

revista de **LEPROLOGÍA**

Vol XXIV Núm 6
septiembre-diciembre 2004

Vol XXIV
Núm 6 - 2004

revista de LEPROLOGÍA

SEGUIMIENTO DE UNA FAMILIA CON LEPROLOGÍA
ÚLCERA DE BURULI
DETECCIÓN MOLECULAR
DE FÁRMACO-RESISTENCIAS
FRENTE AL *MYCOBACTERIUM LEPRAE*



Fontilles

MIEMBRO DE ILEP

*Federación internacional de lucha
contra la lepra*

FONTILLES

REVISTA DE LEPROLOGÍA

DIRECTORA

Dra. Montserrat Pérez López

DIRECTORES ASOCIADOS

Dr. José-Ramón Gómez Echevarría

Dr. Pedro Torres

COMITÉ EDITORIAL

Eduardo de Miguel

Max Ebstein

Diana Lockwood

Fátima Moll

Yolanda Sanchis

John Stanford

REDACCIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

FONTILLES. REVISTA DE LEPROLOGÍA

BIBLIOTECA MÉDICA

03791 FONTILLES (ALICANTE) España

SE PUBLICAN TRES NÚMEROS AL AÑO

SUSCRIPCIÓN:

España:

Anual 30,00 Euros

Núm. suelto o atrasado 8,00 Euros

Extranjero:

Anual vía ordinaria 42,00 Euros

Anual vía aérea 60,00 Euros

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

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

A LOS SEÑORES EDITORES

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

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

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

PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

NORMAS PARA LOS AUTORES

FONTILLES REVISTA DE LEPROLOGÍA agradece la colaboración científica sobre el campo de la LEPROLOGÍA y la DERMATOLOGÍA, incluyendo investigaciones científicas, terapéuticas, epidemiológicas y sobre ciencias básicas en conexión con estas especialidades.

Los manuscritos remitidos deberán cumplir los siguientes requisitos:

a) Ser originales y no haber sido publicados anteriormente en ninguna otra revista.

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

c) Estarán escritos en castellano y llevarán un resumen (si es posible también traducido al francés y al inglés para mejor difusión del trabajo en el extranjero) que tendrá una extensión mínima aproximada de 100 palabras y máxima de 200 palabras, éste debe ser un artículo en miniatura. A continuación del resumen se escribirán las palabras claves con objeto de que reflejen los contenidos esenciales del artículo. No superarán el número de 5.

El texto constará de las siguientes partes:

d) Título. Autores. Nombres y apellidos de cada autor (es conveniente indicar: Servicio, Departamento o Centro en el que se hayan realizado). Resúmenes. Palabras Clave. Texto. Bibliografía, que sólo incluirá las referencias citadas en el texto y por el orden de su aparición en el mismo, y fotos con sus pies y orden en que se han de imprimir. Dirección postal del autor a quien debe dirigirse la correspondencia relativa al artículo.

e) Los artículos se enviarán (los extranjeros por vía aérea) a la redacción de la Revista. Sanatorio San Francisco de Borja. 03791 FONTILLES (Alicante) España. Tel. 96 558 33 50 - Fax: 96 558 33 76. E-mail: elisa@fontilles.org

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

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

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

i) La redacción de la revista no acepta la responsabilidad de los conceptos y criterios que publica, la cual es única y exclusivamente de los autores.

Los volúmenes de esta revista están formados por 6 números cada uno, o sea, los correspondientes a 2 años.

SUMARIO

	<u>Pág.</u>
EDITORIAL. La dermatología en blanco y negro	495
TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES	
Seguimiento de una familia con lepra. – Dres. Arrieta, Richars; Fadul, Santiago; Pinto, Rafael; Rodríguez, Gerzaín	497
Úlcera de Buruli. – Dr. Gómez Echevarría, J. R.; Moll Cervera, F.	505
Detección molecular de fármaco-resistencias frente al <i>Mycobacterium leprae</i> – Dres. Williams, Diana L.; Gillis, Thomas P.	515
La afectación neural en la lepra multibacilar; resultados de un estudio en Brasil. – Dres. Pimentel, M. I. F.; Nery, J. A. C.; Borges, E.; Gonçalves, R. R.; Sarno, E. N. .	533
NOTICIAS	
XLVII Curso Internacional de Leprología para personal Paramédico	547
XLI Curso Internacional de Leprología para Médicos	548
ÍNDICE DE REVISTAS	
Bacteriología e Inmunología.	549
Patología, Fisiopatología y Bioquímica.	555
Lepra Experimental.	557
Clínica y Diagnóstico.	558
Terapéutica.	565
Cirugía, Fisioterapia y Rehabilitación Física.	567
Epidemiología. Prevención y Control.	569
Psicología, Educación y Rehabilitación Social.	577
Generalidades e Historia.	578
Otras Micobacterias	581

EDITORIAL

LA DERMATOLOGÍA EN BLANCO Y NEGRO

En pocos meses la presencia de Fontilles en eventos nacionales y extranjeros se ha visto incrementada por la cantidad de trabajos presentados en diferentes reuniones y congresos.

Fontilles ha estado presente activamente, durante el año que ahora termina, en 7 congresos internacionales, 5 nacionales, presentando ponencias o posters y con asistencia de alguno de sus miembros.

Poco a poco se ha ido introduciendo en el campo de la dermatología y en las reuniones importantes sobre esta materia.

Además de contribuir al mejor conocimiento de la lepra y otras micobacterias, uno de los puntos importantes a señalar es la docencia sobre las diferentes formas de presentación de las lesiones cutáneas según el color de la piel, lo que podríamos denominar LA DERMATOLOGÍA EN BLANCO Y NEGRO.

La piel es nuestra tarjeta de presentación, es nuestro órgano de comunicación interpersonal más íntima. Hoy en día aunque tendemos a la globalización es importante conocer las diferencias existentes en los diferentes tipos de piel en cuanto a su color se refiere, su biología, su función y su implicación en las enfermedades dermatológicas.

Las personas "de color" constituyen un gran colectivo racial y étnico incluyendo Africanos, Americanos Africanos, Africanos Caribeños, Chinos, Japoneses, Indios Navajos Americanos y ciertos grupos con piel más clara como los Indios Paquistaníes, Árabes e Hispanos.

Según las estadísticas, la población mundial en el siglo XXI será "de color".

Diferentes estudios demuestran las variaciones existentes en la piel y en la estructura del pelo, en su fisiología y en su función. Hay diferencias raciales en la melanina epidérmica, en el contenido y en la dispersión de los melanosomas en los sujetos de piel oscura. Así ocurre con la estructura distinta del pelo y en la talla de los fibroblastos.

Todo ello condiciona una menor incidencia en la presentación de cáncer cutáneo, debut del fotoenvejecimiento, desórdenes en la pigmentación en las personas de piel negra. Se ha visto una mayor incidencia de ciertos tipos de alopecia en Africanos y Africanos Americanos.

Los factores biológicos o genéticos no son los únicos responsables de estos desórdenes. También las distintas prácticas culturales juegan un papel importante.

Se necesitan más estudios para conocer mejor estos cambios y poder identificar mejor los trastornos dermatológicos y con ello contribuir a mejorar las condiciones de relación interpersonal que favorezca la integración de las diferentes razas en un mundo global.

Dra. Montserrat Pérez

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

SEGUIMIENTO DE UNA FAMILIA CON LEPROA

RICHARD ARRIETA¹, SANTIAGO FADUL², RAFAEL PINTO²,
GERZAÍN RODRÍGUEZ³

RESUMEN

En el año 2000 detectamos una familia con 10 enfermos de lepra, siete de los cuales son niños menores de 10 años. Vigilamos médicamente su evolución, en controles mensuales, y examinamos sus convivientes y 86 contactos. Todos respondieron bien al tratamiento; una niña con LDL, presentó dos lesiones de recidiva, paucibacilares; curaron con nueva PQT. La madre de 3 de los niños enfermos, caso índice lepromatoso, ha tenido episodios de reacción 2, post-tratamiento. Un niño de 8 años presentó reacción que revirtió con prednisona. Ningún paciente tiene discapacidades. Las lesiones recuperaron la sensibilidad al calor y al frío, pero no al dolor. La hipopigmentación ha disminuido notablemente, luego de 4,5 años de iniciada la terapia. La hiperpigmentación por clofazimina es mínima, luego de 2,5 años de terminar el tratamiento. No ha habido lepra entre los niños convivientes que recibieron profilaxis con rifampicina. El padre del caso índice presentó anestesia del brazo derecho, sin signos cutáneos; la biopsia demostró LDL. Entre los contactos, un niño de 11 años y una mujer de 37 presentaron placas anestésicas de LDT. La vigilancia estricta del tratamiento, la búsqueda de casos nuevos entre los convivientes y contactos y la educación a la comunidad, han permitido evitar secuelas de la lepra, detectar casos incipientes y propiciar una mejor convivencia en la comunidad.

