

SUMARIO

EDITORIAL

331 ADP desarrolla jornada de sensibilización contra la estigmatización en el Día Mundial de la Lepra. NELSON CABALLERO JIMÉNEZ.

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

333 La experiencia del tratamiento médico de la lepra en un centro sanitario de referencia en Etiopía. JOSÉ MANUEL RAMOS, FRANCISCO REYES, DERIBA LEMMA, ISABEL BELINCHÓN.

343 Las dos especies de micobacterias causantes de la lepra y su emergencia como enfermedad humana. FRANCISCO J. SILVA.

355 IDEAL: siguiendo los pasos de IMMLEP y THELEP. PATRICK J. BRENNAN.

367 Leishmaniasis. IVÁN DARÍO VÉLEZ BERNAL, SARA MARÍA ROBLEDO RESTREPO.

NOTICIAS

397 VI Taller sobre la enfermedad de Chagas importada.

397 II Simposio "La piel en tecticolor": dermatosis e inmigración.

398 VII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI).

399 II Congreso Continental de Rehabilitación Basada en la Comunidad para el desarrollo inclusivo.

401 Fontilles en la Universidad Central de Barcelona.

402 Reunión Anual sobre úlcera de Buruli.

404 Forum técnico de la Comisión Técnica de ILEP.

406 Master de Medicina Tropical de la Universidad Autónoma de Barcelona en Fontilles.

407 Cursos Internacionales de Leprología 2010.

408 Aula de formación: "Dr. González Castellano".

409 Libros recomendados.

ACTUALIDAD DE LOS PROYECTOS DE COOPERACIÓN FONTILLES

411 Programa de prevención de discapacidades en la zona de Janakpur (Nepal). FÁTIMA MOLL CERVERA.

FORMACIÓN CONTINUADA

415 Manifestaciones oral es. JUAN MANUEL NÚÑEZ.

421 RESÚMENES SELECCIONADOS

Vol. XXVII Núm. 4 - 2010

revista de LEPROLOGÍA



Colaboran:



PROYECTO NEPAL

Fontilles junto al Nepal Leprosy Trust trabaja en Nepal para prevenir las discapacidades y evitar el estigma de la lepra.



ILEP

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

234 Blythe Road
London, W14 0HJ, UK

Tel: +44 (0)20 7602 6925

Fax: +44 (0)20 7371 1621

E-mail: ilep@ilep.org.uk

Web site: www.ilep.org.uk



TRABAJANDO JUNTOS POR UN MUNDO SIN LEPROA

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

Registered Charity No. 280676

revista de **LEPROLOGÍA**

EDITORA

Dra. Montserrat Pérez López

EDITORES ASOCIADOS

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

Dr. Pedro Torres Muñoz

SECRETARIA

Verónica Mas Oliver

COMITÉ EDITORIAL

Bottasso, Óscar (Argentina)	Lorente Moltó, Francisco (Etiopía)
Caballero, Nelson (Nicaragua)	Martínez Morales, Elvia Urania (Nicaragua)
Capó, Virginia (Cuba)	Moll, Fátima (España)
Cuevas, Jesús (España)	Pérez Arroyo, Mariano (España)
Donoghue, Helen (Inglaterra)	Periche, Juan (República Dominicana)
Fafutis Morris, Mary (México)	Rodríguez, Gerzaín (Colombia)
Fuentes Morales, Lesny Ruth (Honduras)	Rojas-Espinosa, Óscar (México)
Hernández, José M. ^º (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[®] (*Medical Subject Headings*) del *Index Medicus*.

d) El texto constará de las siguientes partes: Título. Autores. Nombres y apellidos de cada autor (es conveniente indicar: Servicio, Departamento o Centro en el que se hayan realizado). Resúmenes. Palabras Clave. Texto. Referencias bibliográficas, que sólo incluirá las referencias citadas en el texto y por orden de su aparición en el mismo, siguiendo los **Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas** (*Estilo Vancouver*) elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>); para los títulos abreviados de las revistas se recomienda el *Index Medicus-MEDLINE*[®]. Fotos con sus pies y orden en que se han de imprimir. Dirección postal del autor a quien debe dirigirse la correspondencia relativa al artículo.

e) Los artículos se enviarán a la redacción de la Revista. Sanatorio San Francisco de Borja. 03791 FONTILLES (Alicante) España. Tel. +34 96 558 33 50 - Fax: +34 96 558 33 76. E-mail: **biblioteca@fontilles.org**

f) La dirección de la revista se reserva el derecho de no aceptar los originales y el hacer las correcciones de estilo necesarias. Si éstas fueran muy importantes, se hará previa consulta con el autor y preferentemente se indicará a éste la forma en que se debe someter de nuevo el manuscrito para su publicación.

g) Los trabajos serán publicados a medida que lo permita el espacio disponible de la revista, siguiendo orden riguroso de antigüedad en su recepción.

h) Después de publicado en *revista de LEPROLOGÍA* podrá ser transcrito total o parcialmente en cualquier revista, siempre que se haga expresa referencia a su procedencia.

i) La redacción de la revista no acepta la responsabilidad de los conceptos y criterios que publica, la cual es única y exclusivamente de los autores. Los volúmenes de esta revista están formados por 6 números cada uno.

ADP DESARROLLA JORNADA DE SENSIBILIZACIÓN CONTRA LA ESTIGMATIZACIÓN EN EL DÍA MUNDIAL DE LA LEPRO

Fue Raoul Follerau, periodista francés, quien en el año 1954 propuso celebrar el tercer domingo de enero como Día Mundial de la Lepra, tras la Epifanía cuando el Evangelio relata la curación de los enfermos a causa de esta enfermedad acompañada de un atributo severamente desacreditador: La estigmatización.

Más que el daño que pudieran sufrir la piel y los nervios, el estigma también ha sido un problema primordial a combatir en la Lepra, y prueba de ello es que actualmente en muchas partes del mundo a pesar de haberse logrado la curación de enfermos gracias a los avances de la medicina, el estigma permanece casi intocable.

La falta de propuestas, estrategias y políticas por parte de los gobiernos han contribuido a que este flagelo relacionado con un fenómeno social sustentado en viejos prejuicios, todavía no haya podido ser del todo erradicado.

En Nicaragua, cuando la ADP en el año 1994 comenzó a asistir a los enfermos de lepra en las comunidades afectadas, el primer paso que dio para vencer el estigma fue convencerlos a ellos, sus familiares y demás habitantes que la enfermedad tiene cura y es poco contagiosa. Para lograrlo, previa estructuración de una sólida organización social comunitaria fue empleando estrategias metodológicas de intervención basadas en la educación, información y comunicación con el involucramiento del personal de salud y los maestros locales, aprovechando sus capacidades de incidencia como importantes agentes de cambio.

La eficacia conseguida por las estrategias puede ser vista en la forma con la que ahora los enfermos asumen su afección, como cualquier otra capaz de ser curada, y que pueden llevar una vida normal en sus comunidades, quedando atrás de esta manera la imagen de vergüenza y de rechazo social que antes existía.

Sin embargo, todavía queda mucho por hacer, sobre todo con quienes aún no han recibido la suficiente información para lograr cambiar en su totalidad este escenario negativo de la enfermedad, razón por la cual el 24 de enero del 2010 en ocasión de una celebración más del Día Mundial de la Lepra, nuestra institución llevó a cabo una jornada de reflexión, comunicación y divulgación de material educativo acerca de la misma en los municipios de Villa Nueva, Somotillo y Santo Tomás ubicados en el occidental departamento de Chinandega por ser importantes focos endémicos.

Dr. NELSON CABALLERO JIMÉNEZ
Coordinador Médico Programa Lepra ADP

LA EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA LEPROA EN UN CENTRO SANITARIO DE REFERENCIA EN ETIOPÍA

José Manuel Ramos^{1,2}, Francisco Reyes¹, Deriba Lemma¹, Isabel Belinchón³

RESUMEN

El Hospital General Rural de Gambo (HGRG) es un centro de referencia de la provincia de West-Arsi (Etiopía) para el tratamiento de la lepra. El objetivo de este trabajo es comunicar nuestra experiencia del tratamiento de la lepra durante los 10 años (2000-2009).

A lo largo del periodo de estudio se trataron 210 pacientes con lepra. De ellos el 68,1% eran hombres, con el 7,2% (15 pacientes) menores de 15 años. El 68,1% de los pacientes fueron casos nuevos, mientras que el 17,1% eran enfermos que estaban en tratamiento en otro centro antes de acudir al HGRG para continuar con el tratamiento. La mayoría de los casos fueron lepra multibacilar (90,5%) y sólo 20 (9,5%) fueron de lepra paucibacilar. El 23,8% tenían un grado 1 de discapacidad y el 33,8% de grado 2. Ciento dieciocho pacientes ingresaron por alguna complicación: el 21,5% por reacción reversa y el 15,3% por eritema nudoso leproso. Durante el seguimiento de los pacientes, el 36,7% de los pacientes completaron el tratamiento, y el 51,0% fueron transferidos a otras áreas de salud para seguir el tratamiento.

En países en vías de desarrollo los centros sanitarios de referencia son importantes no sólo para el tratamiento de la propia enfermedad sino para el tratamiento y el cuidado de las complicaciones y discapacidades que conlleva, a el fin de aminorar las limitaciones funcionales asociadas.

Palabras clave: Lepra, discapacidad, hospitalización, centro de referencia, Etiopía.

¹ Hospital General Rural de Gambo, Etiopía.

² Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Elche, Alicante. España.

³ Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Correspondencia: José Manuel Ramos: Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche. Camí de l'Almazara, 11, CP: 03203 Elche. Alicante. España. E-mail: jramosrincon@yahoo.es

SUMMARY

The Gambo General Hospital is a leprosy reference centre for West-Arsi zone. The objective of this manuscript is to show our experience of treatment of leprosy during 10 year (2000 to 2009).

Over the 10-year period, 210 patients with leprosy were registered for treatment, 68.1 were male and 7.2% (15 patients) were less than 15 years old. The 68.1% of patients were a new cases, 17.1% patients have started treatment in other health post. The majority of cases were multibacillary leprosy (90.5%) and only 20 (9.5%) were paucibacillary leprosy. The 23.8% had grade 1 of disability and 33.8% grade 2. One hundred and eighteen patients were admitted for complications: 21.5% for severe reversal reaction and 15.3% for erythema nodosum leprosum. During the follow-up of patients, 36.7% of patients completed the treatment, and 51.0% were transferred to others health post for continuing of treatment.

In developing countries, the referral health centre of leprosy are important for the treatment of leprosy, and also for treating and caring of complication and disabilities, to try the decrease the functional limitations associated with the diseases.

Key Words: Leprosy, disability, hospitalization, referral centre, Ethiopia.

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad prevalente en las zonas tropicales. Esta enfermedad sin ser grave es una de las que más repercusión social origina¹ y sigue siendo un problema de salud pública en muchas partes del mundo incluyendo Etiopía. En este país, desde la década de los cincuenta, se ha realizado un esfuerzo en el control de la enfermedad mediante la creación de una Oficina Nacional de la Lepra dentro del Ministerio de Sanidad, con el apoyo de la "German Leprosy Relief Association" (GLRA).²

Con la introducción de los tratamientos combinados (*multi-drug therapy* o MDT) y la posterior reducción de la duración del mismo se ha observado una disminución de la prevalencia de la lepra en Etiopía. En el año 1994 se creó el Programa combinado de Control de la Tuberculosis y la Lepra en Etiopía² con los objetivos de limitar la trasmisión de la infección, reducir la morbilidad, la mortalidad y los daños funcionales y prevenir la aparición de resistencia a los fármacos.²⁻⁶

Con este trabajo se pretende describir las características clínico epidemiológicas, el grado de discapacidad y la evolución de los nuevos casos de lepra tratados en el Hospital General Rural de Gambo (HGRG), Etiopía, durante 10 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

ASPECTOS GENERALES

El HGRG cuenta con 135 camas distribuidas en: Medicina Interna (33 camas), Tuberculosis (12 camas), Lepra (30 camas), Cirugía (12 camas), Ginecología

y Obstetricia (12 camas) y Pediatría (36 camas). Se encuentra en la provincia de West-Arsi, a 245 Km al sudeste de la capital del país, Addis Abeba; a 2.200 metros sobre el nivel del mar, a 18 Km de la ciudad más cercana a través de una pista forestal. La provincia cuenta con una población de 1.200.000 habitantes. En West-Arsi hay dos Hospitales, el HGRG y el Regional de Shashemane a 60 Km. Alrededor de Gambo hay cuatro estaciones de salud. El hospital es el centro de referencia de la provincia de West-Arsi y de East-Shoa (Leprosy Control Referral Centre) para el tratamiento de la lepra.

Para describir las características de los nuevos pacientes diagnosticados y tratados de lepra por el HGRG se ha revisado el libro de registro del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y Lepra de los pacientes entre el 11 de septiembre de 1999 y el 10 de septiembre del 2009.

DEFINICIONES

Clasificación de la enfermedad^{1, 2, 7}

- Lepra multibacilar (MB): pacientes con más de 6 lesiones o con menos de 6 lesiones y bacilosocopia positiva.
- Lepra paucibacilar (PB): pacientes con 1 a 6 lesiones cutáneas y bacilosocopia negativa.

Clasificación de los grados de discapacidad o de invalidez, según la Organización Mundial de la Salud^{1, 7}

- Para los ojos: grado 0: normal, grado 1: problema ocular por la lepra con una visión no muy afectada (visión 6/60), y grado 2: visión gravemente afectada con una visión inferior a 6/60 (incapaz de contar dedos a 6 metros de distancia), lagofthalmia.
- Para las manos, grado 0: normal, grado 1: pérdida de la sensibilidad de la palma de la mano, grado 2: daños visibles en las manos, como heridas, mano en garra, acortamiento de los dedos, o pérdida de tejido.
- Para los pies, grado 0: normal, grado 1: pérdida de la sensibilidad en la planta del pie, grado 2: daño visible en el pie, como heridas, pérdida de tejido, o pie caído.

La puntuación de la discapacidad global del paciente se considera la máxima obtenida del ojo, mano o pie. En cambio, la puntuación de ojo, mano, pie (O.M.P) es la suma de las seis puntuaciones.¹

ANÁLISIS DE LOS DATOS

La información de los casos fue incluida en la hoja de cálculo Excel 2000 y analizada con el paquete estadístico SPSS 12.0.

RESULTADOS

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Durante los 10 años del estudio fueron diagnosticados y tratados 210 pacientes con lepra, 143 (68,1%) hombres y 67 (31,9%) mujeres. La edad media de los pacientes fue 29,1 años (desviación estándar: 15,1). El más joven tenía 3 años y el más anciano 80 años. Quince pacientes eran menores de 15 años (7,2%), 115 (55,6%) pacientes tenían entre 15 y 29 años, 39 enfermos (18,8%) estaban entre los 30 y 44 años y el resto (38 pacientes, 18,4%) eran mayores de 44 años.

En 143 (68,1%) ocasiones fueron casos nuevos, 36 (17,1%) eran enfermos que estaban en tratamiento en otro centro antes de continuar con el tratamiento en el HGRG, en 28 (13,3%) pacientes eran recidiva tras un tratamiento con MDT completo, 2 (1%) eran pacientes que habían abandonado el tratamiento y 1 (0,5%) paciente empezó tratamiento por otro motivo.

Diferencias entre los pacientes con lepra MB y PB

La mayoría de los casos fueron de lepra MB (n=190; 90,5%) y sólo 20 (9,5%) fueron de lepra PB. En la Tabla 1 se recogen las diferencias epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes con lepra MB y PB. Destaca una proporción varones en la lepra MB significativamente mayor que en la lepra PB (68,4% versus 55%) ($p=0,03$). Los casos nuevos de lepra fueron multibacilares con menos frecuencia (MB 65,8% versus PB 90%) ($p=0,03$) y entre ellos predominaban los que habían empezado el tratamiento en otro centro antes de acudir al HGRG para continuación del mismo (MB 18,9% versus PB 0%) ($p=0,03$).

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de los casos de lepra diagnosticados en el Hospital General Rural de Gambo durante los años 2000 y 2009 según el tipo de lepra

	Total N.º (%)	Lepra multibacilar N.º (%)	Lepra paucibacilar N.º (%)	p
Sexo (n=208)				0,03
Hombre	141 (67,1)	130 (68,4)	11 (55,0)	
Mujer	67 (31,9)	58 (30,5)	9 (45)	
Edad (media \pm DE)	29,1 \pm 15	29,1 \pm 15,1	29,0 \pm 15,7	NS
Tipo de paciente				
Nuevos	143 (68,1)	125 (65,8)	18 (90)	0,03
Recidiva	28 (13,3)	26 (13,6)	2 (10)	NS
En tratamiento	36 (17,1)	36 (18,9)	0	0,03
Re-tratamiento por abandono de tratamiento	2 (1,0)	2 (1,1)	0	NS
Otros	1 (0,5)	1 (0,5)	0	NS
Microbiología				
No realizada	53 (25,2)	52 (27,4)	1 (5,0)	0,03
Negativa	68 (32,4)	49 (25,8)	19 (95,0)	<0,001
Positiva	89 (42,4)	89 (46,8)	0	

	Total N.º (%)	Lepra multibacilar N.º (%)	Lepra paucibacilar N.º (%)	p
Discapacidad				
Grado 0	87 (41,8)	78 (41,5)	9 (45,0)	NS
Grado 1	50 (24,0)	43 (22,9)	7 (35,0)	NS
Grado 2	71 (34,1)	67 (35,6)	4 (20,0)	NS
Tratamiento con esteroides				
Sí	119 (56,7)	111 (58,4)	8 (40,0)	NS
Reacciones leprosas y complicaciones				
Eritema nodoso leproso	32 (15,3)	30 (11,8)	2 (10,0)	NS
Neuritis	21 (10,0)	18 (9,4)	3 (15,0)	NS
Reacción reversa	46 (21,5)	42 (22,1)	3 (15,0)	NS
Úlceras	16 (7,6)	16 (8,4)	0 (0)	NS
Osteomielitis	4 (1,9)	3 (1,6)	1 (5,0)	NS
Cumplimiento del tratamiento				
Tratamiento completado	77 (36,7)	66 (34,7)	11 (55,0)	0,07
Abandono del tratamiento	11 (5,2)	10 (5,3)	1 (5,0)	NS
Transferido a otro centro	107 (51,0)	100 (52,6)	7 (35,0)	NS
Muerte	1 (0,5)	1 (0,5)	0	NS
En tratamiento al final del estudio	14 (6,8)	13 (6,8)	1 (5,0)	NS

Baciloscopia

En 157 (74,8%) casos, de los 210 casos de lepra, se realizó un examen bacteriológico de piel y mucosas. De ellos, en 89 pacientes (56,1%), se identificaron bacilos ácido alcohol resistente. En los casos de lepra MB, el 46,8% tenían una baciloscopia positiva para el bacilo de Hansen. En los nuevos pacientes la microbiología positiva fue discretamente superior al resto de los casos (46,8% frente a 32,8%; $p=0,1$).

Grado de discapacidad

En 208 de los 210 pacientes se disponía de la valoración de la discapacidad al empezar el tratamiento, 87 (41,8%) pacientes no tenían ningún grado de discapacidad, 50 (23,8%) tenían una discapacidad grado 1 y 71 (33,8%) una de grado 2. La puntuación O.M.P se recoge en la Figura 1. La mayoría de los pacientes con discapacidad tenía una puntuación O.M.P ≤ 5 .

Los ojos mostraban algún tipo de discapacidad en 26 (13,5%) pacientes, en 15 (7,1%) ocasiones la incapacidad era de grado 1 y en 11 (5,3%) de grado 2. La afectación ocular bilateral ocurrió en 13 (50%) pacientes, en 3 la discapacidad fue de grado 2, en 9 de grado 1 ambos ojos y en una ocasión en diferente grado en cada ojo. El ojo derecho estaba afectado únicamente en 7 pacientes (4 en grado 1 y en 3 grado 2) y el ojo izquierdo en otros 7 (3 en grado 1 y 4 en grado 3).

La incapacidad de las manos estaba presente en 88 pacientes (42,3%), en 41 (19,7%) ocasiones fue de grado 1 y en 47 (22,6%) de grado 2. En 59 (67%) la afectación fue bilateral, en 28 ocasiones la discapacidad fue de grado 2 en ambas

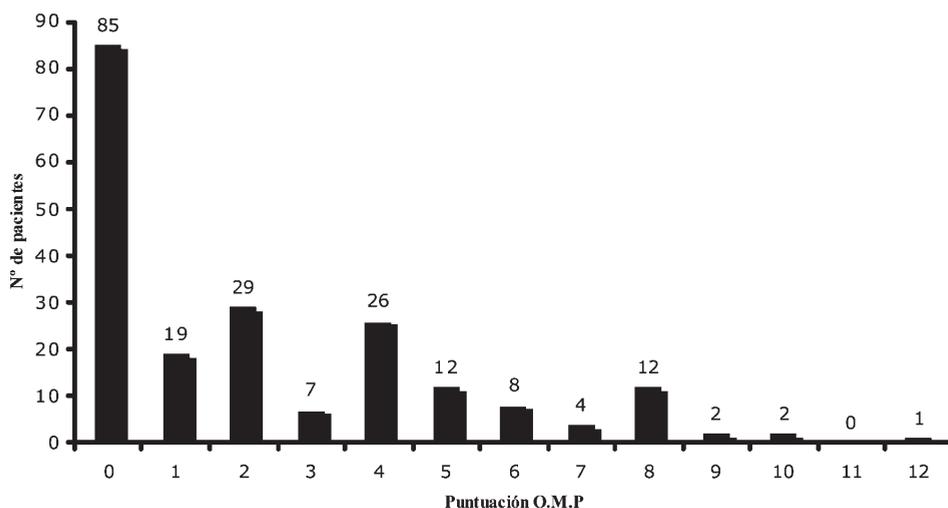


Figura 1. Puntuación O.M.P de la discapacidad de los pacientes al empezar el tratamiento en el Hospital General Rural de Gambo

manos, en 23 de grado 1 en ambas manos, en 8 ocasiones en grado 1 en una mano y en grado 2 en la otra. La mano derecha estaba afectada únicamente en 27 ocasiones (11 en grado 1 y 16 en grado 2) y la mano izquierda en 18 ocasiones (8 en grado 1 y 10 en grado 2).

Noventa y tres pacientes (44,8%) tenían discapacidad de los pies, en 44 (21,2%) fue de grado 1 y en 49 (23,53) de grado 2. En 62 (66,7%) la afectación fue bilateral, en 30 la discapacidad fue de grado 1 en ambos pies, en 21 de grado 2, en 7 fue de grado 1 en ambos pies y en 4 ocasiones fue de grado 2 en el derecho y 1 en el izquierdo. El pie derecho estaba afectado únicamente en 11 ocasiones (11,8%) (2 en grado 1 y 9 en grado 2) y el pie izquierdo lo estaba en 21 ocasiones (22,7%) (11 en grado 1 y 10 en grado 2).

Complicaciones y leproreacciones

Ciento dieciocho pacientes ingresaron por alguna complicación: 45 (21,5%) por una reacción reversa, 32 (15,3%) por una eritema nudoso leproso, 21 (10,0%) por una neuritis, 16 (7,6%) por ulceraciones y 4 (1,9%) por osteomielitis.

Tratamiento y evolución

Los 20 casos de lepra PB fueron tratados con rifampicina y dapsona supervisada cada 4 semanas y dapsona diaria durante 6 meses; mientras que los 190 episodios de lepra MB fueron tratados con rifampicina, clofazimina y dapsona supervisado cada 4 semanas más clofazimina y dapsona diario durante 12 meses. Los 107 pacientes transferidos no completaron el tratamiento durante su estancia en

el HGRG. Ciento diecinueve (56,7%) de los pacientes recibieron esteroides por reacción lepromatosa o neuritis además de su tratamiento para la lepra.

Durante el seguimiento de los pacientes, 77 (36,7%) completaron el tratamiento, 107 (51,0%) fueron trasladados a otras áreas de salud para seguir el tratamiento, 11 (5,2%) fueron perdidas de seguimiento, un paciente (0,5%) falleció y 14 (6,7%) seguían en tratamiento al finalizar el periodo de estudio. El paciente que falleció tenía además una tuberculosis y una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

DISCUSION

En Etiopía el tratamiento con MDT se introdujo en 1983, alcanzando una cobertura de todo el país en el año 1995. En 2002 este país contaba con 1400 centros de atención sanitaria en los que se dispensaba el tratamiento de la lepra con MDT. Desde 1985 hasta el 2002 se habían declarado 82640 casos de lepra.^{2,3} En 2004 la prevalencia en Etiopía era de 0,8 por 10.000 habitantes.^{2,4}

Es de destacar que en Etiopía, la proporción de niños entre los casos nuevos era del 6%,² mientras que en el HGRG fue discretamente superior (7,2%), pero inferior a las cifras encontradas en India.⁸ En el análisis epidemiológico de los casos nuevos de lepra en el HGRG destaca el predominio de pacientes jóvenes, ya que el 63% de los casos eran menores de 30 años con un 68,1% de varones.

La realización del examen bacteriológico de la piel y mucosas para identificar bacilos de Hansen, no es necesaria para diagnosticar la lepra según el Programa Nacional de Control la Tuberculosis y Lepra de Etiopía.² En este centro la técnica se realizó en el 74,8% de los pacientes, lo que supone una alta proporción, probablemente gracias que cuenta con laboratorio de microbiología, si bien es inferior a la descrita en nuestro centro en años anteriores.⁹

El 90% de los casos observados corresponden a lepra MB, proporción similar a la observada en otros centros de Etiopía (aproximadamente 88%).^{3,4} En este estudio destacaba una presencia significativamente superior de varones cuando la lepra era MB respecto a la PB.

Se estima que la discapacidad grado 2 detectada en los casos nuevos de lepra en Etiopía oscila entre el 12 y 15%,^{2,7} en cambio en esta serie la proporción fue del 23%, superior a la media del país. La discapacidad de grado 1 fue del 21%. La discapacidad fue más frecuente en los pies y en las manos (40% cada uno) y menor en los ojos (13%). Pensamos que la elevada proporción de pacientes con discapacidad en nuestra serie se debe a que el HGRG es un hospital de referencia para ingreso de pacientes con complicaciones de la lepra. Es frecuente que los pacientes ingresen para tratamiento de las complicaciones de la lepra que pueden ocasionar un daño neuronal grave, lo que puede sobreestimar el número de pacientes.

Las leproreacciones son reacciones inflamatorias causadas por el sistema inmunológico, que se presentan como cuadros agudos que interrumpen en la evolución crónica de la lepra y causan lesión nerviosa y discapacidad.¹⁰ De los pa-

cientes de nuestro estudio que estaban en tratamiento en el centro hospitalario con MDT, el 21,5% había presentado una leproreacción tipo I o reacción reversa, el 15,3% una reacción lepromatosa tipo II o eritema nodoso leproso. Los pacientes durante el tratamiento ingresaron por otras complicaciones como neuritis (10,0%), forma neurológica sin daño leproreacción, ulceraciones crónicas (7,9%) y osteomielitis (1,9%).

Es interesante señalar la elevada tasa de transferencia de los pacientes a otros centros de salud (cerca del 50%), lo que también podría explicarse por que el HGRC es un centro de referencia. Así los pacientes ingresan diagnosticados en el propio hospital o referidos desde otros centros (el 17% habían sido diagnosticados previamente en otros puestos sanitarios) para recibir tratamiento de las complicaciones de la lepra bajo supervisión sanitaria. Tan sólo se observó un 5% de pérdidas de seguimiento, lo que constituye una proporción baja.

En este trabajo también pone de manifiesto la escasa mortalidad a debida a la lepra, ya que es una enfermedad crónica y es conocido que causa más morbilidad que mortalidad en el momento actual.^{4, 5} El único paciente de nuestra serie que falleció padecía además una tuberculosis y una infección por VIH.

En conclusión, la lepra continúa siendo un problema de salud pública en Etiopía. Queremos resaltar la importancia de los centros hospitalarios de tratamiento y control de la lepra, ya que realizan una importante labor en el tratamiento y manejo de las reacciones lepromatosas y por consiguiente en prevención y el tratamiento de las discapacidades causadas por la infección por el bacilo de Hansen. Es por ello, que la lepra debe seguir considerándose prioritaria y no deben disminuir los esfuerzos para mejorar la atención de los pacientes y reducir las incapacidades funcionales.

AGRADECIMIENTOS

Queremos mostrar nuestro agradecimiento a todas las personas que trabajan diariamente en la atención y cuidado de los pacientes con lepra en el Hospital General Rural del Gambo.

REFERENCIAS

1. Villarroel Ibarra BN. Vigilancia epidemiológica de la lepra: estudio realizado en el Hospital Moderno San Borja de Marzo a octubre de 2007. *Fontilles, Rev. Leprol* 2009; 27: 117-154.
2. Tuberculosis and Leprosy Prevention and Control Team. (Ministry of Health, Ethiopia). *Disease Prevention and Control Department*. 2nd ed. 2002.
3. WHO. Global leprosy situation, 2004. *Wkly Epidemiol Rec*, 2005; N.º 13: 118- 124.
4. Groenen G Trends in prevalence and case finding in the ALERT leprosy control programme, 1979-1999 *Lepr Rev.* 2002; 73: 29-40
5. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet* 2004; 364: 1209- 1219.

6. Saunderson P, Leekassa R. Reflection on the ILA African Leprosy Congress. *Lepr Rev.* 2005; 76: 108-111.
7. Federal Ministry of Health Ethiopia. Manual of Tuberculosis, Leprosy and TB/HIV Prevention and Control Programme, 4th ed. 2008
8. Fakhouri R, Sotto MN, Manini MI, Margarido LC. Nodular leprosy of childhood and tuberculoid leprosy: a comparative, morphologic, immunopathologic and quantitative study of skin tissue reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2003 Sep;71:218-26.
9. Ramos JM, Reyes F, Lorente 1F. Experiencia de un hospital rural de referencia en la lepra en la provincia de Arsi en Etiopía. *Fontilles, Rev. Leprol* 2006; 25: 516-528.
10. Gómez Echevarría JR. Leprorreacciones. *Fontilles, Rev. Leprol* 2009; 27: 97-102.

LAS DOS ESPECIES DE MICOBACTERIAS CAUSANTES DE LA LEPRO Y SU EMERGENCIA COMO ENFERMEDAD HUMANA

Francisco J. Silva*

RESUMEN

Mycobacterium leprae y *Mycobacterium lepromatosis* son dos especies de bacterias causantes de la lepra cuya divergencia ocurrió hace varios millones de años. El genoma de *M. leprae* contiene más de mil pseudogenes que reflejan un fenómeno de inactivación génica masiva probablemente asociado a un cambio en el estilo de vida del ancestro de estas bacterias. El análisis de unos pocos pseudogenes presentes en ambas bacterias indica que este fenómeno tuvo lugar antes de la divergencia de las dos especies. Con el objeto de reconciliar la divergencia antigua entre estas dos especies y la reciente colonización de los continentes por los seres humanos se plantea un posible escenario evolutivo en el que una micobacteria, ancestro de ambas especies, se asoció como patógeno a una especie animal desconocida. En el nuevo ambiente muchos genes se volvieron dispensables lo que permitió su inactivación. Durante la coevolución entre hospedador y patógeno se originaron las dos especies de bacterias de la lepra. *M. leprae* saltó a los seres humanos en África oriental emergiendo como nuevo patógeno humano, mientras *M. lepromatosis* saltó a los seres humanos en América antes de la llegada de europeos y africanos a partir del siglo XV.

