, tipo expresión CD69 en las células CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> y CD3<sup>+</sup>CD8. También, incrementa la tinción intracelular IL-4 en la población CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>GATA3<sup>-</sup> y disminuye el porcentaje de células CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup>. Esto sugiere que las modificaciones en la vía IL-4R/STAT6 y la producción Th17 pueden servir como mecanismo de evasión parasitaria en HIV/LM. Se requieren más estudios para su confirmación.

**Henao-Tamayo M, Irwin SM, Shang S, Ordway D, Orme IM.** Expresión de marcadores de agotamiento en la superficie de linfocitos T como biomarcadores de la eficacia de la quimioterapia en la tuberculosis. [*T lymphocyte surface expression of exhaus-*

*tion markers as biomarkers of the efficacy of chemotherapy for tuberculosis*].  
Tuberculosis 2011; 91(4): 308-313.

*Resumen:*

Todavía no se han podido determinar biomarcadores predictivos de la efectividad de la quimioterapia en la tuberculosis. Hasta la fecha, se utilizan técnicas empleando esputo o suero y si no son predictivas, el fracaso terapéutico en los pacientes puede retrasarse ya que se retrasa su detección. Se describen los resultados de un trabajo sencillo de cribaje en que los marcadores de superficie de los linfocitos T se examinaron en ratones infectados con *Mycobacterium tuberculosis* y después tratados farmacológicamente. Estos estudios identificaron marcadores de agotamiento PD-1 y TIM-3, así como el marcador KLRG-1, particularmente en las células T CD8, que cambian con la disminución de la carga bacteriana en los pulmones. Aunque no hay evidencias de que estos cambios se puedan analizar en células T sanguíneas, este planteamiento debe continuar siendo estudiado en el futuro.



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

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

### **ESPAÑA**

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

## EXTRANJERO

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

## A LOS SEÑORES EDITORES

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

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

No  
necesita  
sello



Apartado 112 FD- 46080 Valencia



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

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

Nombre/ Name .....

Apellidos/ Surname .....

Dirección/ Address .....

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

País/ Country .....

e.mail: ..... Teléfono/ Phone .....

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

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

**Forma de Pago**

- Contrareembolso  
 Cheque bancario a nombre de Fontilles  
 Transferencia bancaria

2090 0051 31 0040002687  
Caja de Ahorros del Mediterráneo

fecha y firma