Palabras clave: Lepra familiar, convivientes, contactos, lepra infantil.

¹ Hospital Eduardo Arredondo, Valledupar, Cesar, Colombia.

² Médicos, Fundasalud (ONG), Colombia.

³ Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana. Profesor y Maestro Universitario, Universidad Nacional (1965-2004) e Investigador Científico, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia (1969-2004).

SUMMARY

We have supervised monthly the evolution of a family in which ten its members had leprosy; seven of them were under ten years old at the time of diagnosis, 5 years ago. The index case was the lepromatous mother of three of the children. All patients cured with MDT, though a seven years old girl with DLL relapsed with two paucibacillary lesions which cured with new MDT.

An eight years old child developed type one reaction which reversed with prednisolone therapy. No disabilities have occurred in any of the patients. Sensibility to warm and cold stimuli reappeared in the skin lesions but sensibility to pain did not. Hypopigmentation of some lesions has considerably reversed but did not completely disappeared after five years of the beginning of MDT. Hyperpigmentation due to clofazimine is slight, after three years of stopping MDT. There have not been leprosy cases among the household siblings that received prophylactic treatment with a single dose of rifampicin. The father's index case presented an anesthetic area of the right arm which was proved to be DLL in the skin biopsy. Among the 86 supervised contacts, an eleven years old boy and a 37 years old woman were detected with DTL. The strict surveillance of treatment, the search for new cases of leprosy among households and contacts and the community education had allowed us to avoid disabilities due to leprosy, to detect new and incipient cases of the disease and to improve the relationship between patients and their community.

Clue words: Family leprosy, household contacts, children's leprosy.

INTRODUCCIÓN

En agosto de 1999 detectamos y comenzamos a tratar 10 enfermos de lepra en una familia, que se originaron a partir de un caso índice multibacilar; siete de estos pacientes son niños (1). El objetivo de este trabajo es informar sobre el resultado del tratamiento y del seguimiento de la familia durante 5 años, y sobre la presencia de nuevos casos de lepra en los convivientes familiares y en los contactos sociales de estos enfermos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los 10 pacientes recibieron poliquimioterapia (PQT) con rifampicina y DDS en los casos paucibacilares (PB) durante 6 meses, o con rifampicina, DDS y clofazimina en los casos multibacilares (MB) durante 2 años; se examinaron cada mes para encontrar estados reaccionales y para constatar la adherencia al tratamiento; se realizó baciloscopia cutánea y del moco nasal al egreso del tratamiento (2).

Además, se examinaron clínicamente los convivientes familiares (13 personas) y los contactos sociales vecinos al lugar de residencia de los enfermos (86 personas), de dos cuadras a la redonda. También se educó a la comunidad sobre

la enfermedad. Se tomaron baciloscopias de piel y del moco nasal y biopsias de piel de los casos diagnosticados clínicamente como lepra.

RESULTADOS

Todos los enfermos tratados presentaron involución de sus lesiones, que se convirtieron en manchas hipocrómicas con hipoestesia al dolor, pero con discriminación perfecta al calor y al frío, que estaba perdida en el examen inicial (1). La hipocromía de las lesiones ha persistido en los 5 años transcurridos desde la instauración del tratamiento, pero se observa que la pérdida del pigmento es cada vez menos notoria; las lesiones van adquiriendo un tono que se parece al de la piel que no tuvo lesiones.

Los pacientes que recibieron clofazimina presentaron la hiperpigmentación marrón asociada con el uso del medicamento, principalmente en las lesiones y en las zonas de infiltración, pero también en el rostro, aunque no existieran lesiones evidentes en él. Esta pigmentación también ha disminuido notoriamente, a los tres años de terminado el tratamiento.

El caso índice, una mujer con lepra lepromatosa (LL), madre, hermana y tía de los niños afectados, presentó involución completa de sus placas, pápulas y nódulos con persistencia de resequedad y descamación en el tercio inferior de las piernas y en los cuellos de los pies, que se han manejado con emolientes. Tiene ahora pigmentación leve por el clofazimine, que fue notoria en ella durante el tratamiento. Una vez terminada la PQT, ha presentado varios episodios de reacción 2 (eritema nodoso leproso, ENL), importantes, febriles, con manifestaciones generales, que han requerido hospitalización y manejo con esteroides.

Un paciente de 8 años con 41 lesiones cutáneas, MB, dimorfo lepromatoso (LDL) (1), presentó edema, eritema, calor y dolor en varias lesiones del tronco y de la cara, sin neuritis de troncos nerviosos, a los 8 meses de iniciado el tratamiento. Se diagnosticó clínicamente como reacción 1 y se manejó con prednisona, a la dosis de 1 mg/kg de peso, durante 2 semanas, con resolución favorable de los signos y síntomas.

Una niña de 7 años, diagnosticada inicialmente como LDL, presentó 2 manchas hipocrómicas nuevas, a los 2 años de terminar la PQT, situadas en el muslo izquierdo y la región glútea, hipoestésicas, con baciloscopia (-); la biopsia de una lesión mostró infiltrados perianexiales y peri e intraneurales, con esbozo de granuloma epitelioides; no se demostraron bacilos con la coloración de Fite-Faraco y se clasificó como lepra dimorfa tuberculoide (LDT), en viraje desde lepra indeterminada (LI). La niña recibió nueva PQT, con involución de sus lesiones.

De los 4 niños de la misma familia sin lesiones clínicas de lepra, que recibieron tratamiento profiláctico con rifampicina a la dosis única de 25 mg/kg (1, 3), ninguno ha presentado lesiones de lepra. Uno de ellos tuvo manchas hipocrómicas en la región glútea, que sugirieron el diagnóstico clínico de LI, en las cuales no fue posible precisar si había o no alteración de la sensibilidad; la baciloscopia fue negativa y en dos biopsias no se demostró lesión neural ni

presencia de bacilos. Se diagnosticaron como eczema con incontinencia del pigmento melánico.

El último hijo del caso índice, que nació cuando la madre llevaba 1 año de tratamiento para lepra multibacilar, actualmente tiene 3 años de edad, no presenta signos de lepra, pero muestra una desnutrición avanzada. Se le aplicó la vacuna BCG al nacimiento y un refuerzo a los 6 meses (2); también recibió la dosis única profiláctica de rifampicina de 25 mg/kg (3).

El padre del caso índice, un hombre de 64 años, presentó un área anestésica de 10 x 15 cm en la cara anteroexterna del brazo derecho, sin alopecia y sin cambios macroscópicos; se clasificó clínicamente como lepra sin signos cutáneos (4, 5). La baciloscopia fue negativa y la biopsia demostró infiltrados linfohistiocitarios perivasculares y perineurales, con moderado número de bacilos ácido-alcohol resistentes en los infiltrados y en los nervios; se interpretó como LDL y recibió tratamiento para lepra multibacilar.

En el vecindario de los enfermos se estudiaron 86 personas con énfasis en los compañeros de juego de los niños. Se encontró un niño de 11 años con dos manchas hipocrómicas, hipoestésicas situadas en la espalda, interpretadas clínicamente como LI; la baciloscopia fue negativa y la biopsia mostró granulomas de células epiteloideas, perivasculares y peri e intraneurales, sin bacilos ácido-alcohol resistentes; fue diagnosticada como LDT. Una mujer de 37 años de edad, que vive en la casa vecina a la de los enfermos, presentó una placa única, hipocrómica, de 4 x 6 cm, situada en el muslo derecho, anestésica, alopecica, anhidrótica, que se diagnosticó clínicamente como lepra tuberculoide (LT); la baciloscopia fue negativa y la biopsia mostró cambios de LDT. Ambos pacientes curaron con PQT. Sus convivientes, a su vez, se examinaron dentro del estudio general de la primera familia. Ningún paciente ha presentado discapacidades.