Palabras clave: Lepra, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepromatosis*, pseudogen, genoma.

SUMMARY

Mycobacterium leprae and *Mycobacterium lepromatosis*, which are the causative agents of leprosy, are two bacterial species that diverged several million years ago. The genome of *M. leprae* contains more than 1,000 pseudogenes that reflect a mass gene inactivation event, probably associated with a change in the lifestyle of the ancestor of these bacteria. The analysis of a few shared pseudogenes showed that the divergence of both species took place prior to this inactiva-

* *Unidad Mixta de Investigación en Genómica y Salud del Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP) - Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Universitat de València, (España).*

Correspondencia a: Francisco J. Silva. Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Universitat de València. Apartat 22085, 46071 València, Spain. E-mail: francisco.silva@uv.es

tion event. With the aim of reconciling the old divergence of these species to the recent colonization of the continents by the human beings, a putative evolutionary scenario is proposed in which a mycobacterial ancestor of both species became associated as a pathogen to an unknown animal species. In the new environment many genes became disposable, leading to their inactivation. During the co-evolution of host and pathogen lineages, the two species, causative agents of leprosy, were originated. *M. leprae* emerged as a new human pathogen in East Africa, while *M. lepromatosis* emerged as a new pathogen in America before the arrival of Europeans and Africans in the 15th century.

Keywords: Leprosy, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepromatosis*, pseudogene, genome.

INTRODUCCIÓN

Las especiales características que produce la enfermedad de la lepra en los seres humanos han permitido que varias descripciones procedentes de escritos antiguos sean ampliamente aceptadas como pruebas de la existencia de dicha enfermedad durante el primer milenio antes de Cristo en Asia y Europa. Recientemente, la antigüedad de la lepra se ha extendido hasta hace unos 4000 años gracias a la demostración de que las condiciones patológicas que presentaba el esqueleto de un hombre adulto de origen indio correspondían a las causadas por la lepra.¹ Este trabajo además sugiere que otras referencias más controvertidas a la enfermedad, anteriores al primer milenio A.C., en Egipto o en los himnos Sánscritos, podrían ser también una referencia real a la enfermedad y, por tanto, podríamos considerar a la lepra como una antigua enfermedad asociada a los humanos que han poblado todos los continentes.

Durante muchos años se consideró que la única bacteria causante de la lepra era la especie *Mycobacterium leprae*, un tipo de micobacteria que cuenta entre sus parientes más cercanos a la bacteria causante de la tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo recientemente se ha identificado una segunda especie, relacionada con la anterior, que fue responsable de la enfermedad y muerte de dos pacientes mejicanos.² Esta nueva especie fue denominada *Mycobacterium lepromatosis*. Tanto *M. leprae* como *M. lepromatosis* no son cultivables en medios artificiales en el laboratorio, lo que ha dificultado en gran medida su estudio.

EL GENOMA REDUCIDO DE *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

El genoma de un aislado de *M. leprae* procedente de Tamil Nadu (India) fue uno de los primeros genomas bacterianos completamente secuenciados.³ La identificación de su repertorio génico reveló la enorme sorpresa de que contenía un elevadísimo número de pseudogenes, ya que los genomas bacterianos conocidos hasta la época eran muy compactos y los genes se situaban

unos a continuación de los otros sin apenas segmentos sin función génica. Un pseudogen es una secuencia similar a los genes, pero que presenta una o varias características que indican que no es funcional y, por tanto, la presencia de tantos pseudogenes indicaba un fenómeno masivo de inactivación génica por mutación.

Una comparación de algunas características básicas de este genoma con el de algunos de los *Mycobacterium* más cercanos (Tabla 1), permite observar las especiales características de esta especie corroboradas tras la secuenciación de un segundo aislado de *M. leprae*, éste procedente de Brasil.⁴ En primer lugar, el tamaño del genoma es bastante más pequeño, debiéndose esta reducción, no tanto a un aumento en los de las otras especies, si no a la pérdida de muchos genes, el ADN de los cuáles se ha perdido completamente en algunos casos, mientras que en la mayoría (pseudogenes) solamente lo ha hecho muy ligeramente.⁵ También la composición del genoma ha variado con una fuerte disminución del porcentaje en G+C (% de los nucleótidos Guanina + Citosina en el ADN). Finalmente el número de pseudogenes es enorme, casi tan grande como el de genes.

Tabla 1: Características básicas de los genomas de algunas micobacterias

<i>Organismo</i>	<i>Tamaño del genoma (Mb)</i>	<i>Composición nucleotídica (%GC)</i>	<i>Número de genes</i>	<i>Número de pseudogenes</i>
<i>Mycobacterium avium</i> subsp. paratuberculosis K-10	4,83	69,3	4399	ND
<i>Mycobacterium bovis</i> AF2122/97	4,35	65,6	4001	33
<i>Mycobacterium leprae</i> Br4923	3,27	57,8	1651	1116
<i>Mycobacterium leprae</i> TN	3,27	57,8	1655	1115
<i>Mycobacterium marinum</i> M	6,64	65,7	5541	67
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> CDC1551	4,40	65,6	4237	56
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	4,41	65,6	4038	8
<i>Mycobacterium ulcerans</i> Agy99	5,63	65,4	4210	771

Mb (millones de pares de bases). %GC (porcentaje de Guanina + Citosina). ND (no determinado). Fuente: NCBI genomes. En una reciente revisión se han detectado 177 nuevos pseudogenes en *M. leprae*.⁵

Sin embargo, la secuenciación de un número cada vez mayor de genomas bacterianos (actualmente superan ya los mil), ha permitido observar que alguna de estas situaciones, aparentemente excepcionales, también se han producido en otros linajes bacterianos. Por ejemplo, la emergencia de *Mycobacterium ulcerans* como patógeno humano es probablemente la causa de la pérdida de función de un gran número de sus genes, lo que se pone de manifiesto si se compara con *Mycobacterium marinum*, un organismo tan cercano al anterior que se podría

considerar que a pesar de sus diferentes hábitos de vida pertenecen a la misma especie. En la figura 1 se puede observar la relación filogenética entre varias especies de micobacterias.

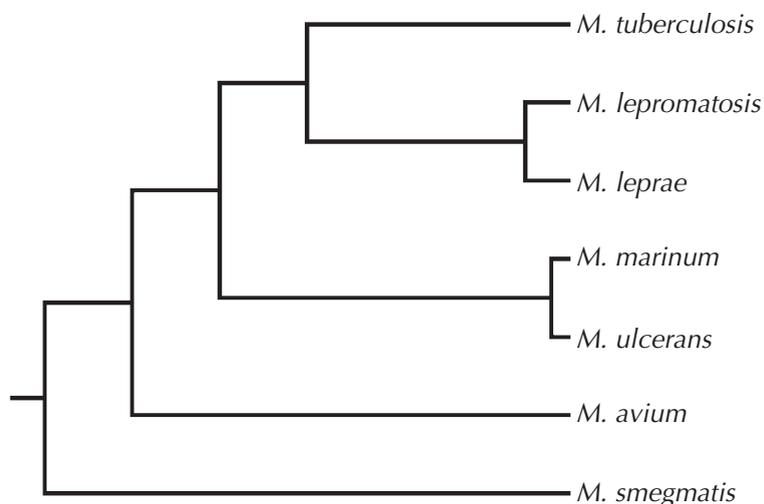


Figura 1: Relación filogenética entre especies cercanas a *M. leprae*

Si comparamos el número de genes de las dos cepas de *M. leprae* con las del complejo *M. tuberculosis*, observamos que éstas no llegan ni siquiera a la mitad de aquélla (unos 1.600 frente a unos 4.000). Aunque existen diversos mecanismos que permiten a las bacterias adquirir nuevos genes, el uso de herramientas de genómica comparada con *M. tuberculosis*, *M. leprae* y *M. avium* permitió determinar la existencia de 2.977 genes que estaban presentes en el ancestro de las 2 primeras especies. De ellos, un total de 1.537 se habían perdido en el linaje de *M. leprae* tras su separación de *M. tuberculosis*.⁵ Por tanto, el especial estilo de vida de *M. leprae* condujo durante su evolución a la pérdida de un enorme número de genes, el DNA de muchos de los cuáles sigue presente, y por eso detectamos más de mil pseudogenes.

Aunque la pérdida de genes se observa en todas las categorías, el análisis funcional de los genes perdidos en *M. leprae*^{3, 6} muestra algunos hechos relevantes. Así, prácticamente no posee genes de las familias PE y PPE. Las proteínas codificadas por estos genes parecen jugar un importante papel en la supervivencia y multiplicación de las micobacterias asociadas a los cambios de ambiente. Aunque su función se desconoce, se ha sugerido una relación con la variación antigénica en *M. tuberculosis*. Otra categoría funcional con una gran reducción génica es la de los genes que codifican los factores sigma, necesarios para la expresión diferencial de los genes. *M. leprae* solamente posee 4 factores sigma frente a los 13 de *M. tuberculosis*,⁶ lo que indica que su regulación génica es mucho más limitada. El bacilo de la lepra también ha perdido una gran cantidad de genes que limitarían su crecimiento en condiciones aneróbicas o microaerófilas. Final-

mente, otras categorías funcionales donde también se han producido importantes pérdidas son el catabolismo de las pequeñas moléculas, la biosíntesis de lípidos, las proteínas de unión o transportadoras y las proteínas no esenciales relacionadas con profagos o elementos de inserción.³

VARIACIÓN GENÉTICA EN *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Los primeros estudios sobre la variación nucleotídica de *M. leprae* permitieron detectar unos pocos lugares del genoma con polimorfismo donde no aparecía el mismo nucleótido en todas las bacterias analizadas (marcador molecular denominado *single nucleotide polymorphism* o, de forma abreviada, SNP)⁷ y algunas regiones donde la variación era causada por el cambio en el número de copias de una secuencia repetida en tándem (marcador molecular denominado *variable number of tandem repeat* o, de forma abreviada, VNTR).⁸ Sin embargo, la baja variabilidad genética asociada a ambos marcadores, especialmente los SNPs, con una estima de uno cada 28.000 nucleótidos, ha llevado a sugerir que todos los aislados de *M. leprae* derivan de un único clon ancestral.⁷

La aplicación de los marcadores VNTR (más variables) ha permitido estudiar las rutas de transmisión de la lepra, mostrando que pueden existir rutas alternativas frente a la idea original de que la lepra se trasmite solamente entre pacientes con estrecho contacto. Entre esas rutas, se ha sugerido que el agua o el suelo pueden ser fuentes de contagio,⁹ e incluso que su transmisión puede ser mediada por amebas de vida libre.¹⁰

La determinación de la secuencia completa de los genomas de dos aislados de *M. leprae* procedentes de India³ y de Brasil,⁴ y la secuenciación con una elevada cobertura de un aislado de Norteamérica y otro de Tailandia⁴ ha permitido comprobar la escasa variabilidad de estos aislados. Así, entre los genomas de las cepas india y brasileña se detectan solamente 194 polimorfismos, de los cuales 155 son SNPs, 31 VNTRs y 8 indels (inserciones o deleciones). La comparación entre los 4 aislados mostró que solamente difieren en un 0,005 %, un valor tan bajo que solamente puede sugerir que el último ancestro común de las 4 cepas es muy reciente, y que este clon se ha extendido por las poblaciones humanas actuales.

Aunque el número de polimorfismos es pequeño, es suficiente para proponer, junto a otros datos de restos humanos de hace 2.000-3.000 años, la hipótesis más plausible sobre la diseminación de la lepra en el mundo.⁴ Así, la lepra probablemente partió de África oriental, extendiéndose desde allí a Asia central por un lado y a Europa y Próximo oriente por otro. La Ruta de la Seda fue en parte responsable de la transmisión de la lepra entre Asia y Europa. De África oriental la lepra se extendió a África occidental (Figura 2). Los tipos de polimorfismos observados en América sugieren que la lepra se transmitió a América tras su descubrimiento, siendo portada tanto por los colonos europeos como por los esclavos africanos. No parece probable viendo las variantes americanas que los colonizadores mongoloides llevarán la lepra con ellos desde Asia.



Figura 2: Origen de la lepra en África oriental y diseminación por el mundo con las migraciones humanas

MYCOBACTERIUM LEPROMATOSIS: UNA NUEVA ESPECIE CAUSANTE DE LEPROA

En contraste con la mínima variabilidad de los aislados de *M. leprae* detectada en todas las poblaciones humanas analizadas, un estudio reciente reveló la existencia de una posible segunda especie de *Mycobacterium* con capacidad para producir lepra.² Esta nueva bacteria fue aislada de los tejidos de dos individuos de origen mejicano cuya sintomatología correspondía con el de un tipo de lepra denominado lepromatosa difusa, también conocida como Lepra difusa de Lucio y Latapí.² Esta bacteria, al igual que *M. leprae*, no pudo ser cultivada en medio artificial pero a partir de ADN extraído de tejidos se pudieron obtener las secuencias de 6 genes incluyendo la del ARN ribosómico 16S. La comparación de las secuencias de estos genes con las de *M. leprae* reveló un elevado porcentaje de diferencias que alcanzaba el 2,1% para el gen del ARN ribosómico 16S y valores entre el 5 y el 14% para los otros genes. Considerando que (a) se acepta, en general, que un valor superior al 3% para el gen del ARN ribosómico 16S es el umbral para considerar a dos organismos como especies diferentes,¹¹ (b) existen elevadas diferencias en los otros 5 genes y (c) basándose en que la lepra difusa de Lucio y Latapí tiene unas características patológicas diferentes de las de otros tipos de lepra, Han *et al.* (2008) le asignaron el estatus de nueva especie con el nombre de *Mycobacterium lepromatosis*. Individuos con lepra difusa de Lucio y Latapí han sido diagnosticados en Méjico, Centroamérica y el Caribe, sugiriendo al menos una posible distribución de esta especie por América.

Con el objetivo de confirmar el estatus de especie diferente de *M. lepromatosis*, se amplió el espectro de secuencias obtenidas hasta un total de 15 genes y 5 pseudogenes (22.814 nucleótidos).¹² Con ellas se realizó un amplio estudio cuyo primer objetivo era determinar si el grado de divergencia entre las secuencias de las dos bacterias causantes de la lepra era suficiente como para asignarlas

a dos especies diferentes. El promedio del porcentaje de identidad nucleotídica entre las dos especies para los 14 genes codificantes de proteínas fue de un 93,1 %, para los 5 pseudogenes de un 79,1 % y para el gen completo del ARN ribosómico 16S de un 98,0 %. Estos valores reafirman las grandes diferencias entre las secuencias de los genes de ambas especies y, concretamente, el porcentaje de identidad del gen *rpoB* (94,5 %) es claramente inferior al del 98% considerado como el umbral para diferenciar especies en base a este gen.¹³

La distancia evolutiva (número de sustituciones nucleotídicas) entre los genes homólogos de las dos especies de bacterias de la lepra es también mucho más elevada que la que se observa entre esos mismos genes entre parejas de genomas cercanos como cepas de *M. avium*, entre *M. marinum* y *M. ulcerans* o entre bacterias del complejo *M. tuberculosis*.¹² En la figura 3 se muestra la comparación entre los valores del número de sustituciones nucleotídicas no sinónimas (las que cambian el aminoácido codificado) y sinónimas (las que no lo hacen) por sitio nucleotídico para varios genes entre parejas de especies. Como se observa, los números de sustituciones que separan a los genes de *M. lepromatosis* de los de *M. leprae* son muy superiores a los que separan a algunos pares de cepas de varias especies. Esto apoya la hipótesis de que se trata de dos especies diferentes y que su ancestro común más reciente existió hace mucho más años que el tiempo de divergencia de las poblaciones humanas.

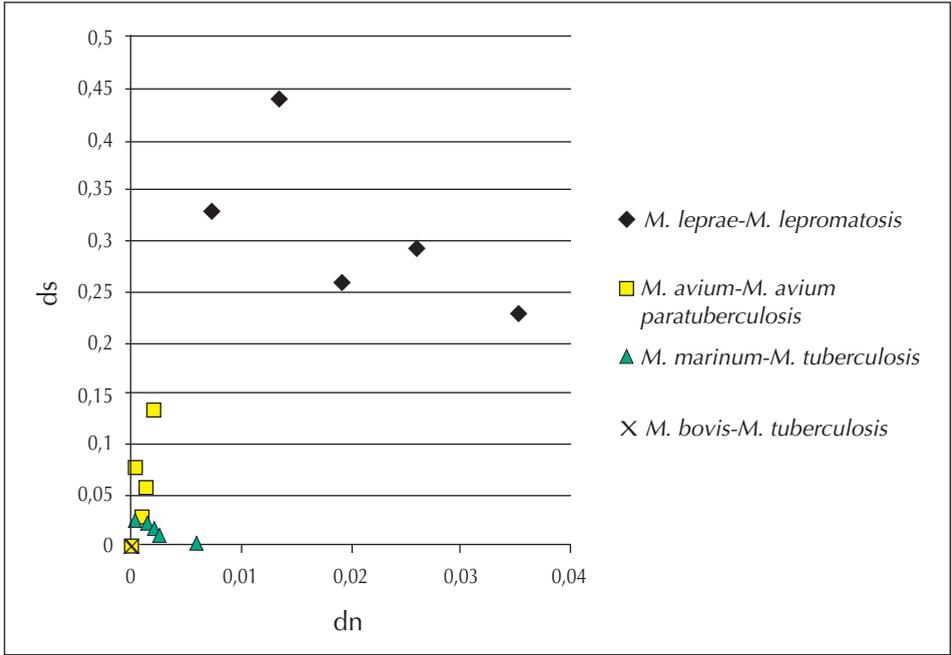


Figura 3: Comparación entre los números de sustituciones no sinónimas por sitio nucleotídico (dn) y sinónimas (ds) para varios genes codificantes de proteínas entre parejas de especies

LA EDAD DE LOS PSEUDOGENES EN LAS BACTERIAS CAUSANTES DE LA LEPROSIS

El contenido génico de los genomas tanto de bacterias, como de eucariotas es variable ya que existen diversos mecanismos que producen la creación de nuevos genes, la destrucción de los pre-existentes o incluso la adquisición de genes foráneos vía un mecanismo especialmente importante en microorganismos como es la transferencia genética horizontal. En muchos casos la destrucción de los genes es un proceso gradual que se inicia con una mutación puntual que inactiva el gen seguida por un proceso de cambio debido tanto a sustituciones nucleotídicas como a pequeñas inserciones o deleciones de nucleótidos. Al inicio de este proceso podemos detectar un segmento de ADN muy similar al del gen funcional al que denominamos pseudogen pero con el tiempo la similitud y, por tanto, el pseudogen desaparecen. Así, los pseudogenes son un reflejo de un proceso de inactivación reciente, y pueden ser detectados durante unos cuantos millones de años hasta que los cambios de su secuencia son tantos que la similitud encontrada es parecida a la que se detectaría por azar.

M. tuberculosis es la especie con genoma completamente secuenciado más cercana a *M. leprae*. La comparación de estos dos genomas y de los de otras especies de micobacterias permitió reconstruir el contenido génico mínimo del último ancestro común de las dos primeras especies, estimado en 2.977 genes. De ellos 1.537 se han perdido en el linaje de *M. leprae*. En 408 no se detecta ninguna similitud, pudiendo ser pérdidas génicas antiguas pero en 1.129 casos, se detecta la presencia del pseudogen indicando que son pérdidas más recientes.⁵ Con el fin de determinar la fecha en la que había tenido lugar la inactivación de los genes de los que derivan los pseudogenes se desarrolló un método de cuantificación de la edad de los pseudogenes basado en el número de sustituciones y utilizando la información de los genes homólogos de *M. tuberculosis* y de *M. avium*. El parámetro calculado denominado p es una estima relativa del tiempo de inactivación para cada gen considerando un valor $p = 1$ la edad de la divergencia de los linajes de *M. tuberculosis* y *M. leprae* y $p = 0$ la inactivación en el presente. El análisis mostró un valor promedio de p de 0,13 con una perfecta distribución normal sobre ese valor medio (5). Esto sugiere que un proceso de inactivación masivo de genes muy probablemente ocurrió hace algunos millones de años, coincidiendo con algún cambio en el estilo de vida del ancestro de *M. leprae*. Aunque la estimación de los tiempos de divergencia en bacterias es muy difícil, se estimó que el tiempo de divergencia entre *M. tuberculosis* y *M. leprae* podrían ser 66 millones de años, lo que conduciría a plantear que la inactivación masiva de genes en *M. leprae* tuvo lugar hace unos 9 millones de años.

La secuenciación reciente de 5 pseudogenes en *M. lepromatosis* con un pseudogen homólogo en *M. leprae* permitió hacer un análisis de secuencias para determinar si el fenómeno de pseudogenización fue anterior o posterior a la divergencia entre ambas especies. En el primer caso se esperaría que los valores de dN y dS no fueran significativamente diferentes, mientras en el segundo los valores de dN serían menores que los de dS , ya que, en general, los genes tienen valo-

res de $dN < dS$ (ver por ejemplo la Figura 3). Solamente en uno de los 5 pseudogenes analizados la dN fue significativamente menor que la dS .¹² Este resultado indica de forma preliminar que la mayor parte de los pseudogenes y, por tanto, el fenómeno que llevó a la inactivación masiva de genes, son anteriores al proceso de especiación que generó ambos linajes bacterianos.

LAS BACTERIAS CAUSANTES DE LA LEPRO Y LA DISPERSIÓN DE LA ESPECIE HUMANA POR TODOS LOS CONTINENTES

A lo largo de este trabajo se ha planteado un escenario evolutivo discrepante entre, por un lado, la aparición de los pseudogenes y la divergencia entre *M. lepromatosis* y *M. leprae* y, por el otro, el origen reciente de las poblaciones humanas y la reciente expansión de un clon de *M. leprae* asociado a las migraciones humanas. La reconciliación entre ambas observaciones puede tener diversas explicaciones, aunque la más plausible sería que una bacteria ancestral de la cuál derivan estas dos especies tuvo un cambio de estilo de vida asociado a su emergencia como patógeno de una especie animal desconocida. Este cambio provocó que muchos genes que hasta ese momento resultaban importantes para la supervivencia de los individuos pasaran a ser dispensables. Por tanto, la selección natural dejó de actuar sobre los individuos portadores de mutaciones de pérdida de función en estos genes, con lo que a la larga muchas de estos pseudogenes se fijaron en la población reemplazando al gen funcional.

Los linajes del patógeno y de la especie hospedadora co-evolucionaron y en algún momento evolutivo hace 10-20 millones de años, las especies descendientes del linaje hospedador migraron entre el nuevo y el viejo continente. Probablemente un fenómeno de especiación originó *M. lepromatosis* y *M. leprae*, estando cada especie asociada a una especie de hospedador diferente, la de *M. leprae* en el viejo continente y la *M. lepromatosis* en América. Las migraciones de especies entre continentes no son nada infrecuentes y un ejemplo son las 10 migraciones propuestas para la familia Felidae en los últimos 11 millones de años que permiten explicar la distribución continental de especies como jaguares, leopardos, lince, etc.¹⁴

Por tanto, debemos entender la aparición de la lepra en África oriental como una enfermedad emergente en la que *M. leprae* saltó desde una especie animal desconocida a la especie humana, tal vez mediada por algún vector como, por ejemplo, un insecto. A partir de ese momento la enfermedad acompañó al hombre en las distintas migraciones humanas, excepto en la migración mongoloide vía el estrecho de Bering que permitió la colonización original de América. En algún momento, *M. lepromatosis* pasó a ser una enfermedad emergente de, al menos, algunos nativos americanos. Finalmente la reciente colonización de América a partir del siglo XV llevó el segundo tipo de lepra a América.

¿Cuáles podrían ser las especies a partir de las cuáles los humanos adquirieron ambas bacterias? La existencia de especies animales con signos de enfermedades similares a la lepra es muy infrecuente y dudosa. La más clara parece la de una especie mamífero placentario del orden Cingulata de distribución americana, el armadi-

llo de nueve bandas (*Dasyus novemcinctus*), aunque también se ha planteado una infección natural en el mangabey gris (*Cercocebus atys*), una especie de primate catarrino de la familia Cercopithecidae que vive en las regiones ecuatoriales africanas.¹⁵ La aparición de enfermedades emergentes procedentes de otras especies no requiere una enorme proximidad entre las especies dadoras y la especie humana, por tanto aunque los saltos se podrían haber producido desde especies de primates, también podrían haber tenido lugar desde otros mamíferos, o incluso vertebrados.

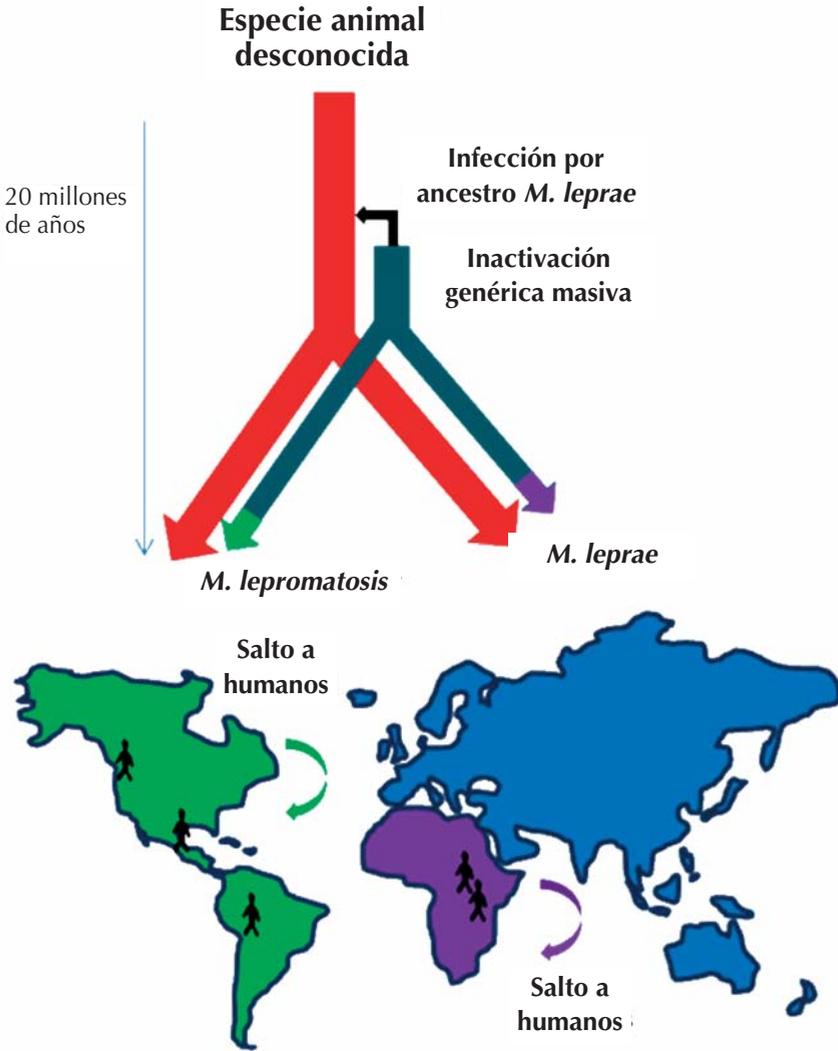


Figura 4: Posible escenario de reconciliación entre la divergencia antigua de las dos especies causantes de la lepra y la colonización de los continentes por los seres humanos. La aparición de la lepra como enfermedad emergente en América y África oriental serían dos sucesos independientes ocurridos en fases recientes de la evolución del *Homo sapiens*

REFERENCIAS

1. Robbins G, Tripathy VM, Misra VN, Mohanty RK, Shinde VS, Gray KM and Schug MD. (2009) Ancient skeletal evidence for leprosy in India (2000 B.C.). *PLoS One.*, 4, e5669.
2. Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, Li W and Nair RG. (2008) A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am. J. Clin. Pathol.*, 130, 856-864.
3. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, Honoré N, Garnier T, Churcher C, Harris D *et al.* (2001) Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*, 409, 1007-1011.
4. Monot M, Honoré N, Garnier T, Zidane N, Sherafi D, Paniz-Mondolfi A, Matsuoka M, Taylor GM, Donoghue HD, Bouwman A *et al.* (2009) Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. *Nat. Genet.*, 41, 1282-1289.
5. Gomez-Valero L, Rocha EPC, Latorre A and Silva FJ. (2007) Reconstructing the ancestor of *Mycobacterium leprae*: The dynamics of gene loss and genome reduction. *Genome Res.*, 17, 1178-1185.
6. Marri PR, Bannantine JP, and Golding GB. (2006) Comparative genomics of metabolic pathways in *Mycobacterium* species: gene duplication, gene decay and lateral gene transfer. *FEMS Microbiol. Rev.*, 30, 906-925.
7. Monot M, Honoré N, Garnier T, Araoz R, Coppee JY, Lacroix C, Sow S, Spencer JS, Truman RW, Williams DL *et al.* (2005) On the origin of leprosy. *Science*, 308, 1040-1042.
8. Matsuoka M, Maeda S, Kai M, Nakata N, Chae GT, Gillis TP, Kobayashi K, Izumi S and Kashiwabara Y. (2000) *Mycobacterium leprae* typing by genomic diversity and global distribution of genotypes. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, 68, 121-128.
9. Matsuoka, M., Izumi, S., Budiawan, T., Nakata, N. and Saeki, K. (1999) *Mycobacterium leprae* DNA in daily using water as a possible source of leprosy infection. *Indian J. Lepr.*, 71, 61-67.
10. Lahiri R and Krahenbuhl JL. (2008) The role of free-living pathogenic amoeba in the transmission of leprosy: a proof of principle. *Lepr. Rev.*, 79, 401-409.
11. Ludwig W and Klenk H-P (2001) Overview: a phylogenetic backbone and taxonomic framework for prokaryotic systematics. In Boone DR, Castenholz RW and Garrity GM (eds.), *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2nd ed, Vol 1: *The archae and the deeply branching and phototrophic bacteria*. Springer-Verlag, New York, pp. 49-65.
12. Han XY, Sizer KC, Thompson EJ, Kabanja J, Li J, Hu P, Gomez-Valero L and Silva FJ. (2009) Comparative sequence analysis of *Mycobacterium leprae* and the new leprosy-causing *Mycobacterium lepromatosis*. *J. Bacteriol.*, 191, 6067-6074.
13. Adekambi T, Shinnick TM, Raoult D and Drancourt M. (2008) Complete *rpoB* gene sequencing as a suitable supplement to DNA-DNA hybridization for

- bacterial species and genus delineation. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 58, 1807-1814.
14. Johnson WE, Eizirik E, Pecon-Slattery J, Murphy WJ, Antunes A, Teeling E and O'Brien SJ. (2006) The late Miocene radiation of modern Felidae: a genetic assessment. *Science*, 311, 73-77.
 15. Hamilton HK, Levis WR, Martiniuk F, Cabrera A and Wolf J. (2008) The role of the armadillo and sooty mangabey monkey in human leprosy. *Int. J. Dermatol.*, 47, 545-550.