Como había discriminación y rechazo de los enfermos, principalmente por sus vecinos, se hicieron reuniones conjuntas para explicar la naturaleza y la importancia de la lepra, especialmente en su mecanismo de transmisión; se enfatizó que los pacientes, al estar en tratamiento adecuado, ya no eran transmisores del bacilo. El resultado fue encontrar uno de los casos nuevos y obtener un mejor espíritu de convivencia.

DISCUSIÓN

Desde 1982 la OMS instauró la norma de tratamiento conjugado para la lepra. Los medicamentos utilizados en la PQT son combinados de rifampicina y dapsona (DDS) para la lepra paucibacilar (PB), administrados por seis meses y de rifampicina, DDS y clofazimine administradas por 24 meses en nuestro programa, para la lepra multibacilar (MB). Este esquema garantiza la curación bacteriológica en cerca del 100 % de los pacientes, en los tiempos recomendados para los enfermos PB y MB (6). El cumplimiento adecuado de la terapia es muy importante para lograr la curación de la enfermedad; una buena supervisión del tratamiento y la motivación del paciente son requisitos indispensables para el éxito del mismo.

Como 7 pacientes de la familia estudiada eran niños, algunos MB, la supervisión del tratamiento era aún más importante; por esta razón prestamos atención especial a la terapia, hecho facilitado por la distancia cercana, urbana, de los pacientes a nuestro sitio de trabajo y los controlamos mensualmente. El programa recomienda un control médico semestral y uno trimestral de enfermería (2).

En todos estos pacientes, principalmente en los niños, la sensibilidad al calor y al frío se recuperó por completo pero no aquella para el dolor. Estos cambios favorables se instauraron lentamente desde el comienzo del tratamiento. La persistencia de la hipocromía y de la hipoestesia al dolor en las lesiones se debe explicar al paciente y a sus padres, si el paciente es un niño, porque es posible que otros promotores o profesionales de la salud en consultas posteriores confundan estas manchas residuales y trastornos sensitivos con lepra activa.

Algunas lesiones de LDT involucraron dejando una cicatriz tenue y deprimida.

Podemos afirmar que a los 4 años de iniciado el tratamiento, la hipocromía no ha desaparecido pero sí ha disminuido de manera considerable. No conocemos datos exactos sobre cuándo desaparecen por completo las manchas hipocrómicas, pero una vez que el paciente culmina el tratamiento, la hipopigmentación de las lesiones disminuye gradualmente. El mecanismo de producción de la hipocromía en la lepra todavía no está claramente definido. Las manchas hipocrómicas en la lepra se pueden explicar por las siguientes razones:

- A. Producción de la enzima dopa-oxidasa por el bacilo, que bloquearía la síntesis de melanina. Al agregar bacilos extraídos de lepromas a cultivos de células de melanoma ricos en melanina se suprime la síntesis del pigmento melánico (7).
- B. Disminución de la transferencia de melanosomas de los melanocitos a los queratocitos. Los mecanismos hipotéticos podrían ser la disminución de la síntesis de melanina, la pérdida de la motilidad de las dendritas del melanocito o que se hayan tornado cortas (8).
- C. El daño neural propio de la lepra suprimiría el control nervioso de la melanogénesis. Los melanocitos necesitan el estímulo nervioso para iniciar la producción de melanina (8).

El tratamiento antileproso sería capaz de revertir lentamente estas alteraciones y la piel lesionada recupera su pigmentación.

La coloración rojo pardusca de la piel producto del acúmulo de la clofazimina dentro de los macrófagos delimita bien las lesiones y va desapareciendo a medida que se suspende la medicación y al disminuir la infiltración, como ha ocurrido con estos enfermos; podemos afirmar, no obstante, que si bien esta pigmentación ha disminuido, no ha desaparecido por completo luego de 2.5 años de haberse suspendido la administración de la clofazimina.

La lepra presenta un período de incubación muy prolongado, de 1-5 años para los PB y 8-12 años en los MB; por esta razón, los convivientes y contactos están en riesgo de desarrollar la enfermedad aunque el caso índice ya esté curado (5). Estudios seroepidemiológicos y de biología molecular en áreas endémicas

han demostrado que la infección subclínica por *Mycobacterium leprae* es muy frecuente, hasta del 90 % en contactos y convivientes y que la aparición de casos nuevos de lepra es menor que la infección subclínica (9). En un estudio, la tasa de incidencia de casos nuevos de lepra en los contactos de focos multibacilares es de $9,86 \times 1.000$ y en contactos de paucibacilares de $6,9 \times 1.000$, mientras que la tasa en los no expuestos es de $1,98 \times 1.000$ (5, 10). Los dos pacientes nuevos, contactos y vecinos de la familia con lepra, plantean dudas en cuanto a su fuente de contagio, que pudo ser a través de los enfermos MB de este foco, aunque el período de incubación podría ser muy corto, o bien hubo otra fuente, en una región endémica para la enfermedad, como el César, de donde son oriundos todos estos enfermos.

Uno de los niños que recibió tratamiento profiláctico antileproso presentó manchas hipocrómicas en la región glútea que de inmediato hicieron pensar en lepra, como debe ocurrir con estas lesiones en cualquier área endémica para la enfermedad, y con mayor razón en nuestra situación de lepra familiar. La exploración de la sensibilidad no fue útil, como suele ocurrir en los niños, a lo cual se añade la baciloscopia negativa; la biopsia es muy útil y está indicada en estos casos; permitió descartar plenamente la presencia de lepra y reveló una dermatitis espongiósica con incontinencia del pigmento melánico, un diagnóstico diferencial frecuente de la lepra en nuestros niños (11).

Llama mucho la atención el padre del caso índice. Los cambios hipostésicos y anestésicos de amplias áreas cutáneas sin presentar alteración de la pigmentación ni lesiones cutáneas evidentes, deben hacer pensar de inmediato en lepra, como se hizo con este paciente, que se detectó por la educación realizada en la familia. La conducta en estos casos es hacer baciloscopia del moco nasal y de la piel anestésica, junto con la biopsia de esta zona. Ésta muestra los cambios de lepra, con o sin bacilos, con la lesión neural conclusiva de lepra, porque las alteraciones sensitivas cutáneas se deben a la lesión de los filetes nerviosos de la dermis (4, 5). Este paciente podría haber desarrollado lesiones cutáneas luego de algunos meses, pero también podría haber progresado a una forma de lepra neural, con afección de uno o de varios troncos nerviosos (4, 5). Es posible que la enfermedad permanezca confinada a los filetes y troncos nerviosos sin producir las alteraciones pigmentarias ni los infiltrados dérmicos, responsables de los signos cutáneos. La neuropatía leprosa sin cambios cutáneos puede diagnosticarse con una simple biopsia de piel del área anestésica (4, 5, 12).

Otro hallazgo muy importante como consecuencia de la educación de la familia y del examen periódico, fue la detección de una recidiva, con dos lesiones nuevas, en una niña de 7 años, luego de dos años de terminada su PQT para LDL, estrictamente supervisada. Esta situación es rara, porque las recidivas en los pacientes MB se presentan con mayor frecuencia luego de 3 años de terminada la PQT (13, 14). Creemos que las lesiones nuevas son el resultado de expresión de la enfermedad ya en incubación, por bacilos persistentes, antes de una reinfección. La recidiva de la lepra en esta niña se demostró sin ambigüedad, clínica e histológicamente, como una forma PB de comienzo de la enfermedad, con las ca-

racterísticas de la llamada "lepra indeterminada secundaria" (14). Las lesiones curaron con nueva PQT, lo cual indica la ausencia de resistencia bacilar.

La vigilancia activa y coordinada por las instituciones de salud es fundamental para la detección de casos nuevos de lepra. Esta vigilancia debe enfocarse con mayor énfasis en los niños menores de 15 años e incluir al menos 5 años de seguimiento (10). Así se pudieron diagnosticar 3 casos incipientes, nuevos de la enfermedad, entre los vecinos y convivientes, que se curaron sin secuelas propias de la lepra, así como la recidiva de la enfermedad en la niña ya comentada. El Programa Colombiano de Control de la Lepra suprimió los períodos de vigilancia post PQT de los enfermos y de los convivientes (2).

La capacitación de los funcionarios del sector salud para el diagnóstico oportuno y el manejo adecuado de la lepra, la educación del paciente, del grupo familiar y de la comunidad para la aceptación de las intervenciones del programa, la eliminación del estigma social y la búsqueda de autonotificación o de la detección de los casos nuevos, son piezas clave en el buen desempeño del programa de lepra en Colombia (2).

AGRADECIMIENTOS

A Luis Martínez, auxiliar técnico de lepra del Servicio de Salud del César, por su decidida participación en el control de los pacientes aquí presentados.

REFERENCIAS

1. ARRIETA, R.; GARCÉS, M.; ORDÓÑEZ, N.; FADUL, S.; PINTO, R.; RODRÍGUEZ, G.: *Lepra familiar*. Biomédica 2001; 21: 248-55. Reproducido en: Rev Leprol Fontilles 2002; 23: 421-31.
2. Ministerio de Salud. Guía de atención de la lepra. En: *Normas técnicas y guías de atención*. Tomo II. Bogotá, Ministerio de Salud; 2000.
3. NGUYEN, L. N.; CARTEL, J. L.; GROSSET, J. H.: *Chemoprophylaxis of leprosy in the Southern Marquesas with single 25 mg/kg dose of rifampicin*. Results after 10 years. Lepr. Rev. 2000; 71: S36-6.
4. RODRÍGUEZ, G.; SÁNCHEZ, W.; CHALELA, J. G.; SOTO, J.: *Primary neuritic leprosy*. J. Am. Acad. Dermatol. 1993; 29: 1.050-52.
5. RODRÍGUEZ, G.; OROZCO, L. C.: Editores. *Lepra*. Bogotá. Instituto Nacional de Salud; 1996.
6. WHO Expert Committee on Leprosy. *Sixth report*. Technical report series 768. Geneva: World Health Organization, 1988.
7. PRABHAKARAN, K.; HARRIS, E. B.; KIRCHEIMER, F.: *Hypopigmentation of skin lesions in leprosy and occurrence of O-diphenol-oxidase in M. leprae*. In: Relay B, Editor. Basel. Pigment cell. Vol III, S. Karger, 1976: 152.
8. WESTERHOF, W. A.: *Possible dysfunction of melanosoma transfer in leprosy: an electron microscopic study*. Acta Derm. Venereol. 1977; 57: 297-04.

9. CREE, I. A.; CAIRNS, S. W.: *Leprosy transmission and mucosal immunity: towards eradication?* Lepr. Rev. 1998; 69: 112-21.
10. RANADE, M. G.; JOSHI, G. Y.: *Long-Term follow-up of families in an endemic area.* Indian J. Lepr. 1995; 67: 411-25.
11. CORTÉS, S. L.; RODRÍGUEZ, G.: *Leprosy in children: Association between clinical and pathological aspects.* J. Trop. Ped. 2004; 50: 12-15.
12. SUNEETHA, S.; ARUNTHATHI, S.; KURIAN, N.; CHACKO, C. J.: *Histological changes in the nerve, skin and nasal mucosa of patients with primary neuritic leprosy.* Acta Leprol. 2001; 12: 11-18.
13. JI, B.: Editorial. *Rifampicin resistant leprosy: A review and a research proposal of a pilot study.* Lepr Rev 2002; 73: 2-8.
14. RODRÍGUEZ, G.; PINTO, R.; LAVERDE, C.; SARMIENTO, M.; RIVEROS, A., y col.: *Recidivas postratamiento de la lepra multibacilar.* Biomédica 2004; 24: 133-39.

ÚLCERA DE BURULI

JOSÉ RAMON GOMEZ ECHEVARRIA¹

FATIMA MOLL CERVERA²

RESUMEN

Los autores intentan describir en este artículo una revisión, incluyendo epidemiología, historia, etiología, transmisión, clínica, diagnóstico y tratamiento, sobre la úlcera de Buruli, enfermedad que en este momento constituye en casuísticas mundiales la tercera micobacteriosis después de la tuberculosis y lepra.

SUMMARY

The authors review several characteristics of Buruli ulcer, including: epidemiology, history, etiology, transmission, diagnostics and treatment. This disease is after tuberculosis and leprosy, the third most frequent mycobacteriosis.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad se localiza en Asia (China, Sri Lanka, Japón, Malasia), Latinoamérica (Guayana Francesa, Méjico, Perú y Suriname), Oceanía (Australia, Indonesia, Kiribati, Papua-Nueva Guinea) y fundamentalmente África (Angola, Benin, Burkina Faso, Camerún, Costa de Marfil, República Democrática del Congo, Guinea Ecuatorial, Gabón, Ghana, Guinea, Liberia, Nigeria, Sierra Leona, Sudán, Togo y Uganda)

En estos momentos esta enfermedad constituye un muy importante problema de salud pública en los países del Centro-Oeste africano, registrándose durante el año 2003 los siguientes casos nuevos:

¹ Director Médico Lepra Fontilles.

² Fisioterapeuta Fontilles

País	Casos Nuevos 2003
BENIN	724
COSTA DE MARFIL	768
GHANA	737
TOGO	38

HISTORIA

Las primeras descripciones clínicas de la enfermedad parecen corresponder a Sir Robert Cook que en 1897 en Uganda describe úlceras con similares características. Posteriormente, en la década de 1920-1930 Kleinschmidt, un médico misionero, encuentra úlceras parecidas en el Nordeste del Congo. En 1940, MacCallum descubrió bacilos ácido alcohol resistentes en una biopsia que provenía de una úlcera de una pierna de un niño de Bairnsdale-Australia por lo que esta enfermedad también fue llamada úlcera de Bairnsdale. Una vez descubierta la etiología, en 1950 se propone el nombre *M. ulcerans* para esta micobacteria.

Janssens en 1954 diagnostica numerosos casos en la región de Kakerifu, al Nordeste de Congo.

Sin embargo, es en 1958 donde esta enfermedad se manifiesta como una plaga en la región de Buruli-Uganda, de ahí su nombre.

ETIOLOGÍA

Al igual que la tuberculosis y la lepra son causadas por micobacterias, *M. tuberculosis* o Bacilo de Koch y *M. leprae* o Bacilo de Hansen respectivamente, la úlcera de Buruli es provocada por una micobacteria denominada *M. ulcerans*.

M. ulcerans es una micobacteria ambiental de crecimiento lento, ácido alcohol resistente, que crece en los medios habituales micobacterianos. Su crecimiento óptimo se produce a una Tª de 30-32 °C y a una presión de oxígeno inferior a la de la atmósfera. Precisa unos valores de pH entre 5.4 y 7.4.

Para su efecto patogénico la micobacteria libera una toxina, la mycolactona, siendo la única micobacteria que utiliza este mecanismo de actuación. La composición de la toxina es un polipéptido derivado de los macrólidos, que es el responsable de la necrosis tisular, teniendo efectos citotóxicos e inmunosupresores.

Parece que el *M. ulcerans*, al llegar al tejido celular subcutáneo prolifera y sintetiza la toxina que destruye los adipocitos. La necrosis creada estimula la proliferación del agente causal.

En estos momentos de la enfermedad la reacción inmunitaria mediada por células es muy débil o inexistente. Si en este momento realizamos la intradermo-reacción de la burulina es negativa.

Posteriormente la curación comienza con el desarrollo por el huésped de inmunidad celular, momento a partir del cual la intradermo-reacción se vuelve positiva.

A diferencia de otras micobacterias patógenas que son parásitos intracelulares facultativos de los macrófagos, el *M. ulcerans* produce principalmente microcolonias extracelulares.

Su cultivo es complicado, requiriendo como mínimo una incubación de 6 a 8 semanas en condiciones apropiadas.