IDEAL: SIGUIENDO LOS PASOS DE IMMLEP Y THELEP

Patrick J. Brennan*

IMMLEP y THELEP

Las organizaciones IMMLEP y THELEP se fundaron en 1976 como parte de la UNDP/Banco Mundial/Programa Especial para Investigación y Formación en Enfermedades Tropicales (TDR) y tuvieron gran influencia para la situación actual de la lepra y en gran parte responsables de los conocimientos más actuales del bacilo de la lepra y la inmuno patogénesis de la enfermedad. IMMLEP fue creado dos años antes del lanzamiento oficial del Programa Especial de 1976 y su estrategia se centró en el desarrollo de una vacuna y distintos acontecimientos históricos en los anales de la investigación en lepra: el descubrimiento de C.C. Shepard en 1960 de que se podía obtener *M. leprae* viable de la almohadilla plantar del ratón,¹ el de W.F. Kircheimer y E.E. Storres en 1971 en que extrajeron del hígado, bazo y nódulos linfáticos de armadillos infectados experimentalmente *M. leprae* viable y purificado además de antígenos específicos² y que además se podía purificar *M. leprae* de estas fuentes mediante protocolos sencillos elaborados por P. Draper.³ Por tanto, durante las décadas de 1970-80, IMMLEP bajo la batuta de B. R. Bloom, T. Godal, J. Convit, R. J. W. Rees y C. C. Shepard con la incorporación posterior de B. Askonas, A. Belehu, P. J. Brennan, T. M. Buchanan, K. V. Desikan, P. Fine, M. D. Gupte, J. Ivanyi, R. Kiesling, R. N. Mahana, P. Smith, R. Young y M. Zuniga (S. K. Noordeen y H. Engers, Secretariado de la OMS) se preocuparon de: (i) diseñar, supervisar y proporcionar los ensayos clínicos para desarrollo de una vacuna, BCG activado/*M. leprae* inactivado en Venezuela y Malawi y después en el sur de India; (ii) definir la base antigénica y celular de la inmunidad protectora; (iii) generación de bancos de anticuerpos mononucleares *M. leprae* específicos, clones de células T, constructos genéticos recombinantes y proteínas; (iv) desarrollo y evolución de instrumentos seroepidemiológicos basados en el glicolípido fenólico-I y otros antígenos en proteínas o carbohidratos; (v) definición y caracterización funcional de células T de lesiones de lepra; (vi) provisión de material, liderazgo en la investigación y planificación de eventos para la investigación de la lepra.^{4,5} Por tanto, a través de esos primeros años el énfasis inicial se

Correspondencia a: Patrick.Brennan@colostate.edu

* *Department of Microbiology, Immunology and Pathology, Colorado State University, Fort Collins, Colorado 80523 1682, USA.*

Antiguo presidente de IMMLEP y de los Comités Asesores de IDEAL y actual Presidente del Programa Heiser para la Investigación en Lepra y Tuberculosis.

Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2009; 80(3): 236-245

puso sobre el desarrollo de una vacuna de primera generación basada en *M. leprae* inactivado, preparar el terreno para potenciales vacunas de segunda generación a través de la identificación de los antígenos inmunodominantes, definición de los principales parámetros inmunológicos de la inmunidad protectora y desarrollo de ensayos para la eficacia de la vacuna.

IMMLEP nunca se imaginó que sus aspiraciones de obtener una vacuna de primera generación basada en *M. leprae* y el concepto de una vacuna de segunda generación basada en los antígenos inmunodominantes y epítopes péptidicos reactivos con células T perdería su interés en favor de la implantación de la multi-terapia (MDT).

Sin embargo, la protección frente a la lepra por la vacunación BCG se demostró en los ensayos clínicos iniciados por IMMSEP y sus sucesores en los años 1990.⁶⁻¹⁰ Como en los ensayos paralelos para la tuberculosis, el efecto protector variaba entre 20-30% en Myanmar e India hasta el 80% en Uganda. El efecto protector era significativamente mayor entre los individuos vacunados menores de 15 años y el efecto protector conferido era similar entre PB y MB. También se detectó protección en los ensayos de Venezuela, Malawi y el sur de la India y una segunda o incluso mas dosis de BCG incrementaban la protección inicial.^{4,5} Sin embargo, el ensayo con *M. leprae* inactivado, piedra angular de los primeros intentos IMMSEP, no incrementaba la protección conferida por la BCG, con la posible excepción del ensayo del sur de India.¹¹⁻¹³ En revisiones posteriores se objetó que la posible variación en la concentración proteica de los preparados, sobre todo en las primeras vacunas pudieron ser la causa.¹⁴ Resulta evidente que no se aplicaron procedimientos de calidad en el control de estos preparados de *M. leprae* inactivado elaborados por los *Wellcome Laboratories*, Beckenham, Kent, durante la década de 1980.

El concepto de THESEP surgió en 1976 al observar que el intento de controlar la lepra mediante monoterapia estándar con dapsona estaba fracasando por el rápido incremento de la frecuencia de dapsona *M. leprae* resistente en pacientes con lepra MB. Numerosos estudios habían revelado una prevalencia de resistencia secundaria que variaba desde 10 hasta 386 por 1.000 y la resistencia primaria alcanzaba los 550 por 1.000.¹⁵⁻²⁰ Durante sus reuniones, el Grupo de Trabajo Científico de THESEP SWG; cuyos primeros miembros fueron D.L. Leider, S. Pattyn, R.J.W. Ress, J. Pearson, C. Shepard, L. Levy, y posteriormente J. Grosset, M. Christian, C.G.S. Iyer, M.J. Colston, R.R. Jacobson, Kway Kim, J. K. Seydel; S.K. Noordeen y Ji Baohong, Secretariado de la OMS) iniciaron ensayos con cinco pautas farmacológicas combinadas en Bamako (Malawi) y Chingleput (India) para evaluar el sistema de detectar *M. leprae* viable a distintos intervalos después de iniciar el tratamiento. Los resultados eran esperanzadores: de las 468 muestras examinadas, se detectaron organismos persistentes en 43 de ellas. Otros estudios en Malasia y Malta revelaron que pautas fijas de tratamiento con pautas combinadas bajo no producían un incremento en la proporción de recidivas. Estos informes animaron al SWG THESEP a organizar ensayos clínicos con dos pautas farmacológicas combinadas (MDT) entre los pacientes MB de Karigiri y Polambakkam, In-

dia, durante dos años de tratamiento hasta la negativización bacteriológica. Se evaluaron más de 1.000 pacientes en cada centro: no hubo recidivas durante el seguimiento de 4.000 pacientes/año de observación, al cesar el tratamiento.⁴ Estos y otros estudios llevaron al SWG THELEP a recomendar la MDT basándose sobre todo en las pautas intermitentes con rifampicina^{4, 21-23} que desde entonces se han implementado con algunas modificaciones en los programas de control de la lepra y son responsables de la dramática reducción de la prevalencia de la lepra desde 10-12 millones cuando se fundaron IMMLEP y THELEP hasta la cifra actual de menos de 250.000 casos.

POST-IMMLEP Y THELEP; IMMYC Y THEMYC

A pesar del éxito de THELEP en la implementación a nivel mundial de la MDT y de IMMLEP, en agrupar a una gran generación de investigadores y fomentar la investigación sobre la estructura, antigenicidad y patogenicidad del *M. leprae*, estos organismos dejaron de existir a principios de los años 90 por la reestructuración de la TDR y de la misma OMS. Las recomendaciones por distintos Comités Asesores Científicos y Técnicos, (STAC) del Programa Especial señalando que IMMLEP debería centrarse en el “desarrollo de productos” combinado con la Estrategia de Eliminación para la Lepra iniciado en 1991, resultaron en una disminución del esfuerzo de la OMS para la investigación básica de la lepra frente a temas no resueltos como la base molecular e inmunológica de la lesión neural y las leprorreacciones, transmisión, diagnóstico precoz, incidencia de la lepra, nivel de resistencias frente a los componentes de la MDT, etc. Tampoco contribuyó la “fuga de cerebros” de los miembros más relevantes de THELEP e IMMLEP hacia la investigación de la tuberculosis. Sin embargo, surgió una solución aunque temporal, al unirse en 1993 IMMLEP e IMMTUB en IMMYC (y la creación de THEMYC), una operación conjunta unida por unos acuerdos complejos con la Unidad de Desarrollo de Productos (PVD), TDR y los Programas para Tuberculosis (TUB) de la OMS. A pesar del predominio de la investigación sobre tuberculosis mientras duró IMMTUB (moderado por el Dr. D. B. Young) resultó al mismo tiempo muy beneficioso para la investigación en lepra. En la primera Reunión de su Comité de Dirección, en abril de 1993 y otras posteriores^{24, 25} IMMTUB diseñó una agenda de nueve puntos: desarrollar vacunas para prevenir lepra y tuberculosis, emplear planteamientos genéticos para definir la inmunogenicidad y patogénesis de *M. tuberculosis* y *M. leprae*, incluyendo la secuenciación de ambos genomas, desarrollar técnicas rápidas para el diagnóstico y evaluación de la sensibilidad frente a los medicamentos de *M. tuberculosis* y *M. leprae*, analizar los aspectos bioquímicos y genéticos del modo de acción de los principios activos y la resistencia, evaluar la naturaleza y el control del deterioro tisular en la lepra y la TB, estudiar la interacción molecular entre las micobacterias y el HIV, desarrollar y sostener una red de laboratorios en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo y mantener contactos con THEMYC. IMMYC fue muy beneficioso para la investigación de la lepra en el sentido que proporcionó un sistema y apoyo para el grupo

menguante de investigadores en lepra, contribuyó a crear los “bancos de anticuerpos” y la implementación del diagnóstico de lepra mediante PCR y PGL-I en los programas de control de la enfermedad.²⁶⁻³⁰ Sin embargo, el legado más relevante de IMMYC fue el hecho de apoyar el concepto y subsiguiente implementación de la secuenciación de los genomas de *M. tuberculosis* y *M. leprae* por S. Cole en colaboración con el Centro Sanger.³¹ Así, este hecho relevante de la investigación de la lepra confirma el papel de IMMLEP e IMMYC como los principales artífices de los conocimientos actuales y más sofisticados e importantes del bacilo y su particular inmunogenicidad. THEMYC también contribuyó a la investigación de la lepra al acortar la duración del tratamiento para MB y al elaborar la pauta alternativa ROM (dosis única de rifampicina 600 mg, ofloxacino 400 mg y minociclina 100 mg) para lepra de lesión única.

IMMTUB con su compleja dependencia del Programa Global para Vacunas (GPV)/Programa para Desarrollo de Vacunas (PVD) y sus tres comités asesores, SAGE, TRAC y STAC con énfasis sobre el desarrollo de productos y un programa de investigación micobacteriana integrado pero haciendo hincapié sobretodo en TB, marcó un punto de inflexión para la investigación de la lepra. Quedaba claro que se trataba de un programa de investigación sobre lepra, apoyado económicamente por la OMS para complementar las actividades de control en el campo. Sin embargo, hubo algunos hechos científicos muy importantes y beneficiosos para la investigación, bajo los auspicios de IMMYC, sobre todo en las áreas comunes con la tuberculosis. Destaca por ejemplo la obtención de fondos para iniciar el proyecto del genoma del *M. leprae* por S. Cole,³¹ la creación de los Bancos de Anticuerpos Monoclonales *M. leprae*²⁶⁻²⁸ por H. Engers, que permitió identificar la primera generación de proteínas recombinantes³²⁻³⁵ y que a continuación facilitó la creación del Banco de Proteínas Recombinantes *M. leprae*, dirigido por J. Van Embden y después por M. Singh. La disponibilidad de estos recursos –proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales definidos, ADN *M. leprae* y constrictos genéticos, bacilos *M. leprae* y sus funciones subcelulares, PGL-1 y sus análogos semi-sintéticos, protocolos asociados, talleres, etc.– y la capacidad de IMMYC de proporcionar una planificación y liderazgo para un auténtico programa de investigación en lepra concertado con el trabajo en tuberculosis resultaron ser factores clínicos para equilibrar la investigación en lepra con la de otras enfermedades infecciosas al final del milenio. Básicamente la investigación en tuberculosis salvaguardó a la de la lepra dentro del contexto de la OMS durante un período crucial del desarrollo tecnológico (similar al caso del Programa Médico Conjunto USA-Japón, donde el Panel Conjunto para Lepra y su investigación fue rescatado del olvido por su unión al Programa Conjunto de la Tuberculosis, quedando la creación del Programa Conjunto TB-Lepra).

Sin embargo, cuando las necesidades de la investigación en lepra exigían unas directrices distintas de las de la TB, su labor se resentía. El Programa para la Eliminación de la Lepra de la OMS (LEP) (a cargo de S. K. Noordeen) en el año 2000 estaba integrado en una agrupación denominada Enfermedades Transmisibles (CDS) en el Departamento de Erradicación y Eliminación (CEE) (conocido

como CDS/CEE/LEP) dentro de la OMS.³⁶ A finales de 1990 todo el énfasis se situaba en conseguir la meta de eliminación propuesta por la Asamblea de Salud Mundial (WHA), formulada en 1991 para la eliminación de la lepra como “problema de salud pública” (definido como un caso por 10.000 personas) para el año 2000. Todos los empleados en el control de la lepra asumieron esta misión perseguida de manera agresiva por LEP y su principal organismo asesor, LEAG (Grupo Asesor para la Eliminación de la Lepra), Campañas de Eliminación de la Lepra (LEC), Plan de Acción Especial para la Eliminación de la Lepra (SAPEL), Control de la Eliminación de la Lepra (LEM), etc. Por ejemplo, en el período de 1997 a 2000 hubo muchas reuniones de ILEP y LEAG que evaluaban casi exclusivamente el programa de las distintas campañas LEC y SAPEL en distintos contextos a nivel global y el desafío de llegar a los pacientes de lepra no detectados en regiones endémicas.³⁷⁻⁴⁵ Las oportunidades para nuevas vías de investigación y su potencial aportación para el control de la lepra derivado de los nuevos conocimientos proporcionados por el genoma *M. leprae*, composición antigénica, distintas respuestas T_H1 y T_H2 en las formas polares de la lepra, nuevos marcadores para la resistencia frente a rifampicina y dapsona y técnicas para el diagnóstico precoz no fueron debidamente estudiadas. Algunas veces, en las agendas de la OMS e ILEP de esa época se expresaba la necesidad de disponer de evidencias del efecto de la MDT sobre la incidencia y transmisión de la lepra independientemente de los parámetros estadísticos subjetivos de la prevalencia y detección de nuevos casos que todavía predominaban para la evaluación estadística de la carga de trabajo de la lepra. Sin ayudas concretas y el correspondiente apoyo, la investigación de la lepra languidecía con algunas excepciones al final de los años 90.

La falta de apoyos para la investigación, con la desaparición de la IMMYC al final de los 90, y el énfasis sobre la eliminación de la lepra fueron percibidos por otros organismos. La División de Enfermedades Microbianas e Infecciosas, NIAID, NIH, continuaron con su apoyo a grandes proyectos de investigación multinacionales, a través de contratos (NO1s) o becas individuales (R01) y apoyaron la celebración de un simposio sobre el genoma del *M. leprae* en el Aeropuerto Internacional de Dulles, en Washington D.C. en el año 2000.⁴⁶ ILEP también celebró un importante simposio en París en el año 2000 titulado “Investigación en lepra en la era post-genoma”.⁴⁷ Sin embargo, la falta de apoyos económicos para el seguimiento de un proyecto de investigación pragmático, incluso de proporciones modestas como los que se obtenían con IMMLEP e IMMYC durante la década anterior, hizo que los planteamientos acordados no fueran implementados. El memorable y muy relevante Reporte del Foro Técnico de la Asociación Internacional de la Lepra⁴⁸ describió las consecuencias en este período post-eliminación de un proyecto basado únicamente en la estrategia de eliminación sin investigación y puso de manifiesto que la disminución en la caída de la prevalencia y todavía elevada detección de nuevos casos revelaba un fallo en los programas de control.⁴⁹

La TDR, más que la LEP de la OMS, finalmente reconoció esta crisis. La TDR bajo la supervisión del Dr. Carlos Morel, sucesor del Dr. Tore Godal, como nuevo

director en 1998, había sido transformada. En el año 2002, la investigación en lepra se había sido fragmentado en las cuatro áreas funcionales de la TDR –Investigación básica y estratégica (STR), Desarrollo e Investigación de productos (PRD), Desarrollo de las Intervenciones sobre la Implementación (IDE) y Capacidad y Fortalecimiento de la Investigación (RCS)– y estaba padeciendo las consecuencias de la fragmentación. Sin embargo el Dr. Morel y el Dr. H. Engers (Coordinador de la OMS para la Investigación en Lepra) consiguieron organizar el Grupo de Trabajo Científico (SWG) en Ginebra en noviembre del 2002 con las siguientes instrucciones: definir el estado de la investigación en lepra en ese momento, identificar las oportunidades y lagunas planteadas por la definición del genoma *M. leprae* y los principales cambios en la inmunología y desarrollar un planteamiento de trabajo para las actividades de investigación en lepra en TDR.

LOS ORÍGENES DE IDEAL; IDEAL HOY

En esta ocasión sí que hubo un seguimiento gracias a los esfuerzos del Dr. Morel y el Dr. Engers y de OMS/TDR. Aunque la posibilidad de obtener ayudas y becas era mínimo, como en los años de IMMLEP/IMMYC, quedó claro que el sostenimiento de la investigación quedaba en manos del grupo de los propios investigadores. La reunión, organizada por los Dres. P. Klatser y L. Oskam y otros miembros del personal de KIT, Ámsterdam, en noviembre 2003, fue el nacimiento de IDEAL. Las directrices de la investigación y resultados esperados fueron definidos por OMS/TDR: “para estimular y sostener la investigación multidisciplinaria básica y aplicada y aprovechar el pleno potencial y los avances actuales de la ciencia para apoyar procedimientos importantes para el control de la lepra” (básicamente se trataba de investigar el genoma de *M. leprae* y desarrollarlos); “llevar los conocimientos básicos a su fase de aplicación... (por una técnica diagnóstica... instrumental/método para evaluar las actividades de incidencia/detección de casos)”... definir de manera clara los interrogantes más relevantes de la investigación y objetivos y necesidades para llevarlos a cabo... Los interesados pueden unirse al programa enviando sus propuestas...”; “debe facilitar la integración de la investigación a través de las áreas endémicas”; “...un comité de dirección que estimule la coordinación y cooperación entre los distintos implicados”.

Por tanto, casi 30 años después de un trabajo intenso y clave para la investigación de la lepra, el Programa Especial TDR cedió su lugar a una comunidad de investigadores no integrados en ninguno de los organismos existentes. Así, nació IDEAL con un Comité de Dirección interior que inmediatamente efectuó una “Llamada para posibles colaboradores” de los representantes de laboratorios y trabajadores de campo activamente comprometidos en la investigación en lepra para que se unieran al Consorcio. El Comité de Dirección Interno inició una búsqueda de activos para la financiación. Se obtuvo una donación del Programa Heiser para Investigación en Lepra y Tuberculosis de la Comisión de la Comunidad de Nueva York (http://www.nycommunitytrust.org/newsite/02_grantmaking/2.0_grantmakingindex.html). Estos fondos permitieron organizar la Primera Reunión del Consor-

cio IDEAL celebrado en el Instituto de Investigación Armauer Hansen, Addis Abeba en octubre de 2004, de todos los que solicitaron intervenir y reunían una serie de criterios establecidos. El Comité de Dirección Interna fue sustituido por otro elegido mediante votación, presidido por Patrick Brennan, Hazel Dockrell (Vicepresidencia) y Linda Oskam (Secretariado; para información sobre IDEAL: l.oskam@kit.nl). El presidente actual de IDEAL es Jan Hendrik Richardus.

Se identificaron dos vías de investigación con actividades y aplicación sobre el campo, considerando cruciales en el contexto de nuevas aplicaciones para el control de la lepra en el período “post eliminación” y que donde más se producen beneficios es en el campo de la genómica y la inmunología. Ambas líneas de trabajo se fundamentaban en que aunque la MDT había reducido globalmente la prevalencia, la detección de nuevos casos seguía siendo elevada.⁵⁰ La preocupación de que sólo el tratamiento farmacológico no interrumpía el mecanismo de transmisión abría dos posibles lagunas en nuestro planteamiento sobre el control de la lepra: el mecanismo de transmisión y la falta de instrumentos pragmáticos para detectar la lepra sub-clínica, un posible fuente de transmisión. Están publicadas las conclusiones de esta Primera Reunión de IDEAL.⁵¹

Por tanto, el desarrollo de instrumentos diagnósticos para la detección precoz de la infección y enfermedad por *M. leprae* fue la primera de las dos metas de IDEAL. Con la disponibilidad del genoma *M. leprae* totalmente secuenciado y junto al de otras micobacterias/bacterias y algoritmos bioinformáticas para ayudar a identificar antígenos específicos de *M. leprae* y epítopes péptidos reconocidos por células-T activadas combinadas con métodos validados de detección γ -IFN, se podía aspirar a detectar células-T activadas por *M. leprae*. Resultaba fundamental la necesidad de desarrollar una prueba diagnóstica, económica y sencilla para las zonas endémicas que pudieran detectar la infección por *M. leprae* en las fases precoces. IDEAL reconoció como esencial una técnica de este tipo para la detección precoz de la enfermedad y leprorreacciones y posterior evaluación de una posible quimioprofilaxis con la consiguiente reducción de la transmisión. Se consiguieron abundantes fondos para implementar esta estrategia entre 2004-2008 del Programa Heiser y desde 2008 por Netherlands Leprosy Relief/Turing Foundation. Los resultados de estos planteamientos se reportaron, modificaron y adelantaron en las sucesivas Segunda, Tercera, Cuarta y Quinta reuniones del Consorcio IDEAL en Bangkok, Porto Gallo (Brasil), Hyderabad (como parte del Congreso Internacional de Leprología) y Cebú (Filipinas), y algunos de los resultados iniciales ya han sido publicados.⁵²

El otro enfoque prioritario del Consorcio IDEAL es el desarrollo e implementación de nuevos instrumentos, basados en los conocimientos del genoma de *M. leprae* para identificar las cadenas de transmisión de la lepra y fuentes de infección. La tarea de evaluar la variabilidad genética en el *M. leprae* constituye un desafío por el largo período de reproducción que presenta el *M. leprae*, largo período de incubación antes del diagnóstico, la incapacidad de aislar cepas puras de *M. leprae* en el laboratorio y la poca variabilidad genética de las muestras comparado con otros patógenos bacterianos, sobre todo *M. tuberculosis*. El tener

que depender de biopsias de pacientes MB con elevado IB también presenta un problema para desarrollar sistemas de tipificación molecular para rastrear reservorios y cadenas de transmisión de *M. leprae*.

Para muchos agentes patógenos se emplea la epidemiología molecular basada en la detección de la variabilidad genética para descifrar modelos de transmisión y otras características de la enfermedad. Gran parte del polimorfismo genético en el caso de *M. tuberculosis* se basa en segmentos de inserción variable, MIRUs, etc.⁵³ Sin embargo, *M. leprae* no presenta ninguna de estas características. Los estudios de epidemiología molecular se centran en el estudio de polimorfismos de nucleótido único (SNPs) y número variable de repeticiones en tándem (VNTRs). De hecho, secuencias cortas de repeticiones en tándem (STR) como las observadas en *Bacillus anthracis* y eficaces para rastrear dichas especies, se han detectado en *M. leprae* y utilizado para la diferenciación de cepas *M. leprae* con posible potencial para estudios de transmisión de la enfermedad.⁵⁴⁻⁶¹ Además existen algunos SNP en cepas de *M. leprae*, pero presentan una limitada diversidad es decir son muy estables y resultan más prácticos para estudios sobre el origen y diseminación global de la lepra desde una perspectiva histórica.⁶²

Se han identificado al menos 40 loci STR con una variabilidad genética potencial mediante análisis *in silico* del genoma. Hasta el momento el cribaje para loci VNTR por PCR para polimorfismos de longitud del fragmento ha detectado 16 loci con unidades repetidas que varían desde uno a 27 pares de bases. Por tanto IDEAL basó su segundo objetivo sobre el planteamiento que el análisis multi-loci VNTRs (MLVA) puede proporcionar los modos para establecer la epidemiología poblacional, modelos de transmisión y distinguir re-infecciones por recidivas.

Durante la primera reunión del Consorcio IDEAL en Addis Abeba en octubre de 2004, se organizó un taller sobre Epidemiología Molecular, dirigida por los Dres. Varalakshmi Vissa y Thomas Gillis, quienes desarrollaron un plan para coordinar los trabajos entre los laboratorios implicados en el desarrollo de métodos moleculares y sitios cualificados para la obtención de muestras y su evaluación en el campo. El estudio IDEAL implicaba dar de alta en los estudios y ensayos a pacientes MB nuevos o recién diagnosticados en cada institución participante y la obtención de muestras con baciloscopias y/o biopsias como fuente de ADN *M. leprae* además de los datos clínicos-epidemiológicos. Los métodos de laboratorio incluían extracción de ADN total, PCR amplificado de múltiples loci en secuencias cortas de repeticiones en tándem de *M. leprae* (STR) y la determinación del número de copias de STRs por cada locus. Se cribaron convivientes para detectar posibles síntomas de lepra y si se confirmaban como nuevos casos se integraban en el estudio. Para describir la diversidad genética MLVA se emplearon inicialmente 13 loci (el número fue progresivamente aumentando como resultado de los análisis *in silico*, tanto en forma retrospectiva como prospectiva si existían genotipos comunes en pacientes precedentes de áreas geográficas distintas y si ciertos genotipos se correlacionaban con algún nivel de incidencia y estado clínico de la enfermedad). En este número de *Leprosy Review* se

describe el primer informe sobre este aspecto de las actividades de IDEAL resultantes de la colaboración entre distintos laboratorios (Universidad de Colorado State y Programa Nacional de la Enfermedad de Hansen) y laboratorios en India, Brasil, Colombia, China, Filipinas y Tailandia.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece al Dr. Varalakshmi Vissa por compartir sus reflexiones sobre la utilidad del análisis MLVA y epidemiología de la lepra. Los estudios llevados a cabo en el laboratorio del autor fueron financiados por el Programa Heiser para la Investigación en Lepra y Tuberculosis del New York Community Trust como parte del Consorcio IDEAL (Iniciativa para el Ensayo Diagnóstico y Epidemiológico de la Lepra) y NIH, becas NIAID AI-047197, AI-063457 y el Contrato NO1-AI-25469.

REFERENCIAS

1. Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into footpads of mice. *J Exp Med*, 1960; 112: 445-454.
2. Kirchheimer WF, Storrs EE, Binford CH. Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novemcinctus* linn.) as a model for the study of leprosy. II. Histopathologic and bacteriologic post-mortem findings in lepromatoid leprosy in the armadillo. *Int J Lepr*, 1972; 40: 229-242.
3. Draper P. Protocol 1/79: Purification of *M. leprae*. Annex 1 of the Enlarged Steering Committee for Research on the Immunology of Leprosy (IMMLEP) Meeting of 7-8 February 1979. World Health Organization, Geneva, 1979; p. 4.
4. WHO. Sixth Programme Report: Chapter 8, Leprosy. TDR/PR-6/83.8 – LEP, 1983; 209-296.
5. WHO. Report of the Seventh Meeting of the Scientific Working Group (SWG) on the Immunology of Leprosy; Geneva, June 9-11, 1987. TDR/IMMLEP/SWG (7)/87.3; 1987: 3-21.
6. Bloom BR, Mehra V. Immunological Unresponsiveness in Leprosy. *Immunological Reviews*, 1984; 80: 5-28.
7. Fine PEM, Ponnighaus JM, Maine NP et al. The protective efficacy of BCG against leprosy in Northern Malawi. *The Lancet*, 1986; 2: 499-502.
8. WHO. Testing of purified armadillo-derived *M. leprae* in man. Document finalized by the IMMLEP Steering Committee at its meeting, 10-12 June 1981. TDR/IMMLEP/SC/TEST/81.1; 1981: 2-34.
9. WHO. Report of the Second Joint Meeting of the Scientific Working Groups on the Immunology of Leprosy (IMMLEP) and Immunology of Tuberculosis (IMM-TUB). Geneva June 4-5 1984, TDR/IMMLEP-IMMTUBSWG(2)/84.3: 1984: 1-9.
10. WHO. Vaccination trials against leprosy: A meeting of the epidemiology subgroup of the Scientific Working Group on the Immunology of Leprosy; Geneva, February 11-13 1985, TDR/IMMLEP/EPD/85.3: 1985:1-18.

11. Convit J, Sampson C, Zuniga M et al. Immunoprophylactic trial with combined *Mycobacterium leprae*/BCG vaccine against leprosy: preliminary results. *The Lancet*, 1992; 339: 446-450.
12. Karonga Prevention Trial Group. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *The Lancet*, 1996; 384: 17-24.
13. Gupte MD, Vallishayee RS, Anantharaman DS et al. Comparative leprosy vaccine trial in South India. *Indian J Lepr*, 1998; 70: 369-388.
14. IMMYC Steering Committee. WHO analysis of vaccines prepared from armadillo-derived *M. leprae*; results of an inter-laboratory study coordinated by the World Health Organization. *Int J Lepr*, 1995; 63: 48-55.
15. Almeida JG, Christian M, Chacko CJG et al. Studies on dapsone-resistant *Mycobacterium leprae* in leprosy patients of Guiyatham Taluk, the leprosy control area of the Schieffelin Leprosy Research and Training Centre, Karigiri. *Lepr Rev*, 1983; 54: 185-191.
16. Almeida JG, Chacko CJG, Christian M et al. DDS-resistant infection among leprosy patients in the population of Gudiyatham Taluk, South India. Part 3. Prevalence, incidence, risk factors, and interpretation of mouse foot pad test results. *Int J Lep*, 1983; 51: 366-373.
17. Almeida JG, Chacko CJG, Christian M. The significance of dapsone (DDS) – resistant *Mycobacterium leprae* in untreated patients. *Int J Lepr*, 1983; 51: 374-377.
18. Ji B, Chen J, Zhang J et al. Secondary dapsone-resistant leprosy in Shanghai Municipality. *Lepr Rev*, 1983; 54:197-202.
19. Pattyn SR, Yuda A, Sansarricq H et al. Prevalence of secondary dapsone-resistant leprosy in Upper Volta. *Lepr Rev*, 1984; 51: 54-63.
20. Ji B. Drug resistance in leprosy – a review. *Lepr Rev*, 1985; 56: 265-278.
21. WHO. Report of the fourth meeting of the scientific working group on the chemotherapy of leprosy. Geneva, April 18-19 1983, TDR/THELEP-SWG(4)/83.3: 1-34.
22. WHO. Report of the eleventh and twelfth meetings of the steering committee of the scientific working group on the chemotherapy of leprosy. Geneva, March 30-31 and October 10 1982, TDR/THELEP-SC (11-12)/82.3: 1-6.
23. WHO. Report of the thirteenth and fourteenth meetings of the steering committee of the scientific working on chemotherapy of leprosy. Geneva, April 20-21 and October 11-12 1983, TDR/THELEP-SC (13-14)/83.3: 1-6.
24. WHO. Minutes of the meeting of the Steering Committee on Immunology of Mycobacteria (IMMYC). Geneva, April 27-29 1993, MM/PVD/93.5: 1-77.
25. WHO. Minutes of the meeting of the Steering Committee on Immunology of Mycobacterial Diseases. Geneva, April 24-26 1994, GPV/VRD/94.6: 18-66.
26. Engers HD, Abe M, Bloom BR et al. Results of a World Health Organization-sponsored workshop on monoclonal antibodies to *Mycobacterium leprae*. *Infect Immun*, 1985; 48: 603-605.
27. Engers HD, Houba V, Bennedsen J et al. Results of a World Health Organization-sponsored workshop on monoclonal antibodies to *Mycobacterium leprae*. *Infect Immun*, 1985; 48: 718-720.