TRANSMISIÓN

La raza y el sexo no tiene un papel especial en la enfermedad.

Es mucho más frecuente en niños y adolescentes (70 % de los casos).

Por lo general se manifiesta en miembros superiores y sobre todo inferiores.

Las poblaciones más afectadas pertenecen a las clases más desfavorecidas con difícil acceso a los centros de salud.

La infección por el HIV no supone un factor de riesgo.

Las mayores casuísticas se registran en el entorno de las aguas estancadas, pantanos o lagos, que en muchos casos se han creado artificialmente en los últimos años. Se nota un recrudecimiento de la misma después de inundaciones, bajada de los ríos tras época de lluvias o zonas en las que el agua drena con dificultad. Muchos autores consideran que estos cambios ambientales artificiales han podido favorecer la patogenicidad de *M. ulcerans*, cuyo crecimiento se ha comprobado en recientes estudios que se ve estimulado por plantas acuáticas.

En los últimos años hemos encontrado la micobacteria en insectos, en aguas estancadas, principalmente en las biocapas superiores, anfibios, peces, caracoles... Hoy en día se acepta como vector transmisor al hombre, a través de su picadura, los invertebrados del tipo Naucoridae y Belastomatidae.

Se sospecha el contagio por traumatismos con plantas contaminadas, ya sea porque los gérmenes se encuentran sobre la piel y un traumatismo puede introducirlo en la dermis o tejido celular subcutáneo o porque la planta en sí este contaminada.

Otros autores proponen que la infección se transmite por vía aerógena, diseminándose posteriormente por vía hemática.

No parece existir contagio persona a persona, tan solo se ha descrito la sospecha de una mujer que lavando vendas de los pacientes enfermó de Buruli.

Se han encontrado Koalas salvajes y perezosos afectados de esta enfermedad de forma natural, aunque no se les considera fuente de contagio.

CLÍNICA

El comienzo de la enfermedad se manifiesta por un nódulo indoloro, muy bien delimitado, no adherido, móvil que conforme evoluciona la enfermedad se localiza sobre una placa edematosa más o menos extensa, bien diferenciada del tejido sano.

Si la enfermedad continúa evolucionando aparece una ulceración con abundante secreción seropurulenta, olor característico, numerosos restos necróticos y

los bordes despegados (la agresión es más manifiesta en el tejido celular subcutáneo que en el dérmico). La úlcera, que a nivel central suele ser indolora, es más dolorosa conforme nos acercamos a los bordes y la posibilidad de sobreinfección es frecuente.

La causa de la ulceración se debe a la acción de la mycolactona, que causa necrosis por oclusión y trombosis de los vasos sanguíneos en dermis, tejido celular subcutáneo y aponeurosis. Secundariamente a este proceso, aparecen importantes alteraciones circulatorias, que llevan a edemas en zonas distales.

Llegando a esta fase, parece que el organismo localiza el proceso destructivo, entrando en un período de resolución en el que la úlcera ya no se extiende, quedando perfectamente delimitada, con bordes no dolorosos, y que ya sea espontáneamente o con tratamiento local, entra en un período de cicatrización pudiendo llegar a la curación. Si esto ocurre, aparece un cicatriz fibrosa, espesa, retráctil, que según su localización puede llevar a contracturas, limitación del movimiento articular, alteración en el crecimiento de los miembros, amiotrofias, amputaciones...que dejen importantes discapacidades alterando definitivamente la vida del paciente.

Las complicaciones en todo este proceso evolutivo, y más en estos países, pueden ser osteomielitis específicas, osteítis, hemorragias, infecciones secundarias, tétanos, miasis, septicemias...

DIAGNÓSTICO

1. *Clínico*: En un área endémica un sanitario con experiencia puede hacer el diagnóstico por características clínicas. El paciente vive o ha trabajado en una zona afectada, generalmente son menores de 15 años, el 85% de las lesiones se encuentra en los miembros, siendo dos veces más frecuentes en miembros inferiores que en los superiores.

En el trabajo en el campo debemos considerar dos formas bien diferenciadas:

A) No ulceradas:

Nódulo-Edema-Placa

B) Ulceradas

En zonas endémicas debemos considerar todo nódulo o úlcera como sospechosa de enfermedad. El nódulo es firme, generalmente único, no adherido, móvil, indoloro y de tamaño variable.

Las úlceras son extremadamente características, destacando los bordes socavados, si están activas, los bordes son dolorosos y aparecen edematizados, mientras que el centro de la úlcera es indoloro y presenta restos necróticos.

2. *Laboratorio*

A) Microbiológico: Examen por microscopio con la coloración de Ziehl-Neelsen, debemos poner en evidencia los bacilos ácido alcohol resistentes en los frotis tomados de los bordes, centro o restos necróticos. Los resultados son inconstantes y el resultado negativo no debe excluir el diagnóstico. La búsqueda de los bacilos ácido-alcohol resistentes resulta más fácil en los nódulos.

Podemos realizar el cultivo en medios habituales Lowenstein-Jensen con un período de incubación como mínimo de 6 a 8 semanas en condiciones apropiadas.

PCR a partir de la amplificación de la secuencia de IS 2404 del bacilo, aunque esta técnica es muy difícil de realizar en estos países.

B) Histopatología: La biopsia debe recoger tejido adecuado, incluyendo tejido celular subcutáneo, borde de la úlcera y tejido ulcerado. La búsqueda de BAAR en fragmentos de biopsia es mucho más fructífera.

En el diagnóstico diferencial debemos valorar en el estado no ulcerado leishmaniosis, picaduras de insecto, granulomas anulares, quistes, lipomas, oncocercomas, lepromas, forúnculos, adenitis, micosis...En el estado ya ulcerado se debe considerar el amplio número de enfermedades que en estas regiones tropicales dan lesiones ulcerosas tales como micosis (actinomicosis, botriomicosis, blastomicosis, paracoccidiomicosis, esporotricosis), parasitarias (leishmaniosis), enfermedades micobacterianas (lepra y tuberculosis) o bacterianas (difteria, carbunco) o treponémicas (sífilis y pian tardíos) etc.

TRATAMIENTO

El tratamiento hasta ahora ha sido fundamentalmente quirúrgico.

En esta enfermedad es determinante el diagnóstico precoz, la búsqueda del nódulo inicial y su resección quirúrgica completa. Este objetivo es muy difícil de seguir si no existe una adecuada educación sanitaria en la población.

Las lesiones pre-ulcerativas, ya con edema o placa, deben ser escindidas en bloque dejando un amplio margen de seguridad.

En el estadio de úlceras activas, se deben realizar curas locales periódicas, con agua, jabón, tanto en la úlcera como en la piel periférica, desbridamiento quirúrgico de los bordes, con limpieza de restos necróticos, aplicación de povidona yodada y apósitos cicatrizantes sujetos mediante vendajes. Así mismo, se recomienda una buena inmovilización en férulas de reposo, que variará según la zona afectada, de manera que evitemos la limitación del movimiento articular, permitamos la temprana utilización de los miembros afectados y la realización de ejercicios para que sea mínima la rigidez articular, la atrofia muscular y las consecuentes discapacidades.

Debemos utilizar antibióticos siempre que haya sobreinfecciones añadidas. La profilaxis antitetánica debe ser sistemática.

Cuando la úlcera ya pierde actividad y tras la valoración pre-operatoria en un centro adecuado se deben realizar injertos con la técnica quirúrgica adecuada.

En los últimos años y con unos resultados muy esperanzadores, se están utilizando, complementando los tratamientos anteriores, diferentes pautas con fármacos antimicobacterianos. Destacamos la combinación de rifampicina, a dosis de 300-600 mg/día, y ofloxacino a dosis de 200-400 mg/día, durante 3 a 9 meses, junto a la utilización local de enoxaparina 40-80 mg/día, durante 2 meses.

También se utilizan otras pautas que combinan la rifampicina, con diferentes aminoglucósidos (estreptomina, amikacina, kanamicina).

CONCLUSIONES

A pesar de que la tuberculosis, ya sea como patología primaria o secundaria a la infección por HIV, sigue siendo un problema de primera línea, de que se siguen diagnosticando 700.000 casos nuevos de lepra cada año, no debemos olvidar que esta tercera micobacteriosis está azotando a un número muy determinado de países, donde constituye un enorme problema de salud pública.