28. Khanolkar-Young S, Kolk AHJ, Andersen AB et al. Results of the third immunology of leprosy/immunology of tuberculosis antimycobacterial monoclonal antibody. *Infect Immun*, 1992; 60: 3925-3927.
29. Gillis TP, Williams DL. Polymerase chain reaction and leprosy. *Int J Lepr*, 1991; 59: 311-316.
30. Cho S-N, Yanagihara DL, Hunter SW et al. Serological specificity of phenolic glycolipid I from *Mycobacterium leprae* and use in serodiagnosis of leprosy. *Infect Immun*, 1983; 41: 1077-1083.
31. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*, 2001; 409: 1007-1011.
32. Young RA, Mehra V, Sweetser D et al. Genes for the major protein antigens of leprosy parasite *Mycobacterium leprae*. *Nature*, 1985; 316: 450-452.
33. Young RA, Bloom BR, Grosskinsky CM et al. Dissection of *Mycobacterium tuberculosis* antigens using recombinant DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985; 82: 2583-2587.
34. Thole JEM, Dauwerse HG, Das PK et al. Cloning of *Mycobacterium bovis* BCG DNA and expression of antigens in *Escherichia coli*. *Infect Immun*, 1985; 50: 800-806.
35. Young DB, Kaufmann SHE, Hermans PWM, Thole JER. Mycobacterial protein antigens: a compilation. *Mol Microbiol*, 1992; 6: 133-145.
36. WHO. Structural changes at WHO Headquarters; global elimination project retains its independence. *Lepr News*, 1999; 8: 1-4.
37. WHO. WHO expert committee on leprosy. Seventh report; 1998; Geneva, Switzerland.
38. WHO. Action programme for the elimination of leprosy. Status Report, 1998.
39. WHO. Report of a special meeting of the leprosy elimination advisory group (LEAG) with potential partners; Geneva, April 12, 13 1999. WHO/LEP/99.1, 1999: 1-7.
40. WHO. Report on the first meeting of the WHO technical advisory group on elimination of leprosy; Geneva, May 2, 3 2000; WHO/CDS/CPE/CEE/2000.4, 2000; 1-36.
41. WHO. Report on the second meeting of the WHO technical advisory group on elimination of leprosy; New Delhi, February 1, 2001; WHO/CDS/CPE/CEE/2001.21, 2001; 1-16.
42. WHO. First meeting of the global alliance for elimination of leprosy (GAEL); January 30, 31, 2001; New Delhi, India. WHO/CDS/CPE/CEE/2001.27; 2001: 4-43.
43. WHO. The final push towards elimination of leprosy, Strategic Plan 2000-2005. WHO/CDS/CPE/CEE/2000.1; 2000: 1-13.
44. WHO. Report on the sixth meeting of the WHO technical advisory group on elimination of leprosy; Geneva, February 9, 10, 2004. WHO/CDS/CPE/CEE/2004.41; 2004: 1-21.
45. WHO. Global Strategy for further reducing the leprosy burden and sustaining leprosy control activities (2006-2010); operational guidelines. WHO Regional Office for South-East, Asia New Delhi. WHO/SEA/GLP/2006.2; 2006: 1-49.

46. Curtiss R, III, Blevan S, Cooper K et al. Leprosy research in the post-genome era. *Lepr Rev*, 2001; 78: 8-22.
47. Levy L (editor). Leprosy research at the new millennium; a workshop sponsored by the International Federation of Anti-Leprosy Associations (ILEP), 26-28 June 2000, Association Francaise Raoul Follereau, Paris, France. *Lep Rev*, 2000; 71 (supplement): S1-S192.
48. ILA. Report of the International Leprosy Association Technical Forum. *Lep Rev*, 2002; 73 (supplement): S1-S62.
49. Richardus JH, Habbema JDF. The impact of leprosy control on the transmission of *M. leprae*: is elimination being attained? *Lepr Rev*, 2007; 78: 330-337.
50. WHO. Global leprosy situation, beginning of 2008. *Wkly Epidemiol Rec*, 2008; 83: 293-300.
51. Aseffa A, Brennan P, Dockrell H et al. Report of the first meeting of the IDEAL (Initiative for Diagnostic and Epidemiological Assays for Leprosy) Consortium held at Armauer Hansen Research Institute, ALERT, Addis Ababa, Ethiopia on 24-27 October 2004. *Lepr Rev*, 2005; 76: 147-159.
52. Geluk A, Spencer JS, Bobosha K et al. From genome to leprosy diagnostics: from *in silico* predictions to *ex vivo* verification of leprosy diagnosis. *Clin Vaccine Immunol*, 2009; 16: 352-359.
53. Cole ST, Supply P, Honoré H. Repetitive sequences in *Mycobacterium leprae* and their impact on genome plasticity. *Lepr Rev*, 2001; 72: 449-461.
54. Matsuoka M, Maeda S, Kai M et al. *Mycobacterium leprae* typing by genomic diversity and global distribution of genotypes. *Int J Leprosy*, 2000; 68: 121-128.
55. Shin YC, Lee H, Lee H et al. Variable numbers of TTC repeats in *Mycobacterium leprae* DNA from leprosy patients and use in strain differentiation. *J Clin Microbiol*, 2000; 38: 4535-4538.
56. Truman R, Fontes AB, De Miranda AB et al. Genotypic variation and stability of four variable-number tandem repeats and their suitability for discriminating strains of *Mycobacterium leprae*. *J Clin Microbiol*, 2004; 42:2558-2565.
57. Groathouse NA, Rivoire B, Kim H, et al. Multiple polymorphic loci for molecular typing of strains of *Mycobacterium leprae*. *J Clin Microbiol*, 2004; 42: 1666-1672.
58. Young SK, Taylor GM, Jain S et al. Microsatellite mapping of *Mycobacterium leprae* populations in infected humans. *J Clin Microbiol*, 2004; 42: 4931-4936.
59. Zhang L, Budiawan T, Matsuoka M. Diversity of potential short tandem repeats in *Mycobacterium leprae* and application for molecular typing. *J Clin Microbiol*, 2005; 43: 5221-5229.
60. Weng XM, Wang Z, Liu J et al. Identification and distribution of *Mycobacterium leprae* genotypes in a region of high leprosy prevalence in China: a 3-year molecular epidemiological study. *J Clin Microbiol*, 2007; 45:1728-1734.
61. Kimura M, Sakamuri RM, Groathouse NA et al. Rapid variable-number tandem-repeat genotyping for *Mycobacterium leprae* clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 1757-1766.
62. Monot M, Honoré N, Garnier T et al. On the origin of leprosy. *Science*, 2005; 308: 1040-1042.

LEISHMANIASIS

Iván Darío Vélez Bernal*, Sara María Robledo Restrepo**

RESUMEN

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria causada por parásitos protozoarios del género *Leishmania*, transmitidos por la picadura de insectos flebotómicos hematófagos que se han alimentado previamente en un hospedero reservorio infectado. Existen dos presentaciones clínicas básicas: leishmaniasis visceral (LV) o “kala-azar” y leishmaniasis cutánea (LC). VL es el más grave y es mortal en casi todos los casos si no se tratan oportunamente, mientras que CL se asocia con una fuerte tendencia hacia la resolución espontánea, pero causa estigma social y psicológico importante en las personas afectadas. La leishmaniasis es un problema de salud pública importante en muchas regiones del mundo. A pesar de los avances de la ciencia básica, la leishmaniasis sigue siendo prevalente (y de aparición reciente) en muchas partes del mundo y el tratamiento eficaz y la prevención de la enfermedad sigue siendo un desafío. Se requieren nuevos tratamientos farmacológicos, especialmente aquellos que pueden ser de fácil administración y bajo costo. Así mismo, se requiere que la investigación en vacunas avance lo más rápidamente posible desde los estudios pre-clínicos a los estudios clínicos. Esta revisión destaca los aspectos más importantes en el estudio del parásito de la leishmaniasis en relación con la biología y la taxonomía, el ciclo de la vida y la patogénesis de la enfermedad, la respuesta inmune, las formas clínicas de la leishmaniasis, el diagnóstico, el tratamiento y las medidas de prevención.

SUMMARY

Leishmaniasis is a parasitic disease caused by protozoan parasites of the genus *Leishmania*, transmitted by the bite of blood suckling insects, sandflies, which have previously fed on an infected reservoir host. There are two basic clinical presentations: visceral leishmaniasis (VL) or “kala-azar” and cutaneous leish-

* MD, PhD

** MSc, PhD

Profesores Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales-PECET. Universidad de Antioquia. Medellín-Colombia.

Correspondencia a: Iván Darío Vélez B. MD PhD. Director Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales -PECET-

Universidad de Antioquia

Calle 62 52 59

Medellín - Colombia

www.pecet-colombia.org

maniasis (CL). VL is the most severe and is fatal in almost all cases if left untreated, while CL is associated with a strong tendency toward spontaneous resolution but causes important social and psychological stigma. The leishmaniasis is a significant health problem in many regions of the world. Despite the basic science advances, leishmaniasis remains prevalent (and newly emerging) in many parts of the world, and the effective treatment and prevention of disease continues to be a challenge. New drug therapies, especially those that can be easily and inexpensively administered are needed. Vaccine research must move as quickly as possible from pre-clinical to clinical studies. This review highlights the most important aspects in the study of leishmaniasis related to parasite biology and taxonomy, life cycle and disease pathogenesis, immune response, clinical aspects, diagnosis, treatment and prevention.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad infecciosa causada por al menos 25 especies de parásitos del género *Leishmania* (*L.*) que son transmitidos a los mamíferos, incluyendo el humano, a través de la picadura de un insecto díptero hembra, hematófaga, conocido como flebotomo. Tiene como reservorios a animales domésticos y silvestres y en ocasiones al hombre. En el humano, la infección con *Leishmania* puede afectar la piel y las mucosas o tejidos y órganos hematopoyéticos como la médula ósea, el hígado y el bazo. Produce un espectro de enfermedad con diferentes formas clínicas conocidas como leishmaniasis cutánea (LC), leishmaniasis mucosa (LM) y leishmaniasis visceral (LV). A su vez, la LC se puede presentar en forma localizada (LCL) ó difusa (LCD) y cuando se afecta piel y mucosas, la enfermedad se conoce como leishmaniasis mucocutánea (LMC). En países como India, Sudán y Kenia entre otros, ocurre una manifestación dérmica en pacientes que se recuperan de una LV, conocida como leishmaniasis dérmica post-kala-azar (PKDL). La leishmaniasis se presenta en forma endémica en cerca de 100 países y representa un problema creciente de salud pública en el mundo debido al incremento en el número de casos, al cambio en el patrón epidemiológico dado por la aparición de nuevos focos, el proceso creciente de domiciliación y urbanización de la transmisión y a la disminución en la eficacia de los medicamentos disponibles. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la señala como una de las enfermedades prioritarias para la investigación y el control.

EL PARÁSITO

Taxonomía: *Leishmania* es un protozoo que se clasifica en el Reino Protista, Subreino Protozoa, Phylum Sarcomastigophora, Clase Zoomastigophorea, Orden Kinetoplastida, Familia Trypanosomatidae, Género *Leishmania*, Subgéneros *Leishmania* (*L.*) y *Viannia* (*V.*). Cada subgénero agrupa las especies en *complejos de especies*. En el subgénero *Leishmania* se agrupan especies presentes tanto en Europa, Asia y África como en América y el subgénero *Viannia* incluye especies

restringidas a América. La clasificación de las especies se basa en características bioquímicas y moleculares como el patrón de migración electroforética de las isoenzimas del parásito. La OMS acepta como válida la clasificación que se presenta en la figura 1.

Biología: *Leishmania* es un parásito digenético que durante su ciclo de vida presenta dos estadios biológicos de desarrollo: el promastigote (forma alargada y móvil) y el amastigote (forma oval o redondeada e inmóvil) (Figura 2). Al igual que todos los organismos eucariotes, *Leishmania* posee una membrana celular, un citoplasma que alberga núcleo con nucleolo, aparato de Golgi, retículo endoplasmático y ribosomas. Posee una mitocondria modificada conocida como kinetoplasto y un flagelo (en los promastigotes) o su rudimento (en los amastigotes). La membrana celular contiene diferentes sistemas de transporte y bombas de protones que transfieren iones del citosol hacia el medio extracelular y regulan el pH intracelular. El glicocalix está conformado por glicolípidos como el lipofosfoglicano (LPG) y los fosfolípidos de glicoinositol (GIPLs) y por proteínas como las glicoproteínas de 46 y 63 Kda (gp46 y gp63), la reductasa de ribonucleótidos M2 que forma parte de gp46; la proteína de superficie PSA, la proteína de choque térmico HSP70 y la proteína del gen B, que constituyen marcadores de diferenciación entre especies. En la parte interna de la membrana hay microtúbulos de $\alpha\beta$ -tubulina y de proteínas asociadas conocidas como MAPs, que conforman el citoesqueleto, y que son necesarios para la organización espacial, señalización intracelular y supervivencia del parásito.

En el citoplasma se encuentran el retículo endoplasmático, los glicosomas, los lisosomas y megasomas, los acidocalcisomas y el kinetoplasto. El kinetoplasto contiene ADN mitocondrial organizado en red de minicírculos y maxicírculos concatenados; los maxicírculos varían entre 20 y 50 y contienen ARN ribosomal y genes estructurales; el tamaño de los minicírculos varía entre especies en un rango de 10.000 a 20.000 pares de bases, y difieren también en el número de regiones variables y conservadas, que se utilizan para la identificación de especies pero se desconoce su función. El flagelo se origina del kinetosoma; está conformado por microtúbulos asociados al axonema que está constituido por nueve pares de microtúbulos dispuestos en anillos alrededor de un par de microtúbulos centrales; el axonema se origina en los corpúsculos basales próximos al kinetoplasto. La base del flagelo esta rodeada por el bolsillo flagelar que es una invaginación de la membrana plasmática. El promastigote mide aproximadamente 20 μm de largo, posee flagelo libre que sale de la parte anterior del cuerpo y el kinetoplasto se localiza en la parte anterior. Se multiplica extracelularmente, por fisión binaria longitudinal, en el intestino del vector y en el medio de cultivo. El amastigote mide entre 2 y 5 μm , presenta un rudimento de flagelo (rizoplasto) que sólo es visible al microscopio electrónico; también posee un núcleo prominente, localizado en el centro y el kinetoplasto está adyacente al núcleo. Se dividen por fisión binaria longitudinal dentro de la vacuola parasitófora al interior de la célula hospedera. *Leishmania* se puede cultivar *in vitro* como promastigotes utilizando medios de cultivo líquidos o

bifásicos. También se pueden obtener amastigotes intracelulares *in vitro* utilizando cultivos celulares de macrófagos y amastigotes axénicos en medios de cultivo mantenidos a temperaturas entre 32 y 34°C y pH 4.5-5.0.

EL VECTOR

Los vectores de *Leishmania* pertenecen a la Familia Psychodidae, subfamilia Phlebotominae, géneros *Phlebotomus* (presentes en Europa, Asia y África) y *Lutzomyia* (en América). Son insectos pequeños, de 2 a 5 mm de longitud, y de hábitos nocturnos; en el día permanecen en reposo en madrigueras, cavernas y huecos de árboles. Sólo la hembra es hematófaga toda vez que necesita la sangre para el desarrollo de los huevos. La identificación de los flebotomíneos se basa en características morfológicas, tanto del macho como de la hembra, principalmente de las genitalias, los índices alares, la faringe y el cibarium (Figura 3). Para resolver problemas de identificación, se dispone de técnicas como la electroforesis de isoenzimas, la cromatografía en fase gaseosa y sondas de ADN.

En el mundo existen más de 600 especies de flebotomíneos, pero no todas se pueden considerar vectoras ya que un flebotomíneo infectado en condiciones naturales con promastigotes de *Leishmania*, no necesariamente es capaz de transmitir el parásito. Por lo tanto, para que una especie sea incriminada como vectora es necesario que cumpla con ciertos criterios, como son: ser antropofílica y estar en contacto con el hombre y con el reservorio; estar infectado por las mismas *Leishmania* que el hombre; permitir que el parásito se desarrolle en su tubo digestivo y ser capaz de transmitir el parásito por picadura.

LOS RESERVORIOS

Los reservorios son animales vertebrados que mantienen el parásito, permitiendo que los vectores se infecten de ellos y persista el ciclo de transmisión. Generalmente hay un huésped reservorio principal para cada especie de *Leishmania* en un determinado foco, pero otros mamíferos de la misma zona pueden resultar infectados, convirtiéndose en huéspedes secundarios o accidentales. Los mamíferos domésticos o selváticos (marsupiales, carnívoros, roedores, endentados, insectívoros y primates) infectados por *Leishmania* pueden mostrar o no signos evidentes de infección. Existen reservorios domésticos, silvestres y para algunas especies del parásito el hombre es el reservorio principal, como es el caso de la LV causada por *L. (L) donovani* y la LC causada por *L. (L) tropica*. En el Nuevo Mundo las leishmaniasis son zoonosis pero hay evidencias de transmisión antroponótica, en brotes epidémicos ocurridos en la región andina. Existen muchos reservorios silvestres. En América los reservorios identificados incluyen los marsupiales (*Didelphis spp*), el oso perezoso (*Choloepus spp* y *Bradypus spp*), el oso hormiguero menor (*Tamandua tetradactyla*), el zorro (*Cerdocyon thous*) y los roedores (*Rattus spp*, *Proechimys spp*, *Oryzomys spp* etc.). Por su parte, el reservorio doméstico más importante de *L. (L) infantum* es el perro. Diferentes especies de roedores

como *Meriones shawii*, *Arvicanthis niloticus*, *Rhombomys opimus*, *Tatera indica* y *Psammomys obesus* entre otros son reservorios de LC del viejo mundo.

CICLO DE VIDA DE LEISHMANIA SPP, PATOGÉNESIS Y RESPUESTA INMUNE

Las leishmanias son parásitos heteroxenos que pasan de un hospedero vertebrado a otro por intermedio de un insecto vector (Figura 4). Cuando el vector pica a un reservorio infectado ingiere, junto con la sangre, a los parásitos en forma de amastigotes; muchos de estos son destruidos en las primeras horas pero otros se transforman en promastigotes y se multiplican dentro de la membrana peritrófica. Después de aproximadamente tres días la matriz peritrófica se desintegra y los promastigotes que se escapan se van a fijar por su flagelo en las microvellosidades del intestino medio para evitar así ser eliminados por el tránsito intestinal; posteriormente los parásitos migran hacia el intestino medio torácico en donde se transforman en promastigotes metacíclicos y migran a la proboscis del insecto donde se localizan alrededor de la válvula esofágiana. La transmisión del parásito a un humano o reservorio ocurre cuando el insecto pica para alimentarse de nuevo. En el proceso de alimentación el insecto regurgita junto con la saliva e inocular entre 10 y 200 promastigotes infectivos que se localizan en la laguna de sangre que ha dejado el vector en la dermis.

Con el trauma producido por la picadura del flebótomo vector se activa en el hospedero el proceso inflamatorio con el objetivo de reparar el tejido lesionado. La respuesta inflamatoria trae como consecuencia la migración de células proinflamatorias, principalmente neutrófilos y macrófagos pero también células asesinas naturales (NK), desde la circulación hacia el sitio donde se encuentra el parásito (Figura 5). La mayoría de los promastigotes son eliminados por el Complemento sérico activado. Sin embargo, las proteínas C3b y C3bi sirven como opsoninas y por ende favorecen la entrada del parásito en el macrófago a través de los receptores para Complemento CR1 y CR3. En los tejidos, los neutrófilos y macrófagos fagocitan los promastigotes con el fin de destruirlos. Simultáneamente, los macrófagos también fagocitan neutrófilos que han fagocitado leishmanias. La entrada del parásito al macrófago ocurre a través de un proceso que se conoce como fagocitosis facilitada, formando un fagosoma que, al fusionarse con los lisosomas, da origen al fagolisosoma (vacuola parasitófora). Al interior de la vacuola parasitófora los promastigotes se transforman en amastigotes y comienzan a multiplicarse. Simultáneamente, se induce la respuesta microbicida con la subsecuente producción de radicales oxidativos y enzimas hidrolíticas dirigidas a causar la muerte del parásito dentro del macrófago. No siempre se logra la muerte del parásito, y por el contrario, ocurre la multiplicación de los amastigotes llevando a lisis de los macrófagos infectados y a la liberación de abundantes amastigotes que pueden, infectar otros macrófagos y células dendríticas presentes en la dermis o diseminarse por vía linfática y sanguínea para ingresar a macrófagos localizados en sitios distantes como ganglios linfáticos, hígado, bazo y médula ósea.

Las células dendríticas que han fagocitado leishmanias procesan los antígenos y los transportan a los nódulos linfoides regionales drenantes de la lesión. En el ganglio linfático las células dendríticas presentan los antígenos del parásito a los Linfocitos T ayudadores no sensibilizados (LTh0) y LT citotóxicos (LTc). Dependiendo de las citoquinas que hayan producido las mismas células infectadas o las células presentadoras de antígenos, los LTh0 proliferan y se diferencian a LTh1 productores de interferon gamma (IFN-g) o a LTh2 productores de citoquinas como IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 y del factor de crecimiento de tumores ? (TGF-?). El IFN-g producido por los LTh1 activa los mecanismos microbicidas dependientes de radicales oxidativos en el macrófago infectado, potenciando así la eficiencia del macrófago en la destrucción y eliminación de los amastigotes que posee en su interior. Por otro lado, los LTh1 y LTc activados son capaces de inhibir la producción de citoquinas por parte de los LTh2. La activación de los LTh2, aunque puede prevenir la destrucción del tejido, promueve la infección de nuevos macrófagos a través de la interacción entre las inmunoglobulinas (anticuerpos), producidos por las células plasmáticas que han sido activadas por las citoquinas producidas por los LTh2, y los receptores para dichas inmunoglobulinas que expresan los macrófagos. Las citoquinas producidas por los LTh2 también bloquean la activación de los macrófagos, permitiendo la multiplicación intracelular del parásito, lo que a su vez, favorece la exacerbación de la enfermedad. Los estudios realizados en humanos para tratar de correlacionar los patrones de citoquinas producidas por LTh y LTc y la leishmaniasis, han mostrado un perfil de citoquinas mezclado diferente al perfil que se encuentra en el modelo murino. Aunque el IFN- γ está asociado al control de la infección o respuesta cicatrizante, y las citoquinas producidas por los LTh2 predomina en la leishmaniasis cutánea difusa y en la leishmaniasis visceral, al parecer, la respuesta inmune es más compleja ya que en dicha respuesta, además de los LTh y LTc, participan también los LT reguladoras (LTreg) que secretan IL-10 y TGF- β 1 y las células NK que producen IFN- γ . Adicionalmente, es importante tener en cuenta que a la fecha se han identificado otras subpoblaciones de LTh como son los LTh9 y LTh17, cuya participación en el resultado de la infección por *Leishmania* aún está por esclarecer. Finalmente, luego de eliminado el parásito, ya sea porque la respuesta inmune fue efectiva o por acción del tratamiento específico contra *Leishmania*, se inicia la resolución de la lesión (cicatrización) con la producción de colágeno y metaloproteasas de la matriz extracelular, la migración y proliferación de queratinocitos y de fibroblastos hacia el tejido afectado para favorecer la contracción de la herida y permitir la remodelación del tejido. El proceso finaliza con la formación de nuevos vasos sanguíneos y del tejido conectivo dando como resultado cicatrices maduras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA LEISHMANIASIS

La leishmaniasis se caracteriza por su gran polimorfismo clínico, por ello para muchos autores no se trata de una enfermedad sino de un grupo de enfermedades. Las diferentes manifestaciones clínicas pueden variar desde formas benignas

nas y autolimitadas como la LC hasta formas más severas como la LM, LCD y LV. Este espectro de fenotipos clínicos en el humano se debe a la interacción de una serie de factores que determinan finalmente la susceptibilidad o resistencia a la infección o enfermedad por *Leishmania*. Entre dichos factores se encuentran: a) factores eco-epidemiológicos que incluyen condiciones de clima que favorecen la presencia en un lugar geográfico particular de los elementos de la transmisión: vectores y reservorios infectados y el contacto entre el hombre y el vector infectado; b) factores genéticos entre los que se incluye la posible participación de genes de citoquinas y de sus receptores cuya expresión estaría relacionada con susceptibilidad o resistencia a la infección por *Leishmania*, como son los genes de IL-4 y del receptor para IFN- γ que al parecer están asociados con susceptibilidad y resistencia a LV; y c) factores inmunológicos del hospedero que hacen referencia a la capacidad o no del hospedero para desarrollar una respuesta inmune efectiva.

En el sitio de la picadura aparece inicialmente un eritema que luego pasa a una macula, usualmente rodeada de un halo más claro, que perdura uno ó 2 días (Figura 6). Esta mácula se presenta como efecto de la picadura independientemente de que el insecto esté o no infectado con el parásito. Cuando el vector está infectado puede picar una o varias veces y en diferentes lugares de la piel. Los promastigotes inoculados por el vector invaden los macrófagos de la dermis y se reproducen silenciosamente en ellos, un período que varía entre 2 semanas y 2 meses (período de incubación). La multiplicación del parásito origina un granuloma que se convierte en nódulo. La mayoría de las veces, los nódulos se ulceran como consecuencia de la necrosis en el centro de la reacción granulomatosa que se induce por la respuesta inmune. En ocasiones el nódulo se convierte en una placa, con descamación epidérmica. A nivel sistémico, luego de la multiplicación del parásito en la piel, que puede causar o no una lesión pequeña transitoria, los parásitos y los macrófagos infectados alcanzan órganos y tejidos hematopoyéticos (hígado, bazo y médula ósea). Allí los parásitos se multiplican, infectan macrófagos locales, alterando la funcionalidad de dichos órganos y tejidos y causando la LV.

Leishmaniasis cutánea

Como se explicó previamente, la LC inicia en el lugar de la picadura, luego de un período de incubación, con la aparición de un nódulo pequeño, indoloro, de base indurada y que aumenta progresivamente de tamaño; puede presentarse como una lesión única o con múltiples lesiones (Figura 7). El nódulo es producido por una masa dermal que contiene macrófagos vacuolados con abundantes parásitos y un infiltrado linfocitario. El nódulo puede aumentar de tamaño y adquirir la forma de placa o convertirse en úlcera. Inicialmente la úlcera está cubierta por una costra bien adherida al fondo de la úlcera, que al tratar de retirarla, sangra con facilidad; al desprenderse la costra se observa la lesión conocida como “úlcerica franca”, de fondo limpio, color rosado, redondeada, de bordes regulares y levantados, indolora y de base indurada. En ocasiones las úlceras se infectan secun-

dariamente con bacterias dando lugar a la “úlceras piógena”, que es purulenta y dolorosa; otras veces con hongos como el *Sporotrix schenckii*. Desde los primeros síntomas de la LC los parásitos invaden los cordones y los ganglios linfáticos, produciendo linfadenopatías regionales. En su evolución natural y dependiendo del agente etiológico la úlcera puede curar espontáneamente, al cabo de algunos meses o volverse crónica. Cuando cura, la úlcera deja una cicatriz característica que ha sido descrita como en “bulbo de cebolla” (Figura 6).

Las características histológicas de la LC incluyen una formación granulomatosa crónica que consiste en un infiltrado inflamatorio con predominio de histiocitos infectados, presencia de células polimorfonucleares, linfocitos, células plasmocitoides, células plasmáticas. Las lesiones de corta evolución se caracterizan por presentar agregados de histiocitos infectados con abundantes linfocitos y células plasmáticas. El epitelio que recubre la lesión presenta hiperplasia marcada (acantosis) e hiperqueratosis, seguidas de necrosis y ulceración. Las lesiones con costra presentan masas de células epidermales muertas en la superficie y acantosis y papilomatosis en los extremos con abundantes histiocitos infectados y células mononucleares. Las lesiones crónicas se caracterizan por la presencia de infiltrados difusos de histiocitos que pueden estar organizados en forma de granulomas pobres con abundante infiltrado de linfocitos y plasmocitos. La ulceración generalmente se extiende desde la epidermis hacia el tejido subcutáneo. Algunas veces se observan granulomas maduros y células gigantes. Cuando la úlcera comienza a cicatrizar disminuye el número de histiocitos infectados y aumentan los linfocitos.

Leishmaniasis mucosa

La LM se presenta cuando Leishmanias del subgénero *Viannia* (*L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis*) se diseminan por vía linfática y sanguínea desde una lesión cutánea e invaden las mucosas de la región naso-oro-faríngea (Figura 7). Esta forma clínica de la enfermedad debe diferenciarse de la lesión mucosa que ocurre por contigüidad de una lesión cutánea en nariz, labios o mejillas. La invasión del parásito a la mucosa se observa inicialmente como una hiperemia con congestión nasal, que evoluciona a la formación de nódulos semejantes a granos de arroz que confluyen, posteriormente aparece una úlcera y luego se perfora el tabique. El daño continúa con invasión y destrucción de tejidos contiguos, como el paladar blando y duro, labios, faringe, laringe y tráquea. La evolución de las lesiones en mucosas es muy crónica, y pueden persistir durante años; tienen pobre respuesta al tratamiento con antimoniales pentavalentes por lo que las recaídas son frecuentes. Las lesiones mucosas se caracterizan por un infiltrado de abundantes linfocitos y plasmocitos pero pocos histiocitos y parásitos. Se hace evidente la destrucción de estructuras cartilaginosas. La mucosa afectada con mayor frecuencia es la del tabique nasal, principalmente en su parte anterior pero también puede ocurrir compromiso de paladar y faringe. La aparición del compromiso mucoso puede darse concomitantemente con la lesión cutánea, pero es más

frecuente que aparezca en el año siguiente de la lesión cutánea. Sin embargo, en el 16% de los casos no hay antecedentes de lesiones en piel, sugiriendo que la picadura produjo una infección que cursó en forma asintomática u oligosintomática. La tasa de pacientes que desarrollan lesiones mucosas varía entre menos del 1% hasta un 10%. En Etiopia, Kenia y Uganda *L aethiopica* produce compromiso mucoso clínicamente diferente al que se observa en América. En África hay mayor infiltración de la mucosa del dorso nasal y de los labios.

Leishmaniasis cutánea difusa

La LCD no es muy frecuente en el mundo, se presenta asociada a un estado de inmunosupresión en el hospedero, ya sea por efecto directo del parásito o por una condición inmunológica que impide que el hospedero responda en forma adecuada ante la infección que favorece la multiplicación del parásito y diseminación. La LCD se caracteriza por la presencia de abundantes lesiones en todo el cuerpo sobre todo cara y extremidades (Figura 7). Las lesiones son de tipo nodular principalmente, aunque algunas veces pueden ser placas con descamación epidérmica y algunas veces, úlceras; las lesiones son indoloras, contienen gran número de amastigotes dentro de macrófagos vacuolados, con poco o ningún infiltrado linfocitario. La epidermis que recubre los nódulos no se ulcera y aparece con prolongaciones extendidas. En algunos pacientes se encuentran grandes nódulos infiltrados que asemejan a la lepra lepromatosa; estos pacientes tienen una fuerte inhibición de la inmunidad celular específica contra *Leishmania*; en otros la inhibición es menor y aunque hay diseminación de los parásitos e intradermorreacción de Montenegro negativa, algunas lesiones son de tipo placa. La respuesta al tratamiento con antimoniales es pobre, presentándose frecuentes recaídas.

Leishmaniasis visceral

Luego de la multiplicación del parásito en la piel, que puede causar o no una lesión pequeña transitoria, los parásitos y los macrófagos infectados alcanzan órganos y tejidos hematopoyéticos (hígado, bazo, medula ósea) (Figura 7). Allí los parásitos se multiplican, infectan macrófagos locales y causan los síntomas y signos de la LV que consisten en malestar general, cefalea y fiebre a intervalos irregulares, con crecimiento progresivo del bazo y del hígado y ocasionalmente dolor abdominal agudo. La enfermedad se caracteriza por fiebre crónica, hepato-esplenomegalia y pancitopenia, microadenopatías, pérdida de peso y palidez de las membranas mucosas. Por la leucopenia y la desnutrición de base que acompaña generalmente a estos pacientes son muy susceptibles a otras infecciones (neumonía bacteriana o viral, tuberculosis y disentería) lo que puede agravar la enfermedad y causar la muerte. El periodo de incubación usualmente es entre 2 semanas y 2 meses. En América, la LV afecta principalmente a niños menores de cinco años y en otros países afecta tanto jóvenes como adultos. Se asocia con condiciones de malnutrición y puede evolucionar hacia la muerte si no se inicia el tra-

tamiento adecuado en forma oportuna. Los cambios histológicos principales que se observan en el bazo son la dilatación de los sinusoides venosos, con abundantes macrófagos infectados con amastigotes en la pulpa blanca y en la pulpa roja, al igual que en la trabécula. También es común observar un infiltrado por células plasmáticas. La pulpa blanca está muy reducida y es frecuente la presencia de fibrosis y necrosis en las áreas de células T. En el hígado las células de Kupffer están infiltradas con abundantes amastigotes. La arquitectura normal del hígado se ve afectada por la presencia de abundantes macrófagos infectados en los sinusoides hepáticos. Las células del parénquima son casi siempre normales, aunque algunas veces presentan acúmulos grasos. Los vasos portales presentan abundantes macrófagos parasitados y se observa proliferación del conducto biliar y fibrosis ligera. La medula ósea presenta hiperplasia mieloide, células grasas disminuidas y una menor cantidad de macrófagos infectados en comparación con el hígado y el bazo. Los individuos que presentan una anemia muy marcada presentan signos de hematopoyesis extramedular. En casos avanzados hay leucopenia severa. En personas infectadas con el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), la infección con *L. (L.) infantum* se presenta como enfermedad oportunista y al disminuir los LT CD4+ el parásito se disemina por todo el organismo complicando el pronóstico de la infección por el VIH. El hombre se convierte en reservorio del parásito. Los pacientes responden mal al tratamiento de la leishmaniasis.

Leishmaniasis dérmica post-kala-azar (PKDL)

Ocurre principalmente en India y el este de África (Sudán, Etiopía y Kenya). Usualmente aparece luego de que el paciente se recupera de una LV. La enfermedad comienza con lesiones pequeñas (máculas hipopigmentadas, pápulas o nódulos) en la cara y que aumentan de tamaño gradualmente. Eventualmente se propagan hacia la parte superior del tronco, brazos, antebrazos, piernas, abdomen, cuello y espalda. Las lesiones pueden confluir y formar lesiones grandes que pueden llevar al engrosamiento y agrandamiento de nariz y labios. La PKDL también se puede acompañar de lesiones oculares (Figura 7). Las lesiones generalmente son autolimitadas, sin embargo, cuando no curan espontáneamente, deben recibir tratamiento.

ECO-EPIDEMIOLOGÍA DE LA LEISHMANIASIS

La leishmaniasis es endémica en cerca de 100 países, distribuidos en las regiones tropicales y subtropicales del planeta. Las cifras que definen la carga de la enfermedad y los datos de la OMS estiman en 350 millones las personas en riesgo de adquirir la infección, 1,5 a 2 millones de casos nuevos y 70.000 muertes cada año. La morbilidad y mortalidad debida a la enfermedad causa alrededor de 2,4 millones de años de vida perdidos ajustados por discapacidad. Más del 90% de los casos de LC ocurren en Afganistán, Argelia, Brasil, Pakistán, Colombia, Arabia Saudí, Perú y Siria. En los últimos 10 años, el número de casos tanto de LC como

de LV ha venido en aumento, por lo que es considerada como una enfermedad re-emergente. La leishmaniasis se circunscribe a zonas geográficas específicas llamados focos naturales de transmisión, que son aquellos lugares donde están presentes los elementos claves de la transmisión: vectores y reservorios infectados. A su vez, la presencia de estos elementos y especialmente de los vectores está condicionada a factores de tipo ecológico como el clima, la humedad, la temperatura, la vegetación, entre otros, que permiten no solo la presencia del vector sino además su densidad relativa, su distribución espacial y con ellos la distribución en los focos de transmisión. La eco-epidemiología además de estudiar los elementos claves de la transmisión, estudia los factores ecológicos asociados y los comportamientos humanos que afectan la transmisión. La aplicación del método eco-epidemiológico permite definir los límites del foco (macrofoco), es decir, las zonas geográficas donde el vector está presente, y de acuerdo a la bionomía o comportamiento del vector, definir las épocas o estaciones de mayor riesgo de transmisión que son las épocas del año donde el vector tiene una mayor tasa de infección natural con *Leishmania* y mayor contacto con la población de riesgo y la hora de mayor riesgo, esto es en que hay mayor actividad de picadura de los vectores. Además, permite definir el microfoco, esto es, el lugar respecto al domicilio donde se da el contacto hombre-vector infectado: intra, peri o extra domicilio. La identificación de estos parámetros permite elaborar los mapas de riesgo y diseñar medidas racionales, económicas y efectivas de prevención y de control.

La aplicación del método eco-epidemiológico permite identificar tres ciclos principales de transmisión, a saber: selvático, doméstico-rural y doméstico-urbano. En el ciclo selvático, la transmisión ocurre cuando el hombre penetra el bosque o selva y se infecta al ser picado por los vectores. El hombre es un huésped accidental que no interviene en el ciclo de transmisión. En el ciclo doméstico-rural y doméstico-urbano, los vectores llegan al peri-domicilio, entran a las viviendas y transmiten la infección a todo el núcleo familiar, pero con una mayor tasa de infección en niños. En este ciclo de transmisión el hombre puede ser un huésped accidental que no interviene en el ciclo de transmisión, sin embargo, cuando el brote se da en forma epidémica hay evidencias que muestran que entra en la cadena de transmisión y actúa como reservorio. A su vez, el ciclo urbano es cada vez más frecuente tanto para LC como LV. Los focos endémicos selváticos y domésticos-rurales se caracterizan por ser zonas generalmente alejadas de las ciudades en condiciones de pobreza, con grandes inequidades sociales y donde se encuentra poca presencia de las entidades de salud del estado. Por lo visible de las lesiones, pues se localizan en las zonas descubiertas de la piel, la cronicidad y lo deformante que pueden llegar a ser LC y LM, las poblaciones autóctonas han elaborado sus propios sistemas médicos para la enfermedad. Se entiende por sistemas médicos, el complejo de ideas o creencias acerca de las causas y curas de la enfermedad, las técnicas utilizadas para contrarrestarla y las cualidades de los remedios. Tener en cuenta estos sistemas médicos es fundamental para el diseño y realización de los programas asistenciales y de control de las enfermedades.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos clínicos y epidemiológicos no son patognómicos de la enfermedad, por lo que, es necesario el diagnóstico de laboratorio para verificar la sospecha clínica de leishmaniasis. Las herramientas diagnósticas varían dependiendo de la forma clínica de la enfermedad. En la figura 8 se muestra el diagrama de flujo que se debe seguir ante la sospecha de un caso de LC (Figura 8a) y LV (Figura 8b). Los métodos diagnósticos se clasifican en métodos directos y métodos indirectos.

MÉTODOS DIRECTOS

Los métodos directos son los que permiten la visualización del parásito e incluyen: 1) la visualización de amastigotes en frotis de tejido de piel, mucosas, médula ósea o bazo; 2) visualización de amastigotes en biopsias de piel, mucosas o bazo; 3) la visualización de promastigotes en cultivos del material obtenido en aspirados de lesiones en piel, mucosas, médula ósea o bazo; y 4) la detección del material genético (ADN o ARN) o proteínas del parásito por medio de herramientas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La sensibilidad de estos métodos varía en función de la técnica utilizada para la toma y procesamiento de la muestra.

El frotis o extendido

Es un procedimiento muy fácil, económico y rápido de realizar; con una buena técnica de toma y lectura de la muestra la sensibilidad puede alcanzar el 80% o más. El examen consiste en obtener tejido, del borde activo de la lesión o también del centro de la úlcera. Es importante seleccionar una lesión que tenga el menor tiempo de evolución y que no presente una infección sobreagregada. Usando guantes quirúrgicos, se debe limpiar la lesión con jabón quirúrgico y retirar la costra y el material necrótico o purulento. Se selecciona el sitio donde se va a tomar la muestra y se hace hemostasia local, en pinza, mediante presión con los dedos índice y pulgar; con una hoja de bisturí se hace una pequeña incisión en el borde de la lesión o un raspado de tejido del centro de la misma tratando de obtener tejido; se extiende el material sobre una lámina portaobjetos limpia, en forma suave tratando de no destruir los amastigotes (Figura 9); la muestra se deja secar a temperatura ambiente, se fija con metanol (hasta evaporación) y se tiñe con el colorante de Wright, Field o Giemsa, disuelto en solución salina amortiguada con fosfatos (PBS). Se observa la placa al microscopio en objetivo de 100X, con aceite de inmersión, en busca de los amastigotes, verificando que presenten las estructuras características como núcleo y kinetoplasto. Si la lesión es ulcerada puede raspar tejido del fondo de la úlcera luego que ha retirado la costra, en caso de que esté presente. La muestra de tejido obtenida por raspado se extiende en una lámina portaobjeto y se procesa y colorea como se explicó anteriormente. La

sensibilidad de depende del tiempo de evolución de la lesión, la experiencia que tenga la persona que toma y lee la muestra y del uso de tratamientos previos por los pacientes.

El cultivo

La técnica consiste en aspirar material de la lesión con ayuda de una aguja fina (26G) y una jeringa de insulina que contiene PBS con antibióticos. Previa limpieza del borde de la lesión con solución salina al 0,9% o alcohol al 70% se introduce la aguja en el borde activo de la lesión. Mediante movimientos rotatorios durante aproximadamente dos minutos se trata de macerar un poco de tejido y obtenerlo al aspirar con el émbolo de la jeringa. Luego de obtener la muestra, se retira la jeringa. Bajo condiciones asépticas se deposita la muestra en el medio de cultivo bifásico conocido como NNN y se incuba a 26°C. Se revisa cada semana al microscopio invertido en busca de promastigotes (Figura 9). Los cultivos se incuban hasta por un mes haciendo pases a nuevos medios de cultivo cada 8 días. Para el aspirado de médula ósea (habitualmente cresta iliaca postero-superior o esternón) se limpia el área de la punción con una solución antiséptica y se aplica anestesia local. Después se inserta una aguja delgada que se acopla a una jeringa para crear succión y se extrae una pequeña muestra. Después de retirar la aguja se hace presión para evitar posible sangrado y se coloca un apósito. El crecimiento del parásito en los medios de cultivo apropiados brinda buenos resultados en el diagnóstico, con una sensibilidad cercana al 70%.

La biopsia

La biopsia convencional para estudio histopatológico, coloreada con hematoxilina-eosina o inmunoperoxidasa, permite hacer el diagnóstico de leishmaniasis cuando se observan amastigotes. En general es una prueba poco sensible probablemente por la distorsión que sufren los parásitos durante el proceso de fijación y tinción; sin embargo, es una técnica de gran ayuda para el diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas diferentes a leishmaniasis. Para la toma de la biopsia se utiliza un punch o sacabocado estéril de 4 mm de diámetro. Previa limpieza de la lesión con jabón quirúrgico o alcohol al 70% se inyecta un ml de xilocaína al 2% por vía subcutánea en el sitio donde se va a tomar la muestra. Se introduce el sacabocado en la piel haciendo movimientos rotatorios para poder cortar la dermis. Se levanta el tejido con la ayuda de una pinza, se corta la base de la biopsia con un bisturí y se deposita en un frasco con formol al 10%. El tejido fijado en formol se incluye en parafina y se hacen cortes muy delgados del tejido (4 μ m) que se depositan en láminas portaobjetos. El tejido se desparafina en xilol y se hidrata en soluciones decrecientes de alcohol (100 - 30%). Para el estudio histopatológico los cortes se colorean con Hematoxilina de Harris-Eosina, se dejan secar a temperatura ambiente y se revisan al microscopio en busca de los amastigotes y el tipo de reacción inflamatoria. En la coloración con inmunopero-

usada la observación de los amastigotes al microscopio de luz se hace más fácil por el contraste de la coloración, ya que los amastigotes toman un color marrón. El método de inmunoperoxidasa tiene mayor sensibilidad que la biopsia coloreada con Hematoxilina-Eosina, pero menor que el examen directo y el cultivo. El material obtenido para biopsia también se puede utilizar para cultivo. En este caso, la biopsia se introduce en un frasco con PBS con antibióticos. Luego de dos horas se cambia el PBS, se macera el tejido y el triturado se deposita en los medios de cultivo NNN y se revisa semanalmente en busca de promastigotes.

PCR

Permite la detección de parásitos en material de lesiones de pacientes, de animales supuestos reservorios, así como en los flebotómicos. El material de partida para la PCR puede ser un raspado de la lesión, un pequeño fragmento de la biopsia preservado en alcohol hasta su procesamiento, el aspirado de la lesión o también la biopsia o sangre total. Es una técnica útil en términos de especificidad y sensibilidad. La especificidad puede llegar a ser del 100% si se usan los cebadores apropiados, es decir, altamente específicos para el material genético de *Leishmania*. Y los costos cada día más reducidos. Con la PCR se puede distinguir además la especie del parásito. Consiste en la amplificación del ADN del parásito mediante el uso de diferentes secuencias de oligonucleótidos que funcionan como cebadores o iniciadores para la extensión de las nuevas cadenas de ADN que se amplifican. Para ello se debe extraer el ADN por cualquier método de extracción disponible, y se amplifica por PCR en una mezcla que contiene las secuencias cebadoras específicas, oligonucleótidos trifosfatos, cloruro de magnesio y la enzima Taq polimerasa. El producto de amplificación se visualiza en un gel de agarosa utilizando un colorante que tiñe los ácidos nucleicos que puede ser Bromuro de etidio o mejor aun, *Syber safe green*, un colorante más seguro ya que no es mutagénico. Existen variaciones como la PCR en tiempo real, que emplea un fluorocromo para visualizar la reacción. Esta variación hace a la PCR más sensible. Actualmente se están desarrollando otros métodos basados en PCR que consisten en la amplificación isotérmica del ADN y la detección puede hacerse visualmente adicionando el fluorocromo Sybr-green, el cual se torna verde en presencia de productos amplificados y permanece naranja en su ausencia.

MÉTODOS INDIRECTOS

Los métodos indirectos se basan en la detección de anticuerpos específicos contra *Leishmania*, principalmente de tipo IgG, mediante pruebas serológicas y también en la evaluación de la respuesta celular mediante una prueba cutánea de hipersensibilidad retardada conocida como Prueba de Montenegro o Leishmanina. Los métodos serológicos más comúnmente usados incluyen la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ensayo inmunoabsorbente ligados a enzima

(ELISA); en estas técnicas se utiliza como fuente de antígeno parásitos enteros o lisados. Las técnicas serológicas se usan para ayudar en el diagnóstico de LV y de LM donde los títulos de anticuerpos son generalmente altos. Para la LC, debido principalmente a los bajos títulos de anticuerpos circulantes, las técnicas serológicas son poco sensibles, encontrándose lesiones activas y ausencia de anticuerpos. Otro gran inconveniente de estas técnicas, especialmente en Centro y Sur América, es la reactividad cruzada que presentan los antígenos de *Leishmania* con *Trypanosoma cruzi*, parásito de la misma familia de la *Leishmania* y que sobrepone muy frecuentemente sus áreas endémicas con las de *Leishmania*.

IFI

Permite la detección de anticuerpos específicos para *Leishmania* sp. El procedimiento es el siguiente: En cada pozo de una placa para inmunofluorescencia se depositan 20 μ l de antígeno de *Leishmania* (3×10^6 promastigotes/ml) y se dejan secar a temperatura ambiente. Se adiciona luego el suero del paciente (y las correspondientes diluciones) para que ocurra la reacción antígeno-anticuerpo. Luego se adiciona el conjugado que consiste en un anticuerpo anti-Inmunoglobulina humana (G o M, respectivamente, según se estén detectando anticuerpos tipo IgG o IgM en el suero) conjugado o marcado con isotiocianato de fluoresceína (FITC). Luego de un periodo de incubación, la placa se lee con microscopio de fluorescencia. La muestra se considera positiva para anticuerpos anti-*Leishmania* cuando se observan los parásitos con fluorescencia de color verde intenso y negativa cuando los parásitos fijados se tornan de color rojo. El título de anticuerpos corresponde a la dilución del suero en la cual los parásitos se observan con fluorescencia verde. Los anticuerpos están presentes muy temprano luego de la infección y son indetectables entre 6 y 9 meses después de la curación. Títulos por encima de 1:20 son significativos y por encima de 1:128 son diagnóstico.

ELISA

Al igual que la IFI, esta técnica permite detectar anticuerpos específicos contra *Leishmania* en el suero o plasma de los pacientes, En este caso, los pozos de un plato de 96 pozos se sensibilizan con los parásitos, luego se adicionan los sueros de los pacientes, seguido de la adición del conjugado (anti-IgG o IgM humana) marcada con una enzima que puede ser peroxidasa o fosfatasa alcalina. Finalmente, se adiciona el sustrato específico para la enzima. La reacción entre el sustrato y la enzima da como resultado la formación de un producto cuya concentración es proporcional a la intensidad de un color que se mide por densidad óptica en un espectrofotómetro a 492 nm. Se considera positiva toda densidad óptica igual o superior a la densidad óptica media de los sueros controles negativos más dos desviaciones estándar.

La prueba de Montenegro o Leishmanina

Mide la respuesta de inmunidad celular retardada y se utiliza comúnmente en estudios epidemiológicos para el diagnóstico de infección con *Leishmania*. Aunque es una prueba muy sensible y específica no permite diferenciar entre infección actual o pasada. Para la aplicación de la prueba, se limpia la piel del antebrazo con alcohol al 70%. Luego se inyecta por vía intradérmica 0,1 ml de antígeno Montenegro (2×10^6 promastigotes de *Leishmania*/ml de una mezcla de cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y fenol). La lectura de la prueba se realiza a las 48 ó 72 horas determinando el área de induración. Se considera una prueba positiva cuando el diámetro de la induración es mayor o igual a cinco milímetros.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la leishmaniasis en cualquiera de sus formas clínicas recae en la administración de medicamentos con actividad específica contra el parásito y el manejo de cualquier infección concomitante. En el caso de la LV, se debe tratar adicionalmente los problemas de anemia, hipovolemia y malnutrición que pueden estar presentes. El tratamiento para la leishmaniasis se debe instaurar solo cuando existe el diagnóstico parasitológico. Sin embargo, en casos especiales como en la LM y LV el tratamiento se puede iniciar cuando hay serología positiva con manifestaciones clínicas y epidemiológicos compatibles con la enfermedad. La elección del tratamiento está determinada por la eficacia del medicamento, la toxicidad, el costo y la disponibilidad del mismo. Los medicamentos actualmente disponibles son:

Antimoniales pentavalentes (Sb^5)

El antimoniato de meglumina (Glucantime®) y el estibogluconato de sodio (Pentostam®) son, en la mayoría de los países endémicos, los medicamentos de primera elección para el tratamiento de las distintas formas clínicas de leishmaniasis, con una respuesta terapéutica adecuada en la mayoría de los casos, a una dosis de 20 mg Sb^5 /kg de peso/día durante 20 días para los casos de LC y 28 días para los casos de LM y LV, administrado por vía intramuscular o intravenosa. La respuesta al tratamiento con Sb^5 varía considerablemente dependiendo de la especie del parásito, del estado inmunológico del paciente y de la forma clínica de la enfermedad. Dentro de los posibles mecanismos de acción de los Sb^5 se incluyen los siguientes: a) inhibición de la glicolisis al inhibir la fosforilación del ADP y beta oxidación de los ácidos grasos; al no ocurrir fosforilación del ADP se disminuyen los niveles intracelulares de ATP que son esenciales para la supervivencia de *Leishmania*. b) El Sb^5 se une a moléculas de ribosa y forma complejos estables con los nucleósidos de adenosina; estos complejos actúan como inhibidores de los transportadores de purina, interfiriendo con el metabolismo de nucleósidos y c) el Sb^5 inhibe la acción de la topoisomerasa I de *Leishmania*, afectándose así

procesos como el superenrollamiento y desenrollamiento del ADN necesarios en el proceso de duplicación del ADN. Los efectos secundarios más frecuentes después de la administración de los antimoniales son mialgias, artralgias, cefalea, vómito y anorexia; además se puede presentar hiperamilasemia con aparición o no de pancreatitis aguda, lo que puede ser la causa de la aparición de náuseas y dolor abdominal en algunos pacientes, trastornos en el sistema de conducción cardíaca, con inversión de la onda T y que puede llevar a paros cardíacos. Están contraindicados en el embarazo. Desafortunadamente, en los últimos años, se ha venido documentando la disminución en la eficacia y la aparición de resistencia a los Sb⁵ en varios países, lo que ha aumentado la necesidad de disponer de nuevas alternativas terapéuticas.

Miltefosina

La primera droga de uso oral para el tratamiento de la leishmaniasis. Se recomienda como medicamento de segunda línea. Es un compuesto tipo hexadecilfosfocolina originalmente desarrollado como un agente antineoplásico, que inhibe la síntesis de la fosfatidilcolina al inhibir la enzima fosfocolina citidil transferasa. Se usa a una dosis de 1,5 - 2,5 mg por kg de peso día durante 28 días. Las reacciones adversas principales son gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal). El ser teratogénico y tener una vida media prolongada en el organismo, restringe su uso en mujeres fértiles en quienes debe garantizarse una adecuada contracepción durante y 3 meses después de terminado el tratamiento.

Anfotericina B

Un antimicótico tipo polieno aislado de *Streptomyces nodosus* en 1955 es otro de los medicamentos para la leishmaniasis. Actualmente existen cuatro formulaciones diferentes: *Anfotericina B deoxicolato* (Fungizone[®]) que actúa alterando la permeabilidad de la membrana celular. Se administra por vía intravenosa a una dosis de 1,0 mg/kg/interdiario, para un total de 15 dosis. Es un medicamento muy efectivo, con tasas de curación hasta del 98% pero de uso limitado por lo lento de la administración (infusiones intravenosas) y efectos adversos serios como nefropatías, hipocalcemia refractaria, miocarditis y muerte.

Dispersión coloidal de Anfotericina B (ABCD) (Amphocil[®] y Amphotec[®]), una formulación lipídica de anfotericina B y sulfato de colesterol. *Complejo lipídico Anfotericina B* (ABLC) (Abelcet[®]) que es una formulación lipídica de Anfotericina B y dimiristoil fosfatidilcolina y dimiristoil fosfatidilglicerol y *Anfotericina B liposomal* (L-AMB) (Ambisome[®]) que es una formulación lipídica de anfotericina B y fosfatidilcolina deshidrogenada de soya, distearoilfosfatidilglicerol y colesterol y que se utiliza por vía intravenosa a una dosis de 5 - 10 mg por Kg de peso/día por 2 - 5 días para el tratamiento de la LV, con una eficacia superior al 98%.

Sulfato de paromomicina (Aminosidine)

Antibiótico aminoglicósido cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis de proteínas y la alteración de la permeabilidad de la membrana. Se emplea a una dosis de 15 mg/kg/día durante 21 días, por vía intramuscular y tiene una eficacia similar a la de la anfotericina B para el tratamiento de la LV en la India. Los efectos adversos incluyen aumento transitorio de aspartato amino transferasa y ototoxicidad reversible.

Isotianato de Pentamidina

Derivado aromático de la diamidina que interactúa con el ADN del kinetoplasto e inhibe la topoisomerasa II e interfiere con la glicolisis. Se administra a una dosis de 2-4 mg/kg interdiario durante 7 días, vía intramuscular. Aunque presenta tasas de curación hasta del 98%, es igual o más tóxico que los antimoniales pentavalentes y la anfotericina B, requiere mayor supervisión y son más costosos. Se utiliza para el tratamiento de los casos que no responden a cualquiera de los medicamentos de elección o en aquellos casos en los cuales los antimoniales están contraindicados como por ejemplo, en pacientes con fallas renales y cardíacas.

Termoterapia

Consiste en la aplicación de calor en las lesiones cutáneas de pacientes con diagnóstico de LC. En la actualidad se cuenta con un equipo diseñado para este fin conocido como Thermomed® (modelo 1.8; ThermoSurgery Technologies, Inc, Phoenix, Ariz), que es un operador que cuenta con dispositivos especiales (electrodos) que alcanzan y mantienen una temperatura de 50°C. Los electrodos a esta temperatura se colocan localmente en la lesión durante 30 segundos, el equipo a través de la tecnología de alta frecuencia, genera ondas de calor que se extienden hasta las capas más profundas de la piel, logrando así la destrucción de los amastigotes. Esta alternativa terapéutica tiene como ventajas que al ser una sesión única, los pacientes no tienen que estar en tratamiento ni en convalecencia por períodos prolongados de tiempo, no requiere análisis paraclínicos y además podría ser utilizada en aquellos casos donde los pacientes tienen alteraciones renales, hepáticas o cardíacas que le impiden recibir el tratamiento convencional con antimoniales pentavalentes.

Otros medicamentos como el Allopurinol y la Mefloquina que son de administración oral no han mostrado ser efectivos en el tratamiento de la LC. Recientemente se viene evaluando clínicamente el uso de terapias combinadas con el fin de optimizar la eficacia y respuesta terapéutica, prevenir la aparición de resistencia a un medicamento y prolongar la vida media útil de las drogas.

Prevención y control

Teniendo en cuenta la gran cantidad de especies del parásito, de vectores y de reservorios y a los diferentes ciclos epidemiológicos de transmisión, es necesari-

rio determinar previamente los riesgos de infección para poder adecuar las medidas de prevención. Cuando la transmisión es selvática las medidas de prevención están orientadas a prevenir que las personas sean picadas por los vectores. En estos casos el uso de repelentes de insectos a base de DEET (N, N-dietil-m-toluidina) ha mostrado ser eficaz cuando se aplica cada 6 a 8 horas. El repelente se debe aplicar cuando se vaya a estar al aire libre y se esté en peligro de recibir picaduras de los insectos vectores. Al interior de la selva debe aplicarse de día y de noche. La frecuencia de aplicación depende del tipo de repelente que se esté usando, por lo tanto es importante seguir las recomendaciones del producto. Debe aplicarse el repelente con mayor frecuencia cuando hay sudoración y después del baño. En poblaciones especiales como trabajadores de obras de infraestructura y en militares, además del repelente de insectos se recomienda la impregnación de los uniformes con permetrina y en la noche el uso de toldillos o mosquiteros impregnados con insecticidas piretroides. En los ciclos domésticos urbanos o rurales se recomienda la aspersión de insecticidas y el uso de cortinas y toldillos o mosquiteros impregnados con piretroides. Los flebotomíneos son susceptibles a la mayoría de los insecticidas que se utilizan en salud pública y para el control de la leishmaniasis hay que aplicarlos antes de la época de mayor densidad de vectores. Los toldillos deben estar fabricados en nylon o en poliéster ya que la acción residual del insecticida es mayor en estos materiales que en los de algodón. Los orificios deben ser muy pequeños (cerca de 160 orificios por centímetro cuadrado) para así evitar que la *Lutzomyia* atraviese el toldillo, dado el tamaño tan pequeño de estos insectos. Hay que tener en cuenta que si el toldillo no está impregnado de insecticida la *Lutzomyia* puede atravesarlo, aún si los orificios son pequeños.

Para la LV canina la OMS recomienda el sacrificio de todos los perros infectados además de las medidas de lucha antivectorial. En Latinoamérica no se recomienda el tratamiento de los perros enfermos puesto que no hay ningún medicamento que sea efectivo y luego de una mejora clínica del animal aparecen las recaídas y se favorece la generación de cepas de *Leishmania* resistentes a los medicamentos usados. El uso de collares impregnados con deltametrina protege los perros contra la picadura de los flebotómos. Cuando se presenta un brote epidémico se deben hacer medidas de control directamente en el foco de infección, que incluye la educación primaria en salud, la búsqueda activa de casos, diagnóstico y tratamiento y la implementación de medidas de lucha antivectorial. La prevención de la enfermedad con una vacuna profiláctica, al igual que para muchas otras enfermedades infecciosas, podría ser una estrategia mucho más efectiva desde el punto de vista costo-beneficio. Infortunadamente aún no se dispone de ninguna vacuna que muestre ser efectiva.

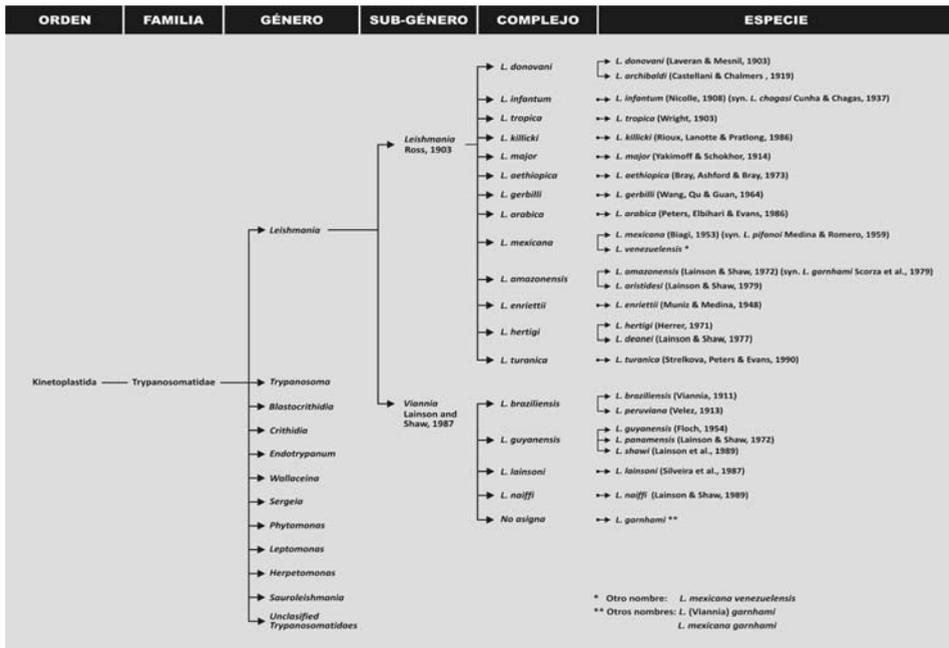


Figura 1: Clasificación taxonómica de especies de *Leishmania* y formas clínicas. Se han propuesto varios tipos de clasificación para el género *Leishmania*. La más utilizada actualmente es la clasificación propuesta por Lainson y Shaw que dividió el género *Leishmania* en dos sub-géneros: *Leishmania sensu stricto*, presentes tanto en Europa, Asia, África y América y *Viannia*, limitadas a América. Dentro de estos dos sub-géneros se individualizaron complejos de varias especies.