Debemos destacar también la importancia del diagnóstico precoz, la educación sanitaria a la población, la mejora de las estructuras sanitarias y de las condiciones de vida que evitarán las consecuencias adversas de la enfermedad.

Juega un papel importante la promoción de las investigaciones pertinentes en el estudio de un mejor y más específico diagnóstico, un tratamiento más adecuado y la posibilidad de una vacuna que pueda prevenir la aparición de esta enfermedad.



Fig. 1: Nódulo inicial.



Fig. 2: Placa-Edema.



Fig. 3: Lesión ulcerosa en miembro superior.



Fig. 4: Discapacidad secundaria a Úlcera de Buruli.



Figs. 5 y 6: Resección precoz de nódulo inicial.



Fig. 7: Cura local.



Fig. 8: Injerto cutáneo sobre lesión ulcerativa.

BILIOGRAFÍA

1. ASIEDU, K.; SCHERPBIER, R.; RAVIGLIONE, M.: *Úlcera de Buruli. Infección por el Mycobacterium ulcerans*. 1ª ed. Ginebra: OMS, 2000; p.6.
2. BARKER, D.: *Mycobacterial Skin ulcers*. Brit. J. Derm. 1974; 91: 473-474.
3. GEORGE, K. M., et al.: *Mycolactone: a poliketide toxin from Mycobacterium ulcerans required for virulence*. Science, 1999; 283: 854-857.
4. JOSSE, L.; GUEDENON, A.; DARIE, H.; ANAGONOU, S.; PORTAELS, .; MEYERS, W.: *Les infections cutanées à mycobacterium ulcerans: ulcers de Buruli; Revue générale*. Med. Trop, 1995; 55: 363-373.
5. KANGA, J. M.: *Polyquimioterapia de l'úlcere de Buruli*. Report of the 7th WHO Advisory Group Meeting on Buruli Ulcer. Geneva, 2004.
6. MERRIT, R.; BENBOW, E.: *Assessing the role of aquatic invertebrates in M. ulcerans movement in aquatic habitats. Report of the 7th WHO Advisory Group Meeting on Buruli Ulcer*. Geneva, 2004.
7. PHILLIPS, R.; ETUAFUL, S.; ASIEDU, K.; AWUAH, P. C.; WANSBROUGH-JONES, M.: *Management of M. ulcerans disease. Report of the 7th WHO Advisory Group Meeting on Buruli Ulcer*. Geneva, 2004.
8. PORTAELS, F.; JOHNSON, P.; MEYERS, W.: *Ulcère de Buruli. Diagnostic de l'infection à Mycobacterium ulcerans*. 1ª ed. Ginebra: OMS, 2001; p. 4-5.

DETECCIÓN MOLECULAR DE FÁRMACO-RESISTENCIAS FRENTE AL *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

DIANA L. WILLIAMS & THOMAS P. GILLIS

RESUMEN

En este trabajo de revisión los autores describen los distintos medicamentos administrados normalmente para la lepra y los distintos métodos analíticos y tecnológicos que la Biología Molecular proporciona para la detección de resistencias del *Mycobacterium leprae* frente a los mismos. También se destaca la rapidez y fiabilidad de los resultados obtenidos por estos métodos frente al sistema hasta hace poco más utilizado de inoculación en almohadilla plantar de ratón.

INTRODUCCIÓN

El tratar las enfermedades infecciosas mediante combinación de antibióticos constituye un método efectivo para limitar la aparición y diseminación de patógenos nuevos o resistentes. La poli-quimioterapia (PQT) empleada para tratar la lepra está basada en este principio y parece ser efectiva tanto en la prevención de resistencias como en la reducción de la prevalencia a nivel mundial (1-3) en contraste, la PQT no ha conseguido reducir la incidencia de la enfermedad (4). La evaluación de la PQT como estrategia para el control de la lepra requiere un exhaustivo análisis de los fracasos farmacológicos incluyendo una evaluación de la susceptibilidad. El actual "método de referencia" para evaluar la susceptibilidad farmacológica es la técnica de inocular en almohadilla plantar de ratón, muy lenta y laboriosa que sólo está disponible en algunos laboratorios del mundo y requiere hasta un año de espera en algunos casos para poder obtener resultados. Al mismo tiempo, los análisis de sensibilidad farmacológica no son procesos rutina-

Correspondencia a: D. L. Williams, Molecular Biology Research department, Laboratory Research Branch, Division of the National Hansen's Disease Programs at Louisiana State University, School of Veterinary Medicine, Room 3517W, Skip Bertman Drive, Baton Rouge, LA 70803, USA (Tel: +1-225-5789839, Fax: +1-225-5789856; e-mail: dwill21@lsu.edu)

Este trabajo es una reproducción de Leprosy Review, Vol. 75, núm. 2, junio de 2004, págs. 118-130.

rios en la mayoría de programas de control de la lepra, constituyendo un factor limitante para nuestros conocimientos sobre la resistencia farmacológica a los medicamentos del *M. leprae*.

Durante estos últimos años se han desarrollado numerosas técnicas para detectar resistencias farmacológicas frente al *M. leprae* basadas en análisis de DNA (5-9).

Aunque están basadas en modernas aplicaciones de Biología Molecular, se pueden implementar en los laboratorios de referencia de muchos países endémicos. La información obtenida con estas técnicas serviría para elaborar una estrategia de salud pública para el control y limitación de la diseminación de *M. leprae* resistente. En esta revisión se describen los medicamentos administrados en el tratamiento de la lepra. Los mecanismos de resistencia que presentan *M. leprae* y las técnicas mediante DNA, utilizadas para detectar dichas resistencias.

FÁRMACOS PARA TRATAR LA LEPRAY MECANISMOS DE RESISTENCIA

La dapsona fue introducida durante la década de los cincuenta como tratamiento farmacológico estándar para tratar la lepra tanto paucibacilar como multibacilar (10). La dapsona se administraba diariamente y de por vida, por su moderado y lento efecto bacterioestático sobre *M. leprae*. Hubo en algunas áreas mucho incumplimiento terapéutico con este tratamiento a largo plazo con dapsona, y como consecuencia muchos fracasos terapéuticos y la consiguiente aparición de cepas de *M. leprae* dapsona resistentes durante la década de los setenta (11,12). Esto constituyó un serio problema para los programas de control de la lepra, ya que algunas áreas presentaban hasta un 40% de resistencia. A mitad de la década ya era evidente que la mono-terapia con dapsona había fracasado. Durante estos años ya se habían efectuado ensayos con otros medicamentos como la rifampicina y clofazimina para el tratamiento de la lepra (13,14). Aunque la rifampicina demostró poseer gran capacidad bactericida, su uso solo o en combinación con dapsona conllevó un rápido desarrollo de organismos rifampicina-resistentes (15). Además, la clofazimina sólo presenta acción bactericida débil sobre *M. leprae* con lo cual no está indicada como monoterapia para la lepra (13,16,17).

Para vencer la amenaza de la *M. leprae* dapsona resistente y mejorar la eficacia terapéutica, la Organización Mundial de la Salud recomendó administrar poliquimioterapia con una dosis diaria de 100 mg de dapsona, 50 mg de clofazimina y una dosis mensual de 600 mg de rifampicina y 300 mg de clofazimina durante 2 años para la lepra multibacilar (baciloscopias con $IB \geq 2+$) y 100 mg de dapsona diaria y 600 mg de rifampicina durante 6 meses para lepra paucibacilar (baciloscopias con $IB \leq 2+$). Estas combinaciones se incorporaron en blister packs (envases alveolados) y podían almacenarse a temperatura ambiente. Esto permitió administrar tratamiento de varios meses para zonas rurales y aisladas mejorando notablemente los índices de cumplimiento terapéutico. Con la idea de mejorar todavía más el grado de adherencia terapéutica, algunos recomiendan que el tratamiento para lepra multibacilar se reduzca a 12 meses (18).