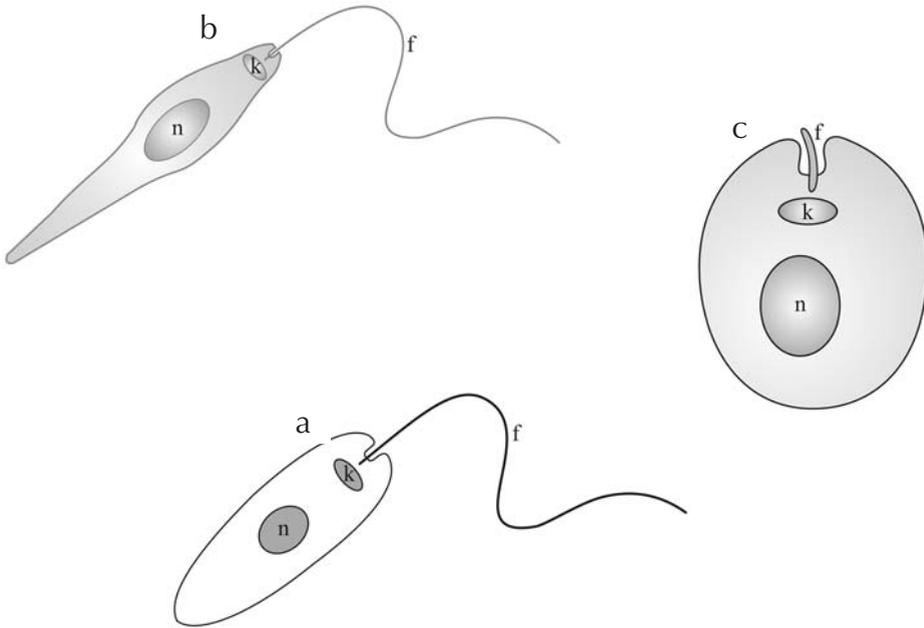


Figura 2: Estadios biológicos de *Leishmania* spp. Representaciones esquemáticas de los estadios de promastigote procíclico (a), promastigote metacíclico (b) y amastigote (c). Nótese en ellos las estructuras características de núcleo (n), kinetoplasto (k), flagelo (f), megasoma (m), acidocalcisoma (a) y glicosomas (g).

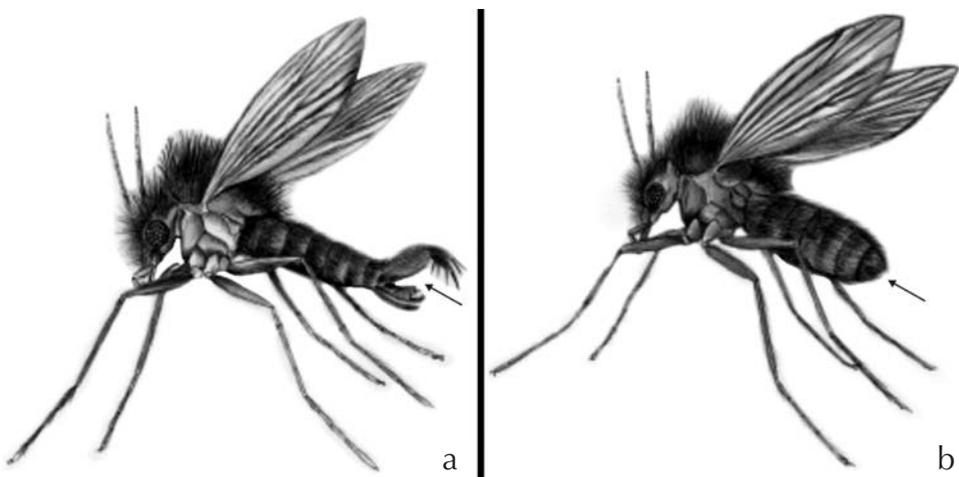


Figura 3: Vectores de Leishmaniasis. Representaciones esquemáticas de un macho (a) y una hembra (b) of *Lutzomyia* spp.

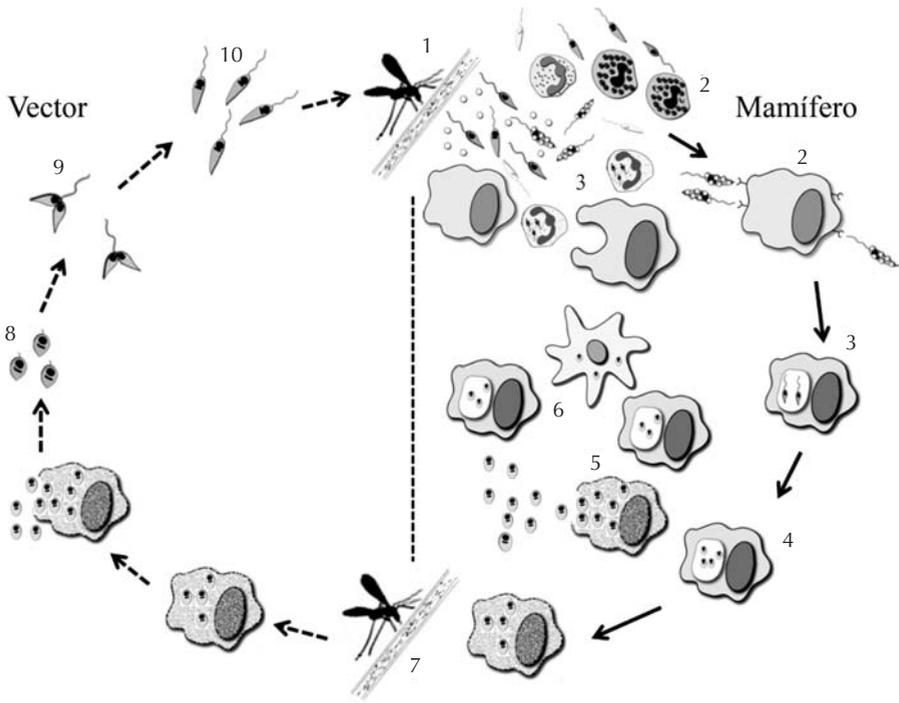


Figura 4: Ciclo de vida de *Leishmania* spp. 1. El vector al picar toma la sangre del hospedero e inyecta promastigotes en la piel. 2. Los promastigotes son fagocitados por los macrófagos y los polimorfonucleares neutrófilos que llegan al sitio de la picadura. 3. Los macrófagos fagocitan los neutrófilos parasitados. 4. Los promastigotes se transforman en amastigotes al interior del macrófago y se multiplican como amastigotes. 5. La multiplicación de los amastigotes produce la lisis de los macrófagos. 6. Los amastigotes libres invaden o son fagocitados por otros macrófagos y por las células dendríticas presentes en la piel. 7. El vector al picar ingiere macrófagos infectados con amastigotes. 8. En el intestino del vector los amastigotes se transforman en promastigotes procíclicos. 9. Los promastigotes se multiplican por fisión binaria. 10. Los promastigotes procíclicos se desarrollan a promastigotes metacíclicos (infectivos) listos para ser inyectados con una nueva picadura.

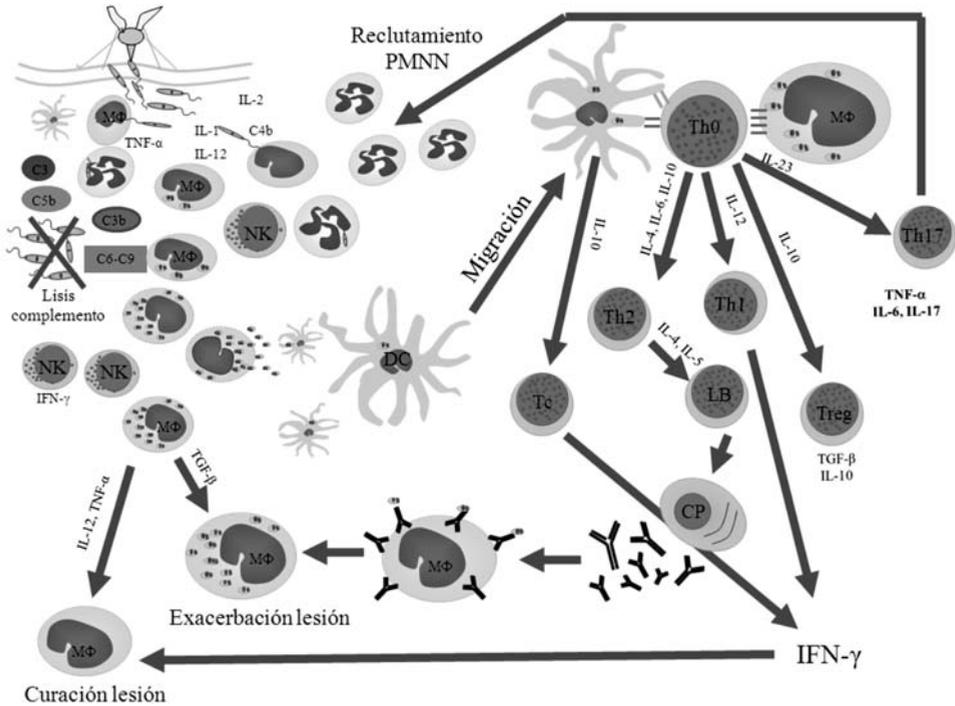


Figura 5: Respuesta inmune a la infección por *Leishmania* spp. La lesión producida por la *Lutzomyia* spp al picar al mamífero induce una respuesta inflamatoria con el fin de reparar el tejido lesionado, favoreciendo la activación de la cascada del Complemento y la migración de células inmunológicas como polimorfonucleares neutrófilos (PMNN) y macrófagos (MΦ). Los promastigotes inyectados por el vector en el sitio de la picadura son eliminados por el Complemento (C5-C9), mientras que otros son opsonizados por el C3, favoreciéndose su entrada en los MΦ tisulares. Otros parásitos pueden infectar PMNN para que posteriormente sean fagocitados por los MΦ. Al interior del MΦ los promastigotes se transforman en amastigotes y se multiplican profusamente, favoreciendo la lisis de los MΦ infectados. Los amastigotes libres son internalizados por otros MΦ o por células dendríticas (CD) adyacentes. Dependiendo de la carga parasitaria y del estado inmunológico del hospedero, los MΦ pueden ser capaces de eliminar los amastigotes y resolver la infección o por el contrario ser incapaces de activar sus mecanismos microbicidas, favoreciendo el desarrollo de la lesión en el tejido infectado. Las CD que han internalizado amastigotes en el tejido y los MΦ infectados migran a los ganglios linfáticos donde presentan los antígenos (Ag) a los linfocitos T ya sean ayudadores (LTh0) o citotóxicos (LTc). Dependiendo del tipo de Ag, de la célula que este presentando los Ags y del influjo de citoquinas que están presentes en el momento de la activación de los LT, se induce la diferenciación de los LTh0 en cualquiera de las diferentes subpoblaciones de LTh, tanto Th1 como Th2, Th17 o T reguladoras (Treg). Los LTh1 y LTreg activados producen IFN-γ que activa la respuesta microbicida del MΦ lo que favorece la eliminación

de los parásitos y por ende la resolución de la lesión (curación). A su vez, los LTh2 activados producen citoquinas que activan los Linfocitos B (LB) para que se transformen en células plasmáticas productoras de anticuerpos (Acs). La presencia de Acs se asocia con exacerbación de la lesión ya que favorece el ingreso de los promastigotes y los amastigotes a otros MΦ. Por su parte, los LTh17, aunque aun no es claro su papel, al parecer favorecen el reclutamiento de PMNN al sitio de la lesión, permitiendo que perdure el estímulo inflamatorio.

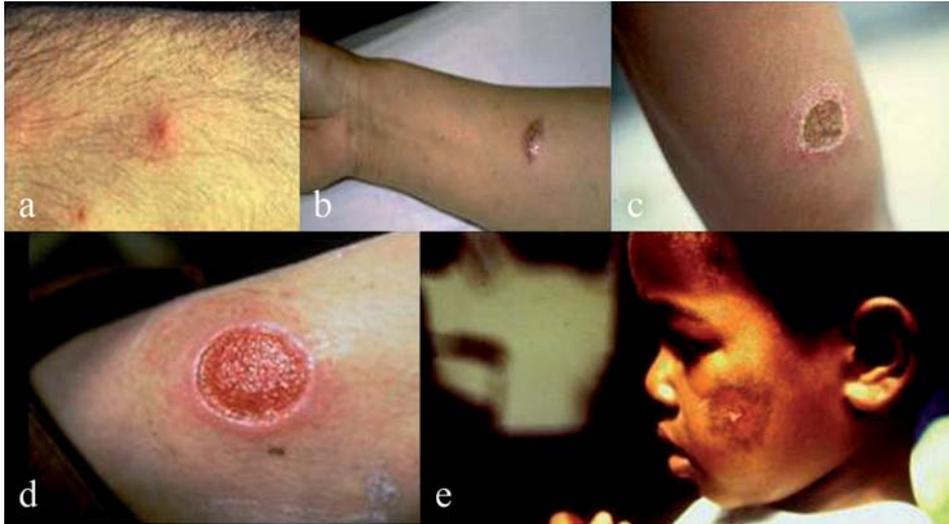


Figura 6: Patogenesis. Desarrollo desarrollo típico de lesiones cutáneas: (a) pápula, (b) nódulo, (c) úlcera costrosa, (d) úlcera franca y (e) cicatriz.

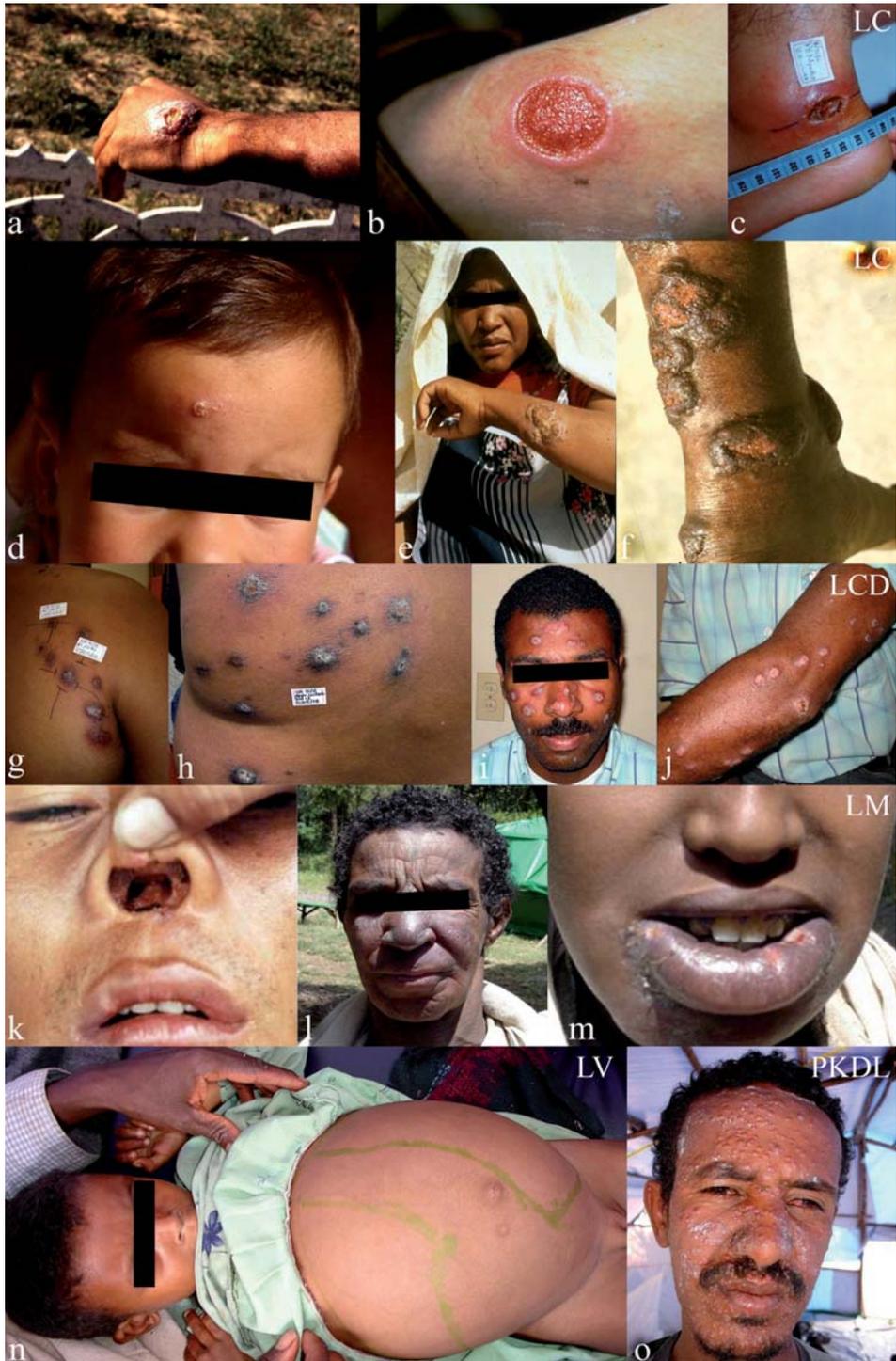
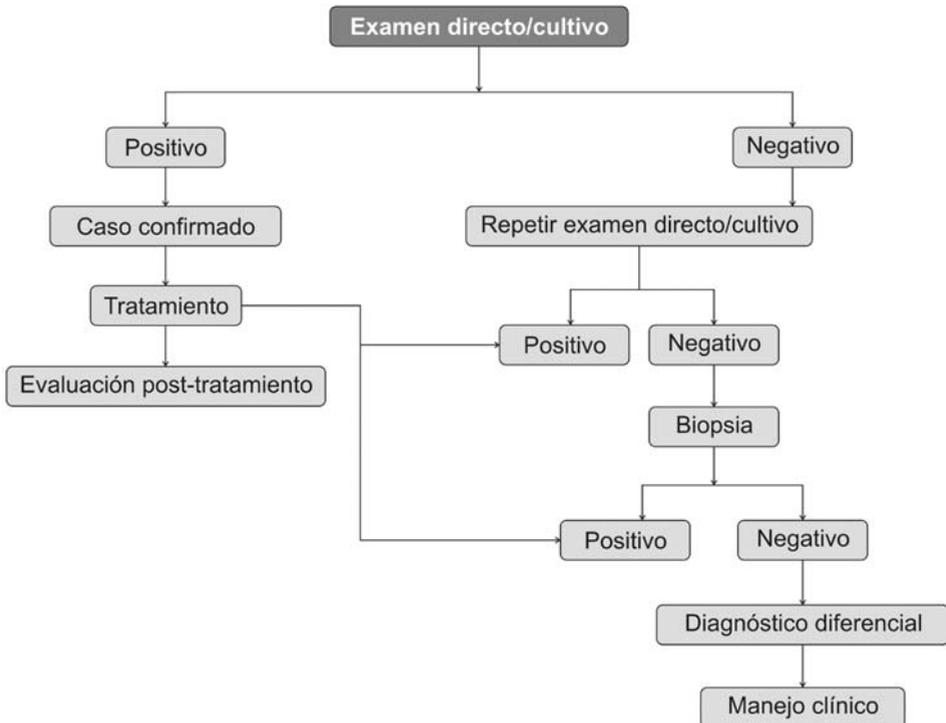


Figura 7. Formas clínicas de leishmaniasis: *Fotografías de lesiones características de las principales formas clínicas: leishmaniasis cutánea (LC), leishmaniasis*

cutánea difusa o diseminada (LCD), leishmaniasis mucosa (LM) y leishmaniasis visceral (LV). (a-c) lesiones producidas por especies de *Leishmania* del subgénero *Viannia* (a) lesión ulcerada de LC acompañada de linfadenitis regional; (b) úlcera franca con forma redondeada, bordes levantados, fondo limpio de color rosado y aspecto granuloso; (c) lesión ulcerada acompañada de infección bacteriana secundaria y signos de inflamación con enrojecimiento y edema; estas lesiones se acompañan de pus y dolor. (d) lesión cutánea producida por *L. infantum*; (e) lesión cutánea producida por *L. tropica*; (f) lesión producida por *L. major*; (g-j) presencia de múltiples lesiones generalmente nodulares en diferentes regiones del cuerpo; (k) destrucción total del septum nasal como consecuencia de una LM. (l y m) pacientes con lesiones mucosas por *L. aethiopica*; (n) paciente con gran hepato y esplenomegalia, característica de la LV; (o) paciente con PKDL con múltiples lesiones en cara y compromiso ocular.

Casos sospechosos de LC:



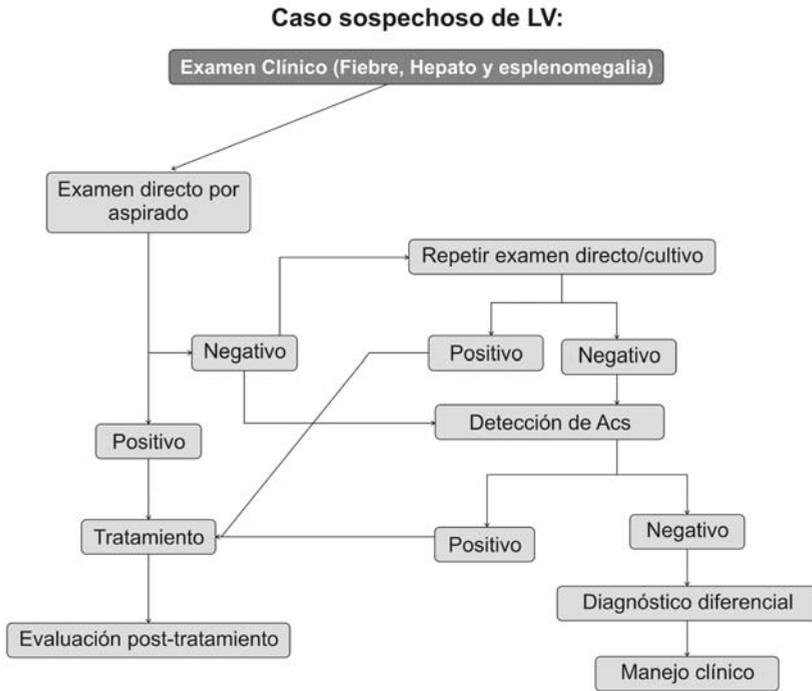


Figura 8: Algoritmo diagnóstico de LC y LV. Diagrama de flujo con la estrategia a seguir ante un caso sospechoso de LC (a) o LV (b).



Figura 9: Véase página 378.

REFERENCIAS

1. Alvar J, Yactayo S, Bern C. *Leishmaniasis and poverty*. Trends Parasitol. 2006;22(12):552-7.
2. Alvar J, Croft S, Olliaro P. *Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis*. Adv Parasitol. 2006;61:223-74.
3. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP, Gradoni L, Ter Horst R, López-Vélez R, Moreno J. *The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years*. Clin Microbiol Rev. 2008;21(2):334-59.
4. Bañuls AL, Hide M, Prugnolle F. *Leishmania and the leishmaniases: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans*. Adv Parasitol. 2007;64:1-109.
5. Bashaye S, Nombela N, Argaw D, Mulugeta A, Herrero M, Nieto J, Chicharro C, Cañavate C, Aparicio P, Vélez ID, Alvar J, Bern C. *Risk factors for visceral leishmaniasis in a new epidemic site in Amhara Region, Ethiopia*. Am J Trop Med Hyg. 2009;81(1):34-9.
6. Bern C, Maguire JH, Alvar J. *Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis*. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2(10):e313.
7. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN, Figueras C, Gradoni L, Kafetzis DA, Ritmeijer K, Rosenthal E, Royce C, Russo R, Sundar S, Alvar J. *Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis*. Clin Infect Dis. 2006;43(7):917-24.
8. Bogdan C. *Mechanisms and consequences of persistence of intracellular pathogens: leishmaniasis as an example*. Cell Microbiol. 2008;10(6):1221-34.
9. Coler RN, Reed SG. *Second-generation vaccines against leishmaniasis*. Trends Parasitol. 2005;21(5):244-9.
10. Clive R Davies, Paul Kaye, Simon L Croft, Shyam Sundar. *Leishmaniasis: new approaches to disease control*. BMJ 2003;326:377-382.
11. Croft SL, Engel J. *Miltefosine-discovery of the antileishmanial activity of phospholipid derivatives*. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2006;100 Suppl 1:S4-8.
12. Croft SL. *Neglected diseases: progress in drug development*. Curr Opin Investig Drugs. 2007;8(2):103-4.
13. Croft SL. *Kinetoplastida: new therapeutic strategies*. Parasite. 2008;15(3):522-7.
14. Croft SL, Seifert K, Yardley V. *Current scenario of drug development for leishmaniasis*. Indian J Med Res. 2006;123(3):399-410.
15. de Souza W, Attias M, Rodrigues JC. *Particularities of mitochondrial structure in parasitic protists (Apicomplexa and Kinetoplastida)*. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41(10):2069-80.
16. den Boer ML, Alvar J, Davidson RN, Ritmeijer K, Balasegaram M. *Developments in the treatment of visceral leishmaniasis*. Expert Opin Emerg Drugs. 2009;14(3):395-410.
17. González LM, Vélez ID. *Miltefosine for disseminated cutaneous leishmaniasis*. Biomedica. 2006 Oct;26 Suppl 1:13-6.

18. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. *Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis*. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD004834.
19. Holmes WJ, Tehrani H, Liew S. *Cutaneous leishmaniasis: a diagnosis of suspicion*. J Hand Surg Eur Vol. 2009;34(4):555-6.
20. Jochim RC, Teixeira C. *Leishmania commandeers the host inflammatory response through neutrophils*. Trends Parasitol. 2009;25(4):145-7.
21. Lessa MM, Lessa HA, Castro TW, Oliveira A, Scherifer A, Machado P, Carvalho EM. *Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects*. Braz J Otorhinolaryngol. 2007;73(6):843-7.
22. Liese J, Schleicher U, Bogdan C. *The innate immune response against Leishmania parasites*. Immunobiology. 2008;213(3-4):377-87.
23. Michels PA, Bringaud F, Herman M, Hannaert V. *Metabolic functions of glycosomes in trypanosomatids*. Biochim Biophys Acta. 2006;1763(12):1463-77.
24. Mishra J, Saxena A, Singh S. *Chemotherapy of leishmaniasis: past, present and future*. Curr Med Chem. 2007;14(10):1153-69.
25. Montalvo AM, Monzote L, Fraga J, Montano I, Muskus C, Marín M, de Doncker S, Vélez ID, Dujardin JC. *PCR-RFLP and RAPD for typing neotropical Leishmania*. Biomedica. 2008;28:597-606. Spanish.
26. Moreno SN, Docampo R. *The role of acidocalcisomes in parasitic protists*. J Eukaryot Microbiol. 2009;56(3):208-13.
27. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. *Advances in leishmaniasis*. Lancet. 2005;366(9496):1561-77.
28. Naderer T, McConville MJ. *The Leishmania-macrophage interaction: a metabolic perspective*. Cell Microbiol. 2008;10(2):301-8.
29. Tripathi P, Singh V, Naik S. *Immune response to Leishmania: paradox rather than paradigm*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2007;51(2):229-42.
30. Noazin S, Modabber F, Khamesipour A, Smith PG, Moulton LH, Nasseri K, Sharifi I, Khalil EA, Bernal ID, Antunes CM, Kieny MP, Tanner M. *First generation leishmaniasis vaccines: a review of field efficacy trials*. Vaccine. 2008;26(52):6759-67.
31. Noazin S, Khamesipour A, Moulton LH, Tanner M, Nasseri K, Modabber F, Sharifi I, Khalil EA, Bernal ID, Antunes CM, Smith PG. *Efficacy of killed whole-parasite vaccines in the prevention of leishmaniasis: a meta-analysis*. Vaccine. 2009;27(35):4747-53.
32. Palatnik-de-Sousa CB. *Vaccines for leishmaniasis in the fore coming 25 years*. Vaccine. 2008;26(14):1709-24.
33. Palatnik-de-Sousa CB, Silva-Antunes I, Morgado Ade A, Menz I, Palatnik M, Lavor C. *Decrease of the incidence of human and canine visceral leishmaniasis after dog vaccination with Leishmune in Brazilian endemic areas*. Vaccine. 2009;27(27):3505-12.
34. Ramírez JR, Agudelo S, Muskus C, Alzate JF, Berberich C, Barker D, Velez ID. *Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within*

- lesions influences the sensitivity of parasitologic diagnosis.* J Clin Microbiol. 2000;38(10):3768-73.
35. Ramirez RJ, Agudelo S, Muskus C, Alzate JF, Berberich C, Barker DC, Vélez ID. *The method used to sample ulcers influences the diagnosis of cutaneous leishmaniasis.* Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002;96 Suppl 1:S169-71.
 36. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. *Cutaneous leishmaniasis.* Lancet Infect Dis. 2007;7(9):581-96.
 37. Rivas L, Moreno J, Cañavate C, Alvar J. *Virulence and disease in leishmaniasis: what is relevant for the patient?* Trends Parasitol. 2004;20(7):297-301.
 38. Rittig MG, Bogdan C. *Leishmania-host-cell interaction: complexities and alternative views.* Parasitol Today. 2000;16(7):292-7.
 39. Robledo SM, Puerta JA, Muñoz DL, Guardo M, Vélez ID. *Efficacy and tolerance of pentamidine for treatment of cutaneous leishmaniasis caused by por L. (V) panamensis in Colombia.* Biomedica. 2006;26 Suppl 1:188-93. Spanish.
 40. Rosenblatt JE. *Laboratory diagnosis of infections due to blood and tissue parasites.* Clin Infect Dis. 2009;49(7):1103-8.
 41. Singh S. *New developments in diagnosis of leishmaniasis.* Indian J Med Res. 2006;123(3):311-30.
 42. Sundar S, Agrawal N, Arora R, Agarwal D, Rai M, Chakravarty J. *Short-course paromomycin treatment of visceral leishmaniasis in India: 14-day vs 21-day treatment.* Clin Infect Dis. 2009;49(6):914-8.
 43. Ueda-Nakamura T, Attias M, de Souza W. *Comparative analysis of megasomes in members of the Leishmania mexicana complex.* Res Microbiol. 2007;158(5):456-62.
 44. Vélez ID, Gilchrist K, Martínez S, Ramírez-Pineda JR, Ashman JA, Alves FP, Coler RN, Bogatzki LY, Kahn SJ, Beckmann AM, Cowgill KD, Reed SG, Piazza FM. *Safety and immunogenicity of a defined vaccine for the prevention of cutaneous leishmaniasis.* Vaccine. 2009;28(2):329-37.
 45. Vélez ID, Colmenares LM, Muñoz CA. *Two cases of visceral leishmaniasis in Colombia resistant to meglumine antimonial treatment.* Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2009;51:231-6.
 46. Velez ID, Hendrickx E, Robledo SM, del Pilar Agudelo S. *Gender and cutaneous leishmaniasis in Colombia.* Cad Saude Publica. 2001;17(1):171-80.
 47. Von Stebut E. *Immunology of cutaneous leishmaniasis: the role of mast cells, phagocytes and dendritic cells for protective immunity.* Eur J Dermatol. 2007;17(2):115-22.

VI TALLER SOBRE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS IMPORTADA

El pasado uno de febrero, organizado por el Centre de Salut Internacional, el Hospital Clinic y la Universidad de Barcelona, tuvo lugar el VI Taller sobre la Enfermedad de Chagas al que asistieron más de 50 expertos mundiales en esta temática. Una vez más, Fontilles estuvo representado por la Dra. Montserrat Pérez que participó en las charlas sobre los nuevos avances en esta enfermedad que afecta, aproximadamente, a 8 millones de personas principalmente en América Central y América del Sur.

II SIMPOSIO “LA PIEL EN TECNICOLOR”: DERMATOSIS E INMIGRACIÓN

La directora médica de relaciones institucionales de Fontilles, la Dra. Montserrat Pérez, participó en este simposio, celebrado en el Complejo Hospitalario de Torrecárdenas de Almería el pasado cinco de febrero, donde impartió una charla sobre enfermedades desatendidas y sus manifestaciones dermatológicas. Durante la jornada, a la que asistieron 80 personas, se revisaron los aspectos clínicos de diferentes enfermedades tropicales así como las diferentes formas de presentación de algunas dermatosis.

VII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA TROPICAL Y SALUD INTERNACIONAL (SEM-TSI)

La encantadora ciudad de Salamanca acogió durante los pasados días 2, 3, 4 y 5 de marzo el VII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional, doce años después de la creación de la misma, y a la que el personal sanitario de Fontilles no deja de asistir desde hace ya varios años.

Tras el *Symposium* pre-congreso sobre Micosis tropicales, se celebraron diversos Talleres simultáneos por las mañanas, uno de los cuales fue llevado a cabo por nuestra Asociación. Durante más de una hora, se presentó el trabajo de Fontilles en sus 100 años de historia, como ejemplo de organización que ha colaborado en el control de una enfermedad infecto-contagiosa, así como el presente y futuro de la misma, con su labor de formación, investigación y cooperación internacional.

Tras los talleres matutinos, cada día se organizaron diferentes Encuentros sobre las patologías más prevalentes y el trabajo en África Subsahariana, Amazonas y en el continente asiático. Una vez más, las tres enfermedades más frecuentes en estas zonas fueron las protagonistas de tres Conferencias Plenarias: “Estrategias de erradicación del VIH”, “¿Qué hay de nuevo en malaria?” y “El sueño de la erradicación de la Tuberculosis”.

Las sesiones de tarde fueron dedicadas a la exposición y discusión de pósters, optándose en esta ocasión por la modalidad de pósters electrónicos. Fontilles aportó su experiencia en lepra y úlcera de Buruli con dos presentaciones: “Mala respuesta a la poliquimioterapia en pacientes de lepra tratados en el Sanatorio de Fontilles” y “Posibles complicaciones en pacientes con Úlcera de Buruli”.

Una vez más, el Congreso permitió a los profesionales sanitarios y científicos abordar los retos que nos plantean las enfermedades tropicales entre las que desarrollamos nuestra labor profesional.

II CONGRESO CONTINENTAL DE REHABILITACIÓN BASADO EN LA COMUNIDAD PARA EL DESARROLLO INCLUSIVO

La Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud y la REDE de Rehabilitación de base comunitaria de las Américas y el Caribe, organizaron el segundo Congreso Continental de Rehabilitación basada en la Comunidad durante los días 3 al 5 de marzo de 2010 en Oaxaca-México. El Congreso tuvo la participación de 30 países del continente americano, incluyendo a Brasil con 6 participantes, entre ellos la coordinadora del Proyecto Araguaia-Fontilles de lucha contra la lepra, la Sra. Crisley Suzane Rodrigues Araújo, y la Coordinadora de Crédito Popular Solidario, la Sra. Denilza de Sousa Oliveira.

Paralelamente al Congreso, tuvieron lugar las mesas de trabajo con diferentes temas abordados, como fueron los puntos: Rehabilitación en Salud Primaria, Rehabilitación basada en la comunidad y Rehabilitación y aparatos adaptados, Rehabilitación basada en la comunidad y enfermedades crónicas, Educación inclusiva, Empleo y sustento, Economía solidaria y microcréditos, personas con discapacidad y provecho de los programas de RBC: buenas prácticas de las organizaciones con enfoque de RBC, grupos de autoayuda en RBC, RBC y el derecho a la rehabilitación y accesibilidad, RBC y desarrollo inclusivo en la comunidad, respaldo de las capacidades de los actores en Proyectos de RBC, investigación RBC y red continental de RBC.

Los objetivos del evento fueron romper las barreras para crear un “mundo para todos”, apoyando la aplicación de la convención de las Naciones Unidas sobre los derechos de las personas con discapacidad y demostrar cómo la rehabilitación basada en la comunidad contribuye a la incorporación y se convierte en una estrategia aliada para la disminución de la pobreza en los países de la región.

La rehabilitación basada en la comunidad (RBC) es una estrategia que se consolida como modelo para iniciativas del desarrollo donde se pueda aprender con la participación de las personas y de sus comunidades para hacer la diferencia, aprovechando los recursos disponibles en el medio donde se vive con respeto y dignidad.

En el Congreso se resaltó la RBC en personas en situación de discriminación (mujeres, indígenas, personas discapacitadas, niños y personas con deficiencia intelectual y psicosocial).

Fue presentado un resumen de la guía y matriz de RBC por Karen Heinicke-Motsch/Chapal Kaznabis, Karen explicó los problemas con OMS y que la nueva guía de RBC estará disponible en octubre de 2010.

RBC no es sólo para personas con deficiencia física, sino también para personas que viven en la pobreza, excluidas de la sociedad independientemente de la condición socio-económica, área geográfica, zonas rurales o urbanas. Enfatizó la importancia de crear un desarrollo comunitario como: movilización comunitaria, capacitación, respeto, dignidad, justicia social, participación activa de la comunidad.

En Brasil la rehabilitación basada en la comunidad destacó fundamentalmente en el área de la educación popular.

Finalizó el Congreso con el compromiso de los participantes de cada país para formar La Red Continental de Rehabilitación Basada en la Comunidad.

Destacamos que en la Asociación Nuestra Señora de la Asunción-ANSA llevan 36 años desarrollando acciones de Rehabilitación Basada en la Comunidad en las áreas de salud, educación, asistencia social y economía.

Concluimos que no tenemos un punto de partida de RBC, pero que ya realizamos RBC en nuestros Proyectos partiendo del principio de participación e inclusión social.



FONTILLES EN LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE BARCELONA

Como en los últimos años el Master de Medicina Tropical y Salud Internacional que se desarrolla en la Universidad Central de Barcelona, invitó al personal sanitario de Fontilles para la docencia de las clases de Dermatología Tropical. En el curso participaron 38 personas de ámbito sanitario (fundamentalmente médicos y enfermeros) que trabajan o van a trabajar en el mundo de la cooperación internacional.

Durante los días 8, 9 y 10 de marzo, trabajamos las patologías dermatológicas frecuentemente observadas en el trabajo sanitario de estos países. También hablamos de lepra, úlcera de Buruli, dermatosis zoonositarias, micosis superficiales y semiprofundas; leishmaniasis... Los cursillistas mostraron un gran interés por el aprendizaje en estas enfermedades. La patología dermatológica en los países tropicales supone aproximadamente un 20% de las consultas que se realizan en los Centros de Salud de estos países.

REUNIÓN ANUAL SOBRE ÚLCERA DE BURULI

Un año más, personal sanitario del equipo de Cooperación Internacional de Fontilles acudió a Ginebra (Suiza) para la reunión anual que la Organización Mundial de la Salud organizó sobre la úlcera de Buruli durante los días 22 a 24 de marzo.

Como viene siendo habitual desde hace más de diez años, diferentes instituciones que trabajan en la lucha contra esta enfermedad, entre ellas los Ministerios de Sanidad de los países endémicos, ONGs, algunos centros de investigación y la misma OMS, han tratado de actualizar los conocimientos sobre esta enfermedad.

La úlcera de Buruli es una enfermedad micobacteriana cuya causa (*M. ulcers*) fue descrita por MacCallum en 1948. Fue a partir de los años 70 cuando esta enfermedad comienza a ser un importante problema de salud pública, fundamentalmente en países del centro-oeste africano. A partir de la reunión celebrada en 1998 en Yamoussoukro (Costa de Marfil), los avances sobre el conocimiento de esta enfermedad han sido muy importantes, de manera que, a día de hoy, ya se controla la úlcera de Buruli con un tratamiento específico que combina la utilización de dos antibióticos.

En la reunión se trataron todos los temas relacionados con la enfermedad. Si bien la clínica de la misma es perfectamente conocida, se sigue necesitando invertir en formación del personal local para llegar a un diagnóstico precoz posible que evite las discapacidades que puedan asociarse a la úlcera.

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad, durante el año 2009 se diagnosticaron 5.076 casos, aunque se piensa que muchos más quedan por diagnosticar, debido en gran parte a las deficitarias estructuras sanitarias de los países afectados. Así mismo, durante la reunión se presentó la necesidad de incidir en la búsqueda y confirmación de casos en países donde se sospecha la existencia de la enfermedad o en aquellos donde se han registrado casos con anterioridad, pero no en los años pasados.

Con respecto a la confirmación laboratorial de la úlcera de Buruli, se ha avanzado mucho en los métodos de diagnóstico de laboratorio, pero muchos de ellos siguen siendo inaccesibles en las zonas afectadas. Se pretende que, en todos los países donde se registren casos, exista un laboratorio de referencia donde se pueda realizar el test de la PCR, y para ello existe una red de laboratorios a nivel internacional que intentan coordinar este trabajo y evaluar las muestras de aquellas zonas donde todavía es difícil acceder a estas tecnologías. Además, se está trabajando mucho en el control de calidad de estos laboratorios de referencia.

En relación al tratamiento con antibióticos, queda demostrado científicamente que la combinación de rifampicina y estreptomina, combinada con cirugía o no, es eficaz para la gran mayoría de los casos y, aunque se necesitan más estudios científicos, se baraja la posibilidad de un tratamiento oral que resulte menos costoso y más cómodo de administrar.

A nivel de estrategias nacionales de control, se incidió en la necesidad de que la prevención de discapacidades quedase integrada de manera obligatoria en

las actividades que llevasen a cabo los programas nacionales de países endémicos y en el requisito indispensable de incrementar la formación de los profesionales que implementan las intervenciones de cirugía de los casos que lo necesiten, teniendo en cuenta que ésta será cada vez más cirugía de corrección de deformidades versus cirugía de injertos cutáneos que fue tan común en el manejo de las úlceras durante los años anteriores. El tercer punto que se trató en relación a las estrategias nacionales fue la conveniencia de descentralizar el diagnóstico y tratamiento de pacientes en países endémicos, asegurando para ello que se disponga tanto de habilidades necesarias del personal periférico como del material necesario (stock de antibiótico, materiales para curativos...) y los medios de transporte para el seguimiento de pacientes.

Aunque los avances sobre la enfermedad en esta última década han sido muchos, todavía queda camino por recorrer para llegar al control definitivo de la enfermedad.

FORUM TÉCNICO DE LA COMISIÓN TÉCNICA DE ILEP

El día 24 de marzo pasado se celebró en el *Council Chamber* del *Hammer-smith Town Hall* de Londres, el Forum Técnico organizado por la Comisión Técnica de ILEP.

La reunión fue moderada por el Profesor Cairns Smith que preside la Comisión Técnica, y asistieron todos los miembros de dicha Comisión, miembros de las organizaciones integrantes de ILEP, Douglas Soutar, Secretario General de ILEP y el Dr. Myo Thet Htoon, representante de la Organización Mundial de la Salud.

La primera sesión, *Nuevas evidencias aportadas por la investigación y puesta al día de la información científica en distintas áreas de la lepra*, abarcó 7 áreas consideradas prioritarias: prevención de la lepra (inmunoprofilaxis y quimioprofilaxis), detección precoz, quimioterapia, leprorreacciones, prevención de discapacidades (POD), estigma y rehabilitación.

En cuanto a la **inmunoprofilaxis** un estudio por Bareto *et al.* llega a la conclusión ya conocida de que la vacunación por BCG confiere diversos grados de protección y de que esta protección disminuye con los años, aunque algunos estudios indican una duración de hasta 30 años. Se afirma que los programas nacionales deben apoyar la vacunación en niños. La vacunación y administración posterior de una cápsula de rifampicina al mes incrementa esta protección, siempre que se cubra toda la población. Se requieren más estudios sobre el papel preventivo de la **quimioprofilaxis** en los convivientes de los casos multibacilares y la *American Leprosy Mission* (ALM) presentará el día 15 de mayo en Washington D.C. (EEUU), los datos preliminares obtenidos con una potencial nueva vacuna. La **detección precoz** continúa considerándose esencial para cortar la cadena de transmisión y evitar la aparición de POD. Varios estudios señalan que los convivientes, vecinos y contactos sociales de los casos diagnosticados como MB presentan un riesgo ocho veces mayor que la población general de contraer la enfermedad. Destaca la labor del Consorcio IDEAL (grupo de investigación para la lepra) en el desarrollo de una prueba rápida de detección precoz.

Hay un acuerdo total sobre que tanto la **quimioterapia** administrada actualmente (MDT OMS) como el tratamiento de las **leprorreacciones**, necesitan ensayos clínicos bien diseñados para evaluar los resultados en algunos casos esperanzadores obtenidos con la administración de nuevos principios activos, pero sobre un número no científicamente significativo de casos. Actualmente, hay en marcha un ensayo clínico organizado por la OMS en Bangladesh y Brasil, empleando el tratamiento MDT OMS durante 6 meses en todas las formas de lepra y se deben ensayar nuevas fluoroquinolonas con manifiesta actividad bactericida frente a otras bacterias. El Dr. Htoon admite que la OMS debe evaluar nuevos principios activos y buscar alternativas a la quimioterapia actual sobre todo ante la aparición de casos rifampicina y ofloxacino resistentes. En cuanto a las leprorreacciones, no hay estudios y por tanto evidencias de los beneficios de tratamientos prolongados con esteroides. En la literatura actual se describe el uso con distintas pautas de esteroides, aunque no existen estudios sobre la relación dosis/peso corporal, y parece que la

alternativa de 12 semanas sea insuficiente. Hay que evaluar los posibles beneficios de la talidomida frente a los esteroides, aunque no esté disponible en todos los países. También hay que incidir sobre la evaluación y posible utilidad de algún marcador biológico para identificar a los pacientes en riesgo de presentar reacciones.

La **prevención de discapacidades** (POD) presenta un desafío (económico y recursos humanos) al que hay que hacer frente. El auto-cuidado (self-care) es un buen indicador para evitar la aparición de úlceras recurrentes y se enfatiza la necesidad de evaluar los tipos de material empleados en el calzado ortopédico y los modelos. Estudios realizados en China destacan la importancia de la formación y capacitación del personal sanitario para la prevención de la POD. El **estigma** asociado a la enfermedad conlleva la exclusión social del afectado, una mala calidad de vida repercute negativamente sobre la autoestima del afectado e influye en su bienestar psicológico. Hay que insistir en que los programas nacionales cumplan la legislación aprobada internacionalmente sobre los derechos humanos de los afectados y la implementación de programas de sensibilización y educación de la población general, como la rehabilitación comunitaria (CBR). La principal conclusión sobre la **rehabilitación** es que no se puede centrar sólo en la lepra sino que es multidisciplinaria y no debe abarcar solamente aspectos médicos sino socioeconómicos, educativos, de participación y también está unida a la POD y el estigma.

Los Dres. H. Eggens (NLR) y Htoon presentaron una puesta al día sobre **“Desarrollo de una estrategia para la formación y capacitación en lepra”** que propone optimizar los recursos, tanto económicos como humanos, para mantener la calidad de los servicios de atención integrales prestados al paciente de lepra, sobre todo durante la próxima década de 2011-2015 ante la evidente disminución de casos y posible relajación de las instituciones sanitarias. Se pretende finalizar el estudio y presentar las conclusiones en la próxima reunión de ILEP en octubre de este año.

El Profesor Smith y el Dr. Htoon describieron los estudios **“Control del índice de discapacidades de grado 2 y uso de la quimioprofilaxis en lepra”**. Se propone el empleo del indicador de discapacidades de grado 2 para evaluar el estado del programa nacional de cada país, insistiendo que debe emplearse la definición de discapacidad de grado 2 propuesto por la OMS. Esta discapacidad debe evaluarse en todos los casos nuevos para prevenir discapacidades y no será un buen indicador si no hay una buena evaluación clínica. Este indicador ya está integrado en los programas de *Salud Programa* y tiene la ventaja de que no hay que introducir nuevos conceptos ni indicadores al personal sanitario. La quimioprofilaxis en diversos estudios analizados ha resultado útil en la disminución de la incidencia de nuevos casos pero solo se ha empleado la pauta rifampicina en dosis única que parece ser insuficiente ya que su efecto protector disminuye a los pocos años y se requieren más ensayos en el futuro para evaluar su utilidad e implementación.

El Secretariado de ILEP propone en el **“Proyecto ILEP-INFOLEP portal de información”** la creación de una web única de referencia mundial para la lepra para todas las fuentes de información (universidades, instituciones, bibliotecas...) sobre este tema y en todos los idiomas necesarios.

MASTER DE MEDICINA TROPICAL DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA EN FONTILLES

Como en años anteriores, el Master de Medicina Tropical que organiza la Universidad Autónoma de Barcelona desarrolló las clases correspondientes a la dermatología tropical en el Sanatorio de Fontilles.

Los 26 participantes de dicho Master se desplazaron a nuestro Centro y recibieron docencia sobre patología tropical frecuentemente observada en el trabajo sanitario en los países en desarrollo. Se habló extensamente, tanto desde el punto de vista teórico como práctico, de enfermedades como la lepra, la úlcera de Buruli, dermatosis zoonositarias, micosis superficiales, micosis semiprofundas y leishmaniasis. Debemos destacar que todos los cursillistas (médicos, enfermeros, farmacéuticos,...) desarrollan o esperan desarrollar en los próximos años labores en el mundo de la cooperación.

CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2010

Edición Médicos

47º CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA

Del 22 al 26 de noviembre de 2010

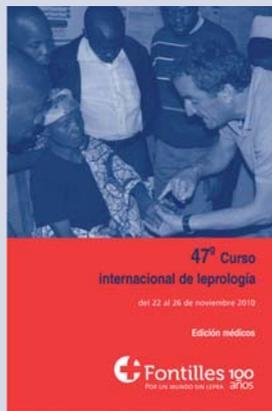
Sanatorio San Francisco de Borja
Aula "Dr. González Castellano"
03791 Fontilles, Alicante (España)

MÁS INFORMACIÓN:

Tel. 00 34 96 558 33 50

Fax: 00 34 96 558 33 76

E-mail: rosana@fontilles.org



Edición Personal Sanitario

53º CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA

Del 4 al 8 de octubre de 2010

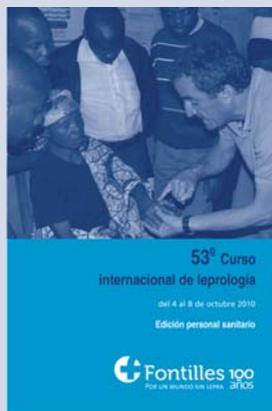
Sanatorio San Francisco de Borja
Aula "Dr. González Castellano"
03791 Fontilles, Alicante (España)

MÁS INFORMACIÓN:

Tel. 00 34 96 558 33 50

Fax: 00 34 96 558 33 76

E-mail: rosana@fontilles.org



AULA DE FORMACIÓN “Dr. González Castellano”

El Sanatorio San Francisco de Borja dispone de un aula de formación que puede ser alquilada para albergar cursos y congresos.

UBICACIÓN

El Sanatorio San Francisco de Borja se encuentra ubicado en La Vall de Laguar, en la comarca de La Marina Alta, provincia de Alicante.

Cómo llegar

Acceso desde Valencia y Alicante
SALIDA 62 de la AP-7 con dirección Ondara y desde allí por la CV-731 hasta Orba, donde se enlaza con la CV-721 hasta el cruce con la CV-7210 que accede a Fontilles.

Fontilles 100
POR UN MUNDO SIN LEFRA 100 años

AULA DE FORMACIÓN
Dr. González Castellano

Fontilles 100
POR UN MUNDO SIN LEFRA 100 años

Sanatorio San Fco. de Borja
03791 Fontilles

Tlf. 96 558 33 50
Fax. 96 558 33 76
www.fontilles.org

Fontilles es miembro de la Federación Internacional de Lucha contra la Lepra (ILEP) y de las Coordinadoras Estatal y Autonómica de ONGs para el Desarrollo.

INFORMACIÓN Y RESERVAS:

Isabel Gilabert
Tel. 0034 96 558 33 50
E-mail: isabel@fontilles.org

LIBROS RECOMENDADOS

Kirsten L. Milnes ha buceado en la historia reciente de la lepra y su estigma en Noruega, Estados Unidos y España y *"Journey from the Dark"* es el resultado de tan arduo trabajo.

Interesante libro que nos abre los ojos a una realidad todavía vigente, la del estigma y la discriminación, que continúa persiguiendo a esta enfermedad y cómo éstos pueden combatirse.

TÍTULO: *Journey from the dark: Leprosy in Spain and the United States in the 19th and 20th centuries: the Norwegian Connection.*

AUTOR: Kirsten L. Milnes

AÑO: 2010

LUGAR DE EDICIÓN Y EDITORIAL: Bergen: Bodoni Forlag

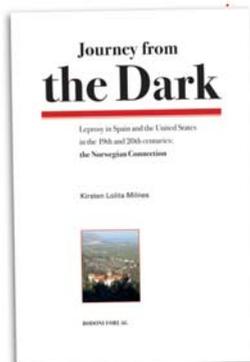
ISBN: 978-82-7128-560-9

IDIOMA: Inglés



Kirsten Lolita Milnes was born in Spain. After an MA in philology, she trained as Jungian psychoanalyst in Zürich and group analyst (London/Oslo). Working in private practice over 25 years led to an interest in prejudice, stigma and exclusion. The chance discovery of Fontilles, the last leprosy colony in Europe, initiated the journey described in this book. Kirsten Lolita lives in Switzerland and Spain with her husband. They have three children and a grandchild.

ISBN: 978-82-7128-560-9



Kirsten Lolita Milnes

Journey from the Dark

Leprosy in Spain and the United States
in the 19th and 20th centuries:
the Norwegian Connection

For most Europeans today, leprosy is a disease associated either with biblical history or, if they are aware of its continued existence, with poverty and the so called 'developing countries'. Few will be aware of its more recent and indeed, its continued, presence in the developed world. "Journey from the Dark" provides a fascinating insight into the recent history of leprosy in Norway, the United States and Spain and Kirsten Milnes' in-depth research has brought to life some of the intertwined social, personal and often political links which have moulded the history of this disease and the lives of those affected by it in these three countries. While leprosy has declined and all but disappeared in many countries, this interesting and detailed book shows that we still have much to learn from the leprosy world when we face up to the continuing challenges of how to tackle stigma and discrimination in our society today.

Douglas Soutar
General Secretary of the International Federation
of Anti Leprosy Associations


BODONI
FORLAG
www.bodoni.no

Bodoni Forlag AS • P.O. Box 6045 Postterminalen, N-5892 Bergen
Phone: (+ 47) 55 30 18 80 • Telefax: (+ 47) 55 32 03 56 • E-mail: forlag@bodoni.no

GUÍA TÉCNICA DE REHABILITACIÓN COMUNITARIA Y LEPROSOMA/ILEP

Ya se encuentra disponible la versión española de la *OMS/ILEP*
Guía técnica de rehabilitación comunitaria y lepra
en la siguiente dirección:

<http://www.ilep.org.uk/library-resources/ilep-publications/spanish/>

en la que han colaborado conjuntamente OMS e ILEP y que ha sido traducida por personal de Fontilles.



OMS/ILEP

Guía técnica de rehabilitación
comunitaria y lepra:

*Afrontando las necesidades de rehabilitación de
las personas afectadas de lepra y promocionando
su calidad de vida*

PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE DISCAPACIDADES EN LA ZONA DE JANAKPUR (NEPAL)

Fátima Moll Cervera*

La Asociación Fontilles colabora con *Nepal Leprosy Trust (NLT)* en el programa de Prevención de Discapacidades para enfermos de lepra desde el año 2007, en el marco del Programa de Eliminación del Estigma (STEP).

NLT es una organización que trabaja con enfermos de lepra y con otras personas discapacitadas y marginadas de la sociedad nepalí, apoyando su rehabilitación y ayudándoles a recuperar su dignidad como personas, y haciéndoles sentir miembros participes de la comunidad en la que viven.

En la cultura hindú de Nepal, como en muchas otras culturas, la lepra es percibida como un castigo por alguna mala acción realizada. En las aldeas, nadie quiere tener relación alguna con los enfermos de lepra. Estos miedos y falsas creencias conllevan a que ante algún síntoma precoz de la enfermedad, el supuesto paciente rehúya a la misma, retrasando el diagnóstico, y por tanto el tratamiento eficaz de la dolencia. A largo plazo, las tasas altas de discapacidad asociadas a un retraso en el diagnóstico y tratamiento de la lepra conllevan a un aumento en el estigma hacia las personas afectadas de lepra.

A pesar de que Nepal ha alcanzado recientemente la tasa de eliminación de la enfermedad de la lepra a nivel nacional (menos de 1 caso por 10.000 habitantes), los distritos que rodean el hospital de referencia, *Lalgadh Leprosy Services Centre*, una de las partes más importantes del proyecto, registran todavía tasas de prevalencia superiores al 2.5, con niveles de discapacidad grado II de la OMS casi 10 veces superiores a la media nacional (1.33% de discapacitados grado II por lepra en Nepal, 12% en Lalgadh).

El Hospital de referencia de Lalgadh, en el sudeste del país, es uno de los tres centros de tratamiento y control de la lepra en Nepal. Fue fundado en 1991 con la colaboración del Gobierno de Nepal y de la organización NLT, quien se encargaría de su construcción, de la dotación de personal y de la instauración de los programas adecuados, a nivel hospitalario y comunitario, para el correcto control y seguimiento de los enfermos de lepra de la zona. Por su ubicación cercana a la India, entre un 15 y un 20% de los enfermos aquí diagnosticados proceden de aquel país. Diariamente el centro recibe una media de aproximadamente 33.000 personas al año con síntomas, en su mayoría dermatológicos, que puedan sospe-

* *Coordinadora sanitaria de Proyectos, Fontilles.*

char en una posible lepra. De éstos, alrededor de 1.100 pacientes al año son diagnosticados de lepra. Desde sus inicios, más de 24.000 casos de lepra han sido diagnosticados y tratados en Lalgadh.

Lalgadh Leprosy Services Centre da servicio a 4 de los distritos más endémicos de lepra del país. Su función consiste en:

- Dar servicio de examen, evaluación y diagnóstico no sólo de lepra, pero también de otras enfermedades.
- Tratar a los enfermos de lepra, tanto con la Multiterapia, como de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad (leproreacciones, úlceras complicadas, cirugía reconstructiva, fisioterapia...).
- Realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes y recuperar aquellos que han abandonado el tratamiento.

Los pacientes de lepra reciben tratamiento, alojamiento y manutención, en caso de que sea necesario, de manera gratuita. A los pacientes que acuden al centro por otras patologías se les requiere que abonen una pequeña cantidad para su tratamiento, aunque muchos de estos pacientes no disponen de economía para ello. A nadie se le deja sin medicación adecuada si se dispone de la misma.

En la actualidad, y dado que el número de personas con otras enfermedades que acude al centro va en aumento, éste se está abriendo también a otras dolencias y está construyendo una nueva sala para ingreso y tratamiento de patología general.

Desde este Hospital de referencia, el objetivo del proyecto es el de trabajar a nivel comunitario, a través del empoderamiento de las personas afectas de lepra para que se reintegren en la sociedad y desempeñen sus funciones con total normalidad en la misma. Se les enseña además a cuidarse de ellos mismos a nivel sanitario y de sus posibles discapacidades.

En las comunidades rurales de estos distritos se vienen formando unos “grupos de ayuda mutua” con la finalidad de trabajar conjuntamente la prevención de discapacidades, pero también de funcionar como grupo a la hora de alcanzar los nuevos retos que se les puedan presentar en su sociedad. Se pretende con esto trabajar en el marco de las estrategias de rehabilitación basada en la comunidad para que estas personas marginadas por haber padecido lepra empiecen a desarrollar roles activos en aquellas cuestiones vinculadas a su vida diaria (actividades económicas que les permitan sobrevivir, participación en la vida política o religiosa de su comunidad...). Se intenta incluir además a otras personas marginadas por otras causas (otras discapacidades, enfermos de sida, personas sin familia...) para conjuntamente poder abordar mejor los problemas del grupo. En un principio los grupos son apoyados por trabajadores comunitarios de Lalgadh, quienes les orientan hacia cómo conseguir más adhesión grupal, cómo iniciar actividades económicas para generación de ingresos, qué técnicas adecuadas aplicar en su autocuidado...pero lo que se persigue es que los grupos vayan alcanzando cada

vez más independencia para acabar siendo grupos totalmente autosuficientes, que puedan dirigirse como tal a las Instituciones pertinentes para solicitar ayudas o para reclamar sus derechos. Existen ya 51 “grupos de ayuda mutua”, 10 de ellos ya funcionan con autonomía. Cada año se crean aproximadamente 15 células más, que son las entidades precursoras de lo que se convertirá en grupo.

La importancia de este proyecto radica en la integración del trato a la persona afecta de lepra a nivel hospitalario en un primer estadio, cuando la persona necesita un diagnóstico, un tratamiento y posterior control de su enfermedad, pero también a nivel comunitario, apoyándoles en el proceso de integración en su comunidad y en la lucha contra el estigma que, a día de hoy, todavía se asocia a una enfermedad milenaria como es la lepra.

La Asociación Fontilles, en su anhelo por seguir al lado de aquellos que sufren por haber padecido lepra, sigue apoyando este tipo de programas de ámbito hospitalario y comunitario. Con este fin y con la intención de programar las futuras actividades en Lalgadh, se han estado visitando en centro y las comunidades periféricas dónde desde hace ya algún tiempo estamos colaborando.

MANIFESTACIONES ORALES

Juan Manuel Núñez Martí*

LESIONES ORALES

Estas lesiones son específicas y típicas de la lepra, siendo debidas a la acción directa del bacilo, al penetrar por fosas nasales y descender posteriormente a la cavidad bucal, faringe y laringe.