Esta PQT ha resultado ser muy útil y práctica para el tratamiento de la lepra tanto multibacilar como paucibacilar y la prevalencia de la enfermedad ha disminuido drásticamente en todo el mundo (4,19). Recientemente, se han incorporado al arsenal terapéutico el ofloxacino y la minociclina (20-23). Se ha recomendado la administración de una dosis única denominada ROM consistente en: 600 mg de rifampicina, 400 mg de ofloxacino y 100 mg de minociclina para el tratamiento de lepra paucibacilar de lesión única (24, 25). Sin embargo, todavía se detectan resistencias. Un informe reciente demostró que hasta el 19% de 265 cepas de *M. leprae* obtenido de biopsias eran resistentes a distintas concentraciones de dapsona, rifampicina o clofazimina y 6,23% resultaron resistentes a más de un medicamento, empleando la técnica de inoculación en almohadilla plantar (26). Además, ya se han identificado algunas cepas *M. leprae* multi-resistentes.

DAPSONA

La dapsona (4,4-diaminodifenil sulfona) es una sulfona sintética, relacionada estructural y funcionalmente con las sulfonamidas y tiene como diana la dihidropteroato sintasa (DHPS), enzima clave en la ruta biosintética del folato bacteriano (30, 31) y también en algunos eucariotes (32). La dapsona inhibe la biosíntesis del ácido fólico por inhibición competitiva del ácido p-aminobenzoico (PABA) (30, 31). Las mutaciones específicas, en el punto de unión, altamente conservado del PABA del DHPS de *E. coli*, codificado por folP, dio como resultado resistencia a la dapsona (33). También actúa sobre la ruta biosintética del folato del *M. leprae* (34). Del proyecto de secuenciación del genoma del *M. leprae* se dispone de nuevas evidencias que indican que *M. leprae* presenta 2 homólogos folP (folP1 y folP2) (33). El folP1 parece ser parte de un operon que contiene 3 genes más comprometidos en la biosíntesis del folato y similares a los de *M. tuberculosis*. A través de estudios de tipo indirecto con *M. smegmatis*, se ha establecido la relación entre la resistencia a la dapsona y el DHPS del *M. leprae* (36). Las mutaciones sin sentido entre los codones 53 y 55 de las regiones que determinan alta resistencia a la dapsona (SRDR) en *M. leprae* (27, 36-38) (Tabla 1) del folP1 desarrollan una elevada resistencia de la dapsona al *M. leprae*.

RIFAMPICINA

La rifampicina 3-[[[4-metil-1-piperacínil)-imino]-metil] rifamicina es el compuesto bactericida clave en todas las pautas terapéuticas frente a la lepra. Una dosis única de 1.200 mg puede reducir la cantidad de organismos viables cutáneos del paciente hasta límites no detectables en pocos días de tratamiento (14). La diana de la rifampicina en las micobacterias y *E. coli* es la sub-unidad (β) de la RNA polimerasa codificada por *rpoB* (5, 7, 39-41). La comparación de las estructuras primarias de las proteínas de la sub-unidad β de varias bacterias con *M. leprae* revelan que *M. leprae* comparte seis regiones funcionales muy conservadas comunes para esta enzima (5, 40).

Plasimine

Mupirocina 2%

15 g / 30 g

Antibiótico tópico para el tratamiento de las infecciones bacterianas cutáneas

Amplio espectro

Superior a tratamientos orales

No resistencias cruzadas

Composición: Pomada 2%. Cada gramo contiene: Mupirocina (D.C.I.) 20 mg. Excipientes: Polietilenglicoles c.s.p. 1 g.

Propiedades: Mupirocina, principio activo de PLASIMINE Pomada, es un antibiótico de amplio espectro obtenido por fermentación a partir de *Pseudomonas fluorescens* cuya estructura química y mecanismo de acción no están relacionados con los de otros antibacterianos. Inhibe *in vivo* la síntesis bacteriana de proteínas mediante ligazón específica y reversible a la isoleucil-tRNA sintetasa bacteriana. Este mecanismo de acción y su estructura, probablemente, favorecen la ausencia de resistencias cruzadas con otros antibióticos. Mupirocina, a concentraciones inhibitorias mínimas (CIM), presenta acción bacteriostática, sin embargo, a concentraciones mayores (alcanzables con la administración tópica) es bactericida. Debe utilizarse exclusivamente por vía tópica. Aunque los estudios realizados revelan una buena penetración en el estrato córneo de la piel, la absorción sistémica del antibiótico tras su administración tópica es muy escasa. Mupirocina pomada es soluble en agua y no mancha la piel ni la ropa.

Indicaciones: PLASIMINE Pomada (mupirocina) está indicada en el tratamiento tópico de infecciones cutáneas bacterianas primarias: impétigo, foliculitis y furunculosis.

Actividad antibacteriana: Mupirocina es activa *in vitro* frente a los microorganismos responsables de la mayoría de las infecciones cutáneas. Su acción es especialmente potente frente a grampositivos pero las altas concentraciones alcanzadas en piel tras su administración tópica permiten incluir también gramnegativos en su espectro. Entre los microorganismos sensibles se incluyen: Aerobios grampositivos: *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas y cepas metilicil resistentes), *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*. Aerobios gramnegativos: *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pasteurella multocida*.

Posología y forma de administración: Adultos y niños: Debe aplicarse una pequeña cantidad de pomada sobre la zona afectada hasta 3 veces al día durante 5-10 días, según sea la respuesta terapéutica. En caso necesario puede cubrirse la zona tratada con un vendaje oclusivo o de gasa. Los pacientes que no manifiestan una respuesta clínica en el plazo de 3 a 5 días de tratamiento, deberán ser reevaluados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a mupirocina o a otras pomadas que contengan polietilenglicol.

Precauciones: PLASIMINE Pomada contiene polietilenglicol, que se absorbe a través de heridas o piel alterada y se excreta por el riñón. Por este motivo, PLASIMINE Pomada debe utilizarse con precaución en pacientes con evidencia de insuficiencia renal moderada o severa. No debe utilizarse para administración intranasal ni oftálmica. Como ocurre en otras formulaciones tópicas, debe evitarse el contacto directo de la pomada con los ojos. No mezclar PLASIMINE Pomada con otras pomadas para uso tópico. Embarazo y lactancia: La administración de mupirocina a dosis elevadas en estudios de experimentación animal no ha mostrado efectos teratógenos. Sin embargo, no existe suficiente evidencia de seguridad para recomendar su uso durante la gestación y la lactancia.

Efectos secundarios: En los ensayos clínicos realizados se han descrito algunos efectos adversos menores, localizados en el área de aplicación, como escozor, quemazón, eritema, prurito y sequedad de la piel.

Intoxicación y su tratamiento: No se han descrito cuadros de intoxicación.

Presentaciones, PVP y conservación: Tubo de 15 g de pomada PVP IVA 4 % M.R. 859,- ptas. Tubo de 30 g de pomada PVP IVA 4 % M.R. 1.700,- ptas. *Licencia-Beecham. Conservar a temperatura ambiente (inferior a 25 °C). La pomada restante al final del tratamiento debe desecharse.



en el fondo
marca la diferencia

**DECLARADO
POR LA OMS**

Medicamento
Esencial

ISDIN
25
AÑOS línea G

Tabla 1. Mutaciones asociadas con fármaco resistencias frente a *Mycobacterium leprae* en genes diana.

Fármaco/ gen diana	Sensibilidad Farmacológica ^a	Mutación	N.º cepa (%) ^b	Ref.	
Rifampicina/ <i>rpoB</i>	R	Gly401Ser; His420Asp	1 (2)	29	
	R	Gln407Val	1 (2)	29	
	R	Phe408/Met409; LysPhe insert	1 (2)	5	
	NC	Asp410Asn	1 (2)	27	
	NC	Asp410Asn; Leu427Pro	1 (2)	27	
	R	Ser416Cys	1 (2)	8	
	R	His420Asp	1 (2)	6	
	R	His420Tyr	11 (20)	27	
	R	Ser425Leu	33 (60)	5, 7, 9, 27-29	
	R	Ser425Met	1 (2)	5	
	R	Ser425Met; Leu427Val	1 (2)	29	
	R	er425Phe	1 (2)	5	
	NC	Ser425Trp	1(2)	27	
	Dapsona/folP1	R	Thr53Ala	12 (40)	27, 37, 38
		NC	Thr53Ala; Pro55Leu		1 (3)
27					
R		Thr53Arg	2 (7)	37	
R		Thr53Ile	4 (13)	27, 36	
R		Pro55Arg	3 (10)	36, 37	
R		Pro55Leu	8 (27)	27, 37, 38	
Ofloxacino/ <i>gyrA</i>	NC	Gly89Cys	1 (14)	27	
	R	Ala91Val	6 (86)	27, 28	

^aR = fenotipo resistente, evaluado por técnica de almohadilla plantar en ratón o radioespirometría (Buddemeyer). NC = no confirmado por ninguna de las dos técnicas.