Las lesiones en la cavidad oral suelen aparecer en formas lepromatosas y más raramente en dimorfas y tuberculoides. Las lesiones específicas de los lepromatosos a nivel orofacial son fundamentalmente:

1. Atrofia de la espina nasal anterior: es una pieza fundamental para la formación del ángulo naso labial y la proyección del septum; en los pacientes con lepra esta ausente, el ángulo se cierra y la punta no se proyecta.
2. Defectos de los senos paranasales con engrosamiento de las mucosas e inflamación y opacidad de los tejidos blandos con afectación de los senos maxilar y etmoidal y en menor frecuencia el esfenoidal y frontal (Fig. A).
3. Facies leonina: alteración característica de la atrofia de la espina anterior que aparecen de forma aislada o en combinación con una atrofia del proceso alveolar maxilar. Hay también infiltrados nodulares, difusos y exuberantes en rostro y orejas, con compromiso cutáneo y subcutáneo de todos los componentes faciales.
4. Lesiones periodontales: encontramos la llamada gingivitis leprótica que se caracteriza por encías insensibles al dolor, hemorrágicas, tumefactas, con alteración de las papilas y supuración. Posteriormente hay lesiones periodontales poco profundas pero con gran recesión gingival (Fig. B).
5. Lesiones en labios: son lepromas conglomerados entre si, parcialmente ulcerados y recubiertos de costra hemática. Pueden curar produciendo cicatrices fibrosas que pueden llegar alterar la forma del labio.
6. Lesiones en lengua: se encuentran en enfermos avanzados y se presentan como lesiones infiltrativas, nodulares y lepromas que pueden ser únicos o

* *Odontólogo Sanatorio Fontilles.*

múltiples en la cara dorsal y situados simétricamente a ambos lados de la línea media, haciendo relieve sobre la superficie de la lengua, lisos y de coloración poco diferente a ella. Los infiltrados pueden afectar gran parte de este órgano, dando lugar a la glositis leprósica (Fig. C).

7. La úvula: también es afectada con infiltrados, nódulos y ulceraciones que pueden atrofiar, elongar y posteriormente llegar a destruir totalmente.
8. Lesiones en mucosa yugal y suelo de la boca: se han descrito casos de infiltrados y lesiones cicatriciales, pero en casos muy aislados.
9. Lesiones en paladar: se presentan infiltrados, nódulos y ulceraciones que pueden llegar a la perforación, causadas por los gomas leproso. Se han descrito casos de ulceración del paladar blando que pueden llegar a desviar el paladar y la úvula homolateralmente, con la consiguiente alteración de la voz. Es más frecuente estas lesiones en paladar duro que en el blando, así como es frecuente encontrar decoloración amarillenta del paladar y algún caso de eritema nudoso como complicación a la multiterapia recibida (Fig. D y E).
10. Lesiones en dientes y nervios pulpares (Fig. F): se han descubierto bacilos en pulpa dentaria que han ocasionado granulomas apicales y posteriormente necrosis, aunque en casos muy aislados. Se han descrito cambios de color y de morfología de los dientes en función de la edad del enfermo en el momento de contraer la enfermedad:
 - De 0 a 5 años: Interrupción de la formación del esmalte provocando malformación de corona y raíz.
 - De 5-10 años: Deformación apical.

Se han descrito malformaciones a nivel de los cuatro incisivos superiores y caninos superiores e inferiores de microdoncias, agenesias y cúspides supernumerarias, además de encontrar bacilos a nivel de estas piezas, con tres niveles de afectación.

- Estado inicial: los bacilos infiltran a través de los filetes nerviosos la pulpa dentaria.
- Estado de proliferación: los bacilos invaden la cámara pulpar y los túbulos dentinarios.
- Estado terminal: provocan necrosis que afecta rápidamente a la pulpa, ya totalmente invadida de bacilos.

También se han encontrado dientes rojáceos en niños con lepra después de 15 años, atribuyéndolo a una fragilidad de los capilares debido a una invasión bacilar de la pulpa.

La realización de una endodoncia podría estar justificada en los enfermos de Hansen por la posible presencia del bacilo dentro la pulpa, ya que éste podría provocar necrosis pulpar. Ahora bien, respecto a la afectación pulpar por el bacilo hay que distinguir dos orígenes:

- Si el *Mycobacterium Leprae* está en pulpa por extensión directa desde los tejidos alveolares que rodean el diente, entonces una endodoncia eliminaría el problema dental, pero no el óseo.
- Si el *Mycobacterium Leprae* es consecuencia de una invasión sanguínea (anacoresis) a través de la pulpa, entonces un buen tratamiento endodóntico eliminaría los bacilos del interior del conducto y con ello se evitaría una afectación de los tejidos óseos de alrededor del diente.

Aunque hay muchos casos que encontramos necrosis pulpares en pacientes con lepra y con bacilos en mucosas linguales, en cambio a nivel pulpar y a nivel gingival no encontramos. Por tanto en estos lugares, suelen aparecer en estadios muy avanzados de la enfermedad.

11. Lesiones nerviosas del V y VII par craneal: las lesiones por alteraciones nerviosas no son infrecuentes, especialmente en la lepra tuberculoide y en la lepromatosa avanzada. Se afectan fundamentalmente los nervios trigéminos, facial, hipogloso, neumogástrico y glossofaríngeo, produciéndose trastornos sensitivos, motores y neurotróficos. Se han descrito casos de neuralgia y parálisis facial de origen leproso, así como algún caso de anestesia del nervio lingual.
12. Alteraciones gustativas: debido a las hipoestesias en el paladar duro y blando, sobre todo por alteraciones del glossofaríngeo, encontramos alteraciones del gusto. Normalmente los pacientes lepromatosos tienen mayor afectación del gusto y sobre todo encontramos mayor alteración en los sabores dulce y salado.

Las lesiones pueden ser consecuencia directa de la enfermedad pero también secundarias a una insuficiente higiene oral. Hay que tener en cuenta la limitación de estos pacientes debido a la deformación o mutilación de dedos y manos que, junto a la pérdida de motivación y/o reducido estado general de salud, conlleva a una deficiente salud oral.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

El estudio realizado en el Sanatorio San Francisco de Borja de Fontilles, valorando el estado bucodental de 76 pacientes con enfermedad de Hansen, teniendo en cuenta además, aspectos como en el estadio que se encuentra la enfermedad, localización de la lesión, hábitos higiénicos y motivación para ello. Los objetivos concretos fueron los siguientes:

- Analizar el estado de deterioro dental mediante el índice Caod.
- Comprobar el grado de afectación de los tejidos periodontales en base a la aplicación del índice periodontal y por la valoración de la pérdida de inserción.
- Estudiar las alteraciones de las mucosas.
- Valorar las alteraciones nerviosas faciales.
- Estudiar el sentido del gusto (prueba de gustometría).

CONCLUSIONES

Tras el estudio de 76 pacientes con lepra, llegamos a las siguientes conclusiones:

- La atrofia de la espina nasal anterior y la destrucción alveolar maxilar anterior, fueron lesiones específicas de la lepra que hallamos en la mitad y en la mayoría de los pacientes, respectivamente.
- La mitad de los enfermos presentaba alteraciones inflamatorias endonasales.
- El índice CAOD de nuestro estudio fue semejante al de otros estudios de poblaciones hansenianas e inferior al de poblaciones sanas de edad similar. Por el contrario, encontramos un mayor número de dientes ausentes.
- En casi todos los pacientes encontramos alteraciones peridodontaes en el sector antero-superior incluyendo caninos.
- Las lesiones en mucosa oral que encontramos en la mayoría de los pacientes fueron la afectación de úvula y la decoloración amarillenta del paladar.
- Un tercio de los pacientes presentaba afectación de la sensibilidad térmica y dolorosa de los nervios facial y trigémino.
- Hay alteraciones gustativas en todos los pacientes con lepra. El sabor dulce y salado o no se percibía (ageusia) o sólo se percibía a concentraciones altas. Por el contrario, el ácido y el amargo se percibían a concentraciones bajas.



<
Figura A



^
Figura B



^
Figura C



^
Figuras D y E



^
Figura F

Epidemiología y Prevención

Merle CS, Cunha SS, Rodrigues LC. Vacunación BCG y protección frente a la lepra: revisión de evidencia actual y estatus de la BCG en el control de la lepra. [BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control]. *Expert Rev Vaccines* [en línea] 2010; 9(2): 209-22. [Citado el 9 de febrero de 2010]. Disponible en Internet: <http://www.expert-reviews.com/doi/abs/10.1586/erv.09.161?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dncl.nlm.nih.gov>. DOI: 10.1586/erv.09.161.

Resumen:

El bacilo Calmette-Guérin (vacuna BCG), inicialmente desarrollado para la protección frente a la tuberculosis, también protege frente a la lepra, pero con diversos grados de protección. Los meta-análisis previos no proporcionan un resumen satisfactorio de su eficacia por la heterogeneidad de los resultados. Se ha efectuado un meta-análisis de los datos publicados incluyendo estudios recientes (hasta junio 2009) para determinar la eficacia de la BCG sobre la lepra e investigar si la edad de vacunación, forma clínica, cantidad de dosis, tipo de estudio, la latitud de la zona estudiada y el año de población influyen el grado de eficacia y explican la variación. A la vista de los resultados se pide mayor énfasis sobre el papel de la vacunación BCG en el control de la lepra y la investigación.

Estudios Experimentales

Rosa PS, Belone AD, Lauris JR, Soares CT. La aspiración con aguja fina puede sustituir la biopsia cutánea para la obtención de material para la infección experimental de ratones con *Mycobacterium leprae* y *Lacazia loboi*. [*Fine-needle aspiration may replace skin biopsy for the Collection of material for experimental infection of mice with Mycobacterium leprae and Lacazia loboi*]. *Int J Infect Dis* [en línea] 2010. [Epub ahead of print] Disponible en Internet: <[http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(10\)00013-5/abstract](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(10)00013-5/abstract)>.

Resumen:

Antecedentes: Los procedimientos para el uso de *M. leprae* y *Lacazia loboi*, organismos no cultivados, dependen de la obtención de material de las lesiones

de pacientes o animales de experimentación. Este trabajo compara la aspiración mediante aguja fina (FNA) y la biopsia cutánea para obtener bacilos y células fúngicas para infectar animales de forma experimental.

Métodos: Los lepromas de un armadillo y una almohadilla plantar engrosada, previamente inoculada con *L. loboi* se sometieron a FNA y biopsia. Se procesaron las muestras para su inoculación en ratones.

Resultados: Los bacilos ácido-alcohol (BAAR) obtenidos por dos procedimientos FNA rindieron 7.2×10^7 y 5.3×10^6 BAAR/ml y las biopsias 1.58×10^8 y 3.5×10^8 BAAR/ml de cada leproma. Células levaduriformes de *L. loboi* obtenidas por FNA rindieron 1.0×10^6 células fúngicas/ml y la biopsia 1.0×10^7 células fúngicas/ml. Después de los 8 meses, los animales inoculados se sacrificaron y las almohadillas inoculadas fueron examinadas histopatológicamente y se recontaron los BAAR y las células fúngicas.

Conclusión: Se puede sustituir la biopsia por FNA durante la obtención de material para distintos motivos, especialmente para la inoculación experimental de los ratones en la lepra y la enfermedad de Jorge Lobo, con la ventaja de que la FNA es mucho más sencilla, menos invasiva y menos costosa.

General e Historia

Cohen JM. *Lepra ocular: revisión histórica. [Ocular leprosy: a historical approach]. Arq Bras Oftalmol. [en línea] 2009; 72(5): 728-33. [Citado el 9 de febrero de 2010]. Disponible en Internet: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492009000500027&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. DOI: 10.1590/S0004-27492009000500027*

Resumen:

Durante las tres últimas décadas se ha producido una disminución muy significativa de la prevalencia de la lepra. Tres años después de la última fecha límite establecida por la Organización Mundial de la Salud, los pacientes ya considerados curados siguen requiriendo cuidados especiales para sus incapacidades y reacciones inmunopatológicas. La literatura médica indica que se produce ceguera entre el 4% y el 11% de los pacientes estudiados y más del 20% presenta problemas oculares graves por exposición corneal, invasión bacteriana e hipersensibilidad. Estos mecanismos son responsables de más de un millón de personas ciegas por lepra, aunque las estimaciones oficiales consideran sólo 250.000 pacientes en el mundo. El autor destaca que hay que mejorar el control de los pacientes y su seguimiento y pide que los oftalmólogos sean conscientes y se interesen por el tratamiento de las complicaciones oculares de la lepra.

Gusmão AP, Antunes MJ. Tener la lepra y trabajar como enfermera: historias de lucha y superación. [*To be with leprosy and to work as a nurse: histories of fight and overcoming*]. Rev Bras Enferm [en línea] 2009; 62(6): 820-4. [Citado el 8 de febrero de 2010]. Disponible en Internet: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672009000600003&lng=en&nrm=iso&tlng=en. DOI: 10.1590/S0034-71672009000600003.

Resumen:

El objetivo de este trabajo es conocer la historia del personal que trabaja al lado de los pacientes y lucha contra los prejuicios y estigmas de la década de 1920, con planteamientos de estricto aislamiento de los pacientes en los sanatorios-colonias. Debido a todos estos prejuicios era muy difícil contratar personal para estas labores. Las historias personales provienen de las entrevistas grabadas con siete residentes de la colonia, por comunicación de historias orales. La investigación de estos resultados refleja las historias de sus vidas, su lucha, sufrimientos y sueños. Se confirma que los mismos pacientes mantienen sus propios servicios, incluyendo la enfermería.

Inmunopatología

Gupta N, Shankernarayan NP, Dharmalingam K. El ácido alfa-1 glicoproteínico como supuesto biomarcador para controlar el desarrollo de la fase reaccional de tipo 2 de la lepra. [*Alpha-1-acid glycoprotein as a putative biomarker for monitoring the development of type II reactional stage of leprosy*]. J Med Microbiol. [en línea] 2010; [epub ahead of print]. [Citado el 10 de febrero de 2010]. Disponible en Internet: <<http://jmm.sgmjournals.org/cgi/content/abstract/jmm.0.016394-0v1>>. DOI: 10.1099/jmm.0.016394-0

Resumen:

La lepra presenta un espectro inmunológico en base a la respuesta inmunológica del huésped y se ve complicada por episodios reaccionales sobre todo, la reacción de reversión tipo 1 (RR) y la tipo 2, el eritema nudoso leproso (ENL). Estos episodios reaccionales se caracterizan por respuestas inmunológicas descontroladas y aberrantes. Disponer de biomarcadores para las fases reaccionales facilitaría un diagnóstico precoz, tratamiento eficiente, prevenir complicaciones neurológicas y predecir la predisposición a las fases reaccionales. El análisis comparativo del proteoma sérico de los pacientes de lepra mediante electroforesis bidimensional (2-DE) y posterior espectrometría de masas reveló diferencias en la expresión de la proteína de fase aguda ácido

alfa-1-glicoproteína (AGP) (también llamado orosomucoide). Los niveles de AGP en los casos ENL no tratados son significativamente mayores cuando se comparan con pacientes lepromatosos (LL) ($p=0.0126$), en fase no reactiva de la enfermedad; RR ($p=0.0176$); y controles sanos ($p=0.0030$). Estos datos se confirmaron empleando ELISA. Los niveles de AGP que estaban muy elevados en ENL de pacientes no tratados, disminuyó significativamente a los 5 días ($p=0.0084$) y 21 días ($p=0.0027$) post-tratamiento. También se detectaron incrementos de AGP en pacientes LL que progresaron a la fase ENL. El análisis de glicosilación mediante 2DE revela una expresión diferencial de las glicofor- mas ácidas de AGP en casos ENL no tratados. Los cambios en la concentra- ción AGP y expresión diferencial de las isoformas se correlacionaban con la condición inflamatoria en ENL y también en la pauta de tratamiento. Por lo tanto, en este estudio se valida el AGP como biomarcador específico de ENL e indicador del tratamiento.

Kamble RR, Shinde VS, Madhale SP, Kamble AA, Ravikumar BP, Jadhav RS. Extracción y de- tección de DNA *M. leprae* de partes de frotis cutáneos teñidos mediante Ziehl Neelsen Carból Fucsina para una mejor identificación de frotis negati- vos. [*Extraction and detection of Mycobacterium leprae DNA from ZNCF- stained skin smear slides for better identification of negative skin smears*]. Indian J Med Microbiol [en línea] 2010; 28(1): 57-9. Disponible en Internet: <<http://www.ijmm.org/text.asp?2010/28/1/57/58732>>. DOI: 10.4103/0255-0857.58732

Resumen:

La identificación del *M. leprae* se realiza mediante la tinción Ziehl Neel- sen Carból Fucsina (ZNCF) de frotis cutáneos observados al microscopios que ayuda al diagnóstico y cuantificación de la carga bacteriana del paciente. Se ha extraído el DNA de 46 frotis cutáneos negativos mediante Proteínasa K y lisis SDS, seguido por precipitación con etanol. Se utilizaron las sondas *M. leprae* específico (16SrRNA) para la amplificación de DNA mediante PCR. Se detectó DNA *M. leprae* en 15 (32.6%) muestras. El método puede ser útil para el diagnóstico de partes aparentemente negativas mediante tinción para la lepra.

Lee DJ, Li H, Ochoa MT, Tanaka M, Carbone RJ, Damoiseaux R, Burdick A, Sarno EN, Rea TH, Modlin RL. Rutas integradas para el incremento de neutrófilos y la inflamación en la lepra. [*Integrated pathways for neutrophil recruitment and inflammation in leprosy*]. J Infect Dis. [en línea] 2010; 201(4): 558-69. [Citado el 10 de fe- brero de 2010]. Disponible en Internet: <http://www.journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/650318?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dnrcbi.nlm.nih.gov>. DOI: 10.1086/650318

Resumen:

El reclutamiento de neutrófilos es esencial para la defensa del huésped frente a la infección microbiana, pero también contribuye a la inmunopatología de la enfermedad. Se han investigado los mecanismos de reclutamiento neutrofílico en las infecciones humanas por medio de análisis de rutas bioinformáticas de los perfiles de expresión genérica en las lesiones cutáneas. En el eritema nudoso leproso (ENL) que se presenta en pacientes afectados de lepra lepromatosa y se caracteriza por la infiltración en las lesiones, la función biológica más detectable, es el movimiento celular, incluyendo la E-selectina, que estaba regulada de forma coordinada con interleukina 1beta (IL-1beta). *In vitro* se observa un incremento en la regulación de la activación del receptor tipo Toll 2 (TLR2), inducción de IL-1beta que junto a la expresión E-selectina inducida por el interferon gamma y la adhesión de neutrófilos a las células endoteliales. La talidomida, un medicamento efectivo para el ENL, inhibe esta ruta de reclutamiento neutrofílico. El perfil de expresión de los genes en las lesiones de ENL forman una ruta integrada de activación de receptor Fc y TLR2, migración neutrofílica e inflamación, facilitando evidencia para los mecanismos de reclutamiento neutrofílico.

Massone C, Nunzi E, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari C, Talhari S, Schettini AP, Parente JN, Brunasso AM, Puntoni M, Clapasson A, Noto S, Cerroni L. Células reguladoras T y células dendríticas plasmocitoides en la enfermedad de Hansen: ¿Un nuevo punto de vista en su patogénesis? [*T regulatory cells and plasmocytoid dendritic cells in Hansen disease: A new insight into pathogenesis?*]. *Am J Dermatopathol*. [en línea] 2010. [pub ahead of print]. [Citado el 10 de febrero de 2010]. Disponible en Internet: <http://journals.lww.com/amjdermatopathology/Abstract/publishahead/T_Regulatory_Cells_and_Plasmocytoid_Dendritic.99881.aspx>. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181b7fc56

Resumen:

La lepra se caracteriza por un espectro de granulomatosis cutánea histológicamente distinto que refleja la respuesta inmunológica del paciente al *Mycobacterium leprae*. La presencia, frecuencia y distribución tanto de las células T reguladoras CD4+, CD25+, FoxP3+ (T-regs) como de células dendríticas plasmocitoides CD123+ en la lepra nunca han sido investigadas. Se ha llevado a cabo un estudio inmunohistoquímico retrospectivo en 20 casos de lepra (tuberculoide tuberculoide (TT): 1 paciente; borderline tuberculoide (BT): 3 pacientes; borderline lepromatosos (BL): 5 pacientes; lepromatoso lepromatoso (LL): 5 pacientes; borderline borderline en reacción de reversión (BB-RR): 1 paciente; BT-RR: 2 pacientes; y eritema nudoso leproso (ENL): 3 pacientes). Se detectaron células FoxP3 positivas en el 95% de los casos, con una densidad media de 2,9% de infiltración. Su distribución no se relaciona con las estructuras

de los granulomas o sitios especiales. No había diferencias estadísticas de la expresión FoxP3 entre TT, BT, BL y LL, mientras que fue significativo el incremento ($p=0.042$) observado en pacientes afectados de reacción de reversión (BT-RR y BB-RR) comparado con los pacientes afectados por ENL y en fases no reaccionales (BL, LL, BT, TT). La expresión CD123 no se detectó en ninguna biopsia analizada con excepción de 2 casos de ENL, en los que una positividad focal para CD123 sí que se pudo observar en 2 casos de ENL. Estos resultados revelan que las células dendríticas plasmacitoides no están comprometidas en la respuesta inmune frente al *M. leprae*, mientras que T-regs sí están presentes en las lesiones cutáneas. Estos datos sugieren un posible papel de las T-regs en la lepra como ya ha quedado demostrado en *Leishmania major* y *Mycobacterium tuberculosis*.

Molecular y Genética

Matheson CD, Vernon KK, Lahti A, Fratpietro R, Spigelman M, Gibson S, Greenblatt CL, Donoghue HD. Estudio molecular de la *Tumba de la Mortaja* del siglo I en Akeldama, Jerusalem. [*Molecular exploration of the first-century Tomb of the Shroud in Akeldama, Jerusalem*]. PLoS ONE 4(12): e8319. [Citado el 2 de marzo de 2010]. Disponible en Internet: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0008319>>. DOI:10.1371/journal.pone.0008319

Resumen:

La Tumba de la Mortaja data del siglo I de nuestra era y fue descubierta en Akeldama, Jerusalem, Israel y ha sido forzada ilegalmente y saqueada. En el 2000 se inició una investigación de esta tumba por un equipo multidisciplinar. Se hallaron más de veinte osarios y restos de textiles de la mortaja, pelo y restos de esqueletos. La investigación que se describe en este trabajo está basada en el análisis genético de los restos bioarqueológicos mediante el ADN mitocondrial para examinar las relaciones de parentesco de los individuos de las tumbas y un cribaje molecular para conocer la presencia de enfermedades. Hay tres haplotipos mitocondriales compartidos entre un determinado número de muestras analizadas, sugiriendo que se trata de una tumba familiar. Se detectaron dos especies patógenas entre los restos: *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*. La Tumba de la Mortaja es uno de los pocos ejemplos que se conservan de entierros humanos con sudario y el único sellado mediante yeso que permite confirmar que se trata de un varón amortajado que padecía tuberculosis y lepra en el siglo I de nuestra era. Este es el caso más antiguo de lepra confirmado mediante ADN *M. leprae*.

Rehabilitación

Rao R, Balachandran C. Deformidades múltiples de grado II en un niño: efectos adversos de la lepra. [*Multiple grade II deformities in a child: tragic effect of leprosy*]. J Trop Pediatr. [2010]. [Epub ahead of print]. [Citado el 8 de febrero de 2010]. Disponible en Internet: DOI:10.1093/tropej/fmp138.

Resumen:

El estigma es casi sinónimo de deformidad visible y esto convierte a la lepra en una enfermedad muy temida por los hombres en general. Las discapacidades en los niños son más penosas por la limitación física, académica y social de los afectados. Se presenta en este trabajo el caso de una niña de 11 años con ulceraciones tróficas en el pie derecho y parálisis neural triple (mano en garra y muñeca caída) en la mano izquierda de 2 años de evolución. Además, presentaba múltiples máculas hipopigmentadas e hipoanestésicas en las extremidades y nalgas. Fue diagnosticada como lepra borderline tuberculoide y se instauró multiterapia OMS MB. La lepra en niños es un indicador de la prevalencia de la enfermedad en la población general y las deformidades revelan un retraso en su diagnóstico y estigma asociado a la enfermedad.

Tratamientos

Ashurst JV, Wasson MN, Hauger W, Fritz WT. Mecanismos patofisiológicos, diagnóstico y control de la metahemoglobinemia inducida por la dapsona. [*Pathophysiologic mechanisms, diagnosis, and Management of dapsona-induced methemoglobinemia*]. J Am Osteopath Assoc. [en línea]. 2010; 110(1): 16-20. [Citado el 8 de febrero de 2010]. Disponible en Internet: <<http://www.jaoa.org/cgi/content/abstract/110/1/16>>.

Resumen:

La dapsona es un agente leprostático que se prescribe para el tratamiento de la lepra, malaria y distintas enfermedades cutáneas, incluyendo la dermatitis herpetiforme. La metahemoglobinemia presenta un grave riesgo para el afectado al disminuir la capacidad de transportar oxígeno a los tejidos corporales y es un efecto adverso conocido de este principio activo. Se informa de un caso de metahemoglobinemia inducida por la dapsona observado en el servicio de urgencias durante el trabajo rutinario para un caso de dermatitis de contacto en un paciente celíaco. Se debaten los mecanismos patofisiológicos, diagnósticos y control de la metahemoglobinemia inducida por la dapsona.

Matsuoka M. Resistencia farmacológica en la lepra. [*Drug resistance in leprosy*]. Jpn J Infect Dis [en línea] 2010; 63(1): 1-7. [Citado el 8 de febrero de 2010]. Disponible en Internet: <<http://www.nih.go.jp/JID/63/1.html>>.

Resumen:

La lepra es causada por el *M. leprae*. Actualmente, el control de la lepra está basado en el tratamiento, por lo tanto la aparición de resistencias es una gran preocupación. Ya se han detectado muestras de *M. leprae* con resistencias únicas o múltiples. En esta revisión se describe la historia de la quimioterapia y resistencias en la lepra y los métodos de biología molecular para detectar resistencias. Se describen nuevas metodologías para comprobar la susceptibilidad frente a los medicamentos contra la lepra en vez del método tradicional de la almohadilla plantar. Se recuerda la necesidad de controlar la resistencia a la farmacología para prevenir la disminución de casos resistentes.

Otras enfermedades

Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, Awuah PC, Abass KM, Tuah W, Awa-Boateng NY, Ampadu EO, Siegmund V, Schouten JP, Adjei O, Bretzel G, van der Werf TS. Tratamiento oral antimicrobiano para la infección limitada y precoz por *Mycobacterium ulcerans*: un ensayo aleatorio controlado. [*Antimicrobial treatment for early, limited Mycobacterium ulcerans infection: a randomised controlled trial*]. Lancet [en línea] 2010; 375(9715): 664-672. [Citado el 2 de marzo de 2010]. Disponible en Internet: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61962-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61962-0/fulltext)>. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61962-0

Resumen:

Antecedentes: La debridación quirúrgica ha sido el tratamiento estándar para la infección por *Mycobacterium ulcerans* (úlceras de Buruli) hasta que la OMS publicó sus directrices en 2004 recomendando tratamiento con medicamentos antimicrobianos (estreptomina y rifampicina), además de cirugía. Estas recomendaciones se basaban en observaciones y un pequeño estudio piloto con resultados finales de tipo microbiológico. Hemos investigado la eficacia de las dos pautas del tratamiento antimicrobiano en la infección precoz por *M. ulcerans*.

Métodos: Este ensayo clínico abierto, aleatorio y simultáneo en dos puntos distintos de Ghana registró a pacientes mayores de 5 años y con una duración precoz (de menos de 6 meses), limitada (diámetro mayor a 10 cm); la infección por *M. ulcerans* se confirmó por PCR basado en química seca. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para tratarles con estreptomina intramuscular (15 mg/Kg diaria) y rifampicina oral (10 mg/Kg diaria) durante 8 semanas (8

semanas grupo estreptomycin; n=76) o estreptomycin y rifampicina durante 4 semanas seguidas por rifampicina y claritromicina (7.5 mg/Kg diaria), oral durante 4 semanas (4 semanas estreptomycin más 4 semanas claritromicina; n= 75). La asignación aleatoria se efectuó mediante sistema informático por lugar del estudio y tipo de lesión (ulceración o no). La asignación informática se comunicaba mediante mensaje por telefonía móvil al coordinador del estudio. El punto final era la curación de la lesión al año de empezar el tratamiento sin recidiva de la lesión o debridamiento quirúrgico. El ensayo está registrado con Clinical Trials.gov número NCT00321178.

Resultados: Durante el seguimiento no se pudo localizar a 4 pacientes (8 semanas estreptomycin, uno; 4 semanas claritromicina, tres). Como estos cuatro pacientes presentaron lesiones curadas al año, en su última evaluación, se incluyeron en el análisis final. 73 (96%) de los individuos del grupo 8 semanas estreptomycin y 68 (91%) del grupo 4 semanas estreptomycin, además de 4 semanas claritromicina, presentaron lesiones curadas al año (razón de probabilidad 2.49, 95% CI 0.66 hasta infinito; p=0.16; test de Fisher). Ningún individuo presentó recidiva al año. Tres individuos presentaron síntomas de toxicidad vestibular (8 semanas estreptomycin, uno; 4 semanas estreptomycin más 4 semanas claritromicina, dos). Un individuo presentó un absceso en el punto de inyección y dos un absceso cerca del punto inicial de la lesión que fue drenado (los tres estaban en el grupo 4 semanas estreptomycin más 4 semanas claritromicina).

Interpretación: El tratamiento antimicrobiano para la infección precoz por *M. ulcerans* es efectivo. 4 semanas de estreptomycin y rifampicina seguidas por 4 semanas de rifampicina más claritromicina tuvo un efecto similar a 8 semanas de estreptomycin y rifampicina, sin embargo se puede reducir el número de inyecciones de estreptomycin al cambiar a claritromicina oral a las 4 semanas.

Vandelannoote K, Durnez L, Amisshah D, Gryseels S, Dodoo A, Yeboah S, Addo P, Addyani M, Leirs H, Ablordey A, Portaels F. La aplicación de la PCR a tiempo real en Ghana, país endémico de úlcera de Buruli, confirma la presencia de *Mycobacterium ulcerans*, en el medioambiente. [*Application of real-time PCR in Ghana, a Buruli ulcer-endemic country, confirms the presence of Mycobacterium ulcerans in the environment*]. FEMS Microbiol Lett. [en línea] 2010; 304(2): 191-4. Disponible en Internet: <<http://www3.interscience.wiley.com/journal/123243912/abstract>>. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2010.01902.x

Resumen:

Este estudio reporta la primera aplicación con éxito de la PCR para la detección de *Mycobacterium ulcerans*, el agente causal de la úlcera de Buruli (BU) en Ghana, país endémico para esta enfermedad. Se analizaron muestras medioambientales y órganos de pequeños mamíferos. La técnica PCR a tiempo real confirma la presencia de *M. ulcerans* en una muestra de agua obtenida de una aldea endémica en la región de Ashanti.

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