^bPorcentaje (aproximado al número entero) para cada cepa de cada grupo fármaco resistente que contiene mutación específica.

La resistencia micobacteriana a la rifampicina se correlaciona con cambios en la estructura de la sub-unidad β de la RNA polimerasa DNA dependiente debido a mutaciones sin sentido entre los codones de una región altamente conservada del gen *rpoB*, denominada región determinante de la resistencia a la rifampicina (RRDR) (7, 39, 41, 42). La resistencia del *M. leprae* a la rifampicina también se relaciona con mutaciones sin sentido entre la RRDR de *rpoB*. Las sustituciones

en el codón Ser425 son las mutaciones más frecuentes asociadas al desarrollo del fenotipo rifampicina resistente en *M. leprae* (Tabla 1).

CLOFAZIMINA

La clofazimina [3-p-cloroanilino)-10-(p-clorofenil)-2,10-dihidro-2(isopropilamino) fenacina] es una iminofenacina sustituida con actividad anti-micobacteriana, con un mecanismo de acción no aclarado totalmente (1, 13, 16, 21). Las propiedades más importantes de la clofazimina con respecto a la actividad frente a la lepra son la capacidad de conseguir niveles intracelulares elevados en células mononucleares fagocíticas, actividad anti-inflamatoria, baja incidencia de resistencia y una eliminación lenta (43). Es muy lipofílica y se une preferentemente al DNA micobacteriano (1). La unión del principio activo al DNA tiene lugar preferentemente en secuencias de bases que contienen guanina, lo cual explicaría su preferencia por los genomas GC-abundantes de las micobacterias comparadas con el DNA humano.

Se ha descubierto recientemente que los lipofosfolípidos median la actividad de la clofazimina en algunas bacterias gram-positivas (44); sin embargo no queda claro si este mecanismo es operativo en *M. leprae*. Como parece probable que la clofazimina puede ejercer su acción a través de distintos mecanismos se comprende porque hay pocos casos de lepra clofazimina resistentes (19, 26, 45, 46).

MINOCICLINA

La minociclina (7-dimetilamino-6-dimetil-6-deoxitetraciclina) es el único miembro del grupo de las tetraciclinas que presenta actividad significativa frente a *M. leprae* probablemente por su lipofilia que incrementa la penetración por la pared celular (1, 22, 23). La minociclina es bactericida para el *M. leprae* y su capacidad es aditiva al combinarse con dapsona y rifampicina (22, 23). Su mecanismo de acción frente al *M. leprae* es desconocido, pero se cree similar al de otras tetraciclinas que inhiben la síntesis proteica. Las tetraciclinas se unen reversiblemente a la sub-unidad ribosómica 30S, bloqueando la unión del aminoacil transfer RNA al RNA mensajero del complejo ribosómico (47). La resistencia a las tetraciclinas se puede producir por tres mecanismos: 1) eflujo de energía dependiente de la tetraciclina por una proteína de membrana. 2) protección ribosómica mediante una proteína soluble; o 3) inactivación enzimática de la tetraciclina. El mecanismo molecular de la resistencia a la minociclina no ha sido aclarado para el *M. leprae* porque su incorporación al arsenal terapéutico para tratar la lepra paucibacilar de lesión única ha sido muy reciente y todavía no se han identificado cepas resistentes.

OFLOXACINO

El ofloxacino (4-fluoroquinolona) es una carboxiquinolona fluorada que presenta acción moderada frente al *M. leprae* (1, 20-22). El mecanismo de acción del ofloxacino sobre el *M. leprae* es desconocido, pero en otras bacterias inhibe la replicación del DNA al inhibir la DNA girasa, una topoisomerasa de tipo II (48, 49). La DNA girasa de las bacterias es un tetrámero que contiene dos sub-unidades A (GyrA) y dos sub-unidades B (GyrB) codificados por *gyrA* y *gyrB*, respectivamente. La GyrA del *M. leprae*, al contrario que en *M. tuberculosis* o *M. smegmatis*, está producido por un corte y empalme proteico por la escisión de un intein, codificado por una secuencia de inserción de 1260 pb, hallada en *gyrA* (50). Las mutaciones en una región muy conservada de *gyrA*, la región determinante de la resistencia a la quinolona (QRDR) están asociados al desarrollo de la resistencia a la quinolona en la mayoría de cepas de micobacterias (49, 51). La QRDR de la *gyrA* del *M. leprae* es muy homóloga con la del *M. tuberculosis* y mutaciones sin sentido entre esta región se han hallado en cepas ofloxacino-resistentes de *M. leprae* (27, 28) (Tabla 1).

Desarrollo de resistencias en *M. leprae*

La falta de pruebas y evidencias directas de los mecanismos de resistencia en *M. leprae* hace que nuestros conocimientos actuales estén basados en trabajos efectuados en *M. tuberculosis*, en otras bacterias y en los estudios muy limitados con genes de *M. leprae* en huéspedes indirectos. De los resultados de estos estudios se puede entresacar: 1) la resistencia farmacológica en *M. leprae* es consecuencia de las mutaciones cromosómicas en los genes que codifican para los puntos de ataque en los principios activos. 2) estas mutaciones se presentan espontáneamente como consecuencia de errores en la replicación DNA y 3) estos mutantes están todavía más incrementados en la población por una terapia farmacológica inapropiada o inadecuada.

Como el *M. leprae* no se cultiva *in vitro*, la frecuencia de aparición de mutantes resistentes en la población se relaciona con los resultados obtenidos en estudios con *M. tuberculosis*. Por ejemplo, la frecuencia de mutantes dapsona resistentes en una población de *M. leprae* se estima en 10^{-6} y la frecuencia para la resistencia a la rifampicina u ofloxacino se estima en 10^{-7} a 10^{-8} (41). No se conocen los índices de resistencia frente a la clofazimina, pero aparentemente es mínimo. Como los pacientes multibacilares sin tratar pueden albergar elevadas cantidades de bacterias ($>10^{11}$ *M. leprae*), es posible que un paciente presente hasta 10^5 organismos dapsona-resistentes y miles de organismos rifampicina u ofloxacino resistentes. Una terapia farmacológica inadecuada (pauta incorrecta o pobre adherencia), incrementaría las poblaciones de *M. leprae* resistentes, diseminando así, uno o más fenotipos resistentes. Se han hallado cepas resistentes de *M. leprae* en muchas partes del mundo (19, 26-28, 52, 53).

Detección de la resistencia farmacológica en lepra

La técnica de susceptibilidad anti-microbiana farmacológica para *M. leprae* de muestras clínicas depende de su capacidad de cultivar *M. leprae* en las almohadillas plantares del ratón, según el método descrito por Shepard (54). Este método necesita disponer de una cantidad mínima de organismos viables del paciente para poder inocular en las almohadillas plantares de 20-40 ratones (dependiendo de la cantidad de medicamento a analizar) inoculando en cada almohadilla plantar 5×10^3 organismos. Los resultados se obtienen entre 6 meses y 1 año. Debido a la necesidad de grandes cantidades de bacilos, sólo podrían analizarse muestras de pacientes con elevada carga bacteriana. El primer test para cribaje de nuevos medicamentos para tratar la lepra se basaría en técnicas radioespirométricas (BACTEC o Buddemeyer) empleándose para identificar nuevos medicamentos (55). Mientras que resultan útiles para estudios sobre nuevos medicamentos su eficacia para determinar la sensibilidad bacteriana queda muy limitada por la necesidad de disponer de gran cantidad de organismos viables ($\geq 10^7$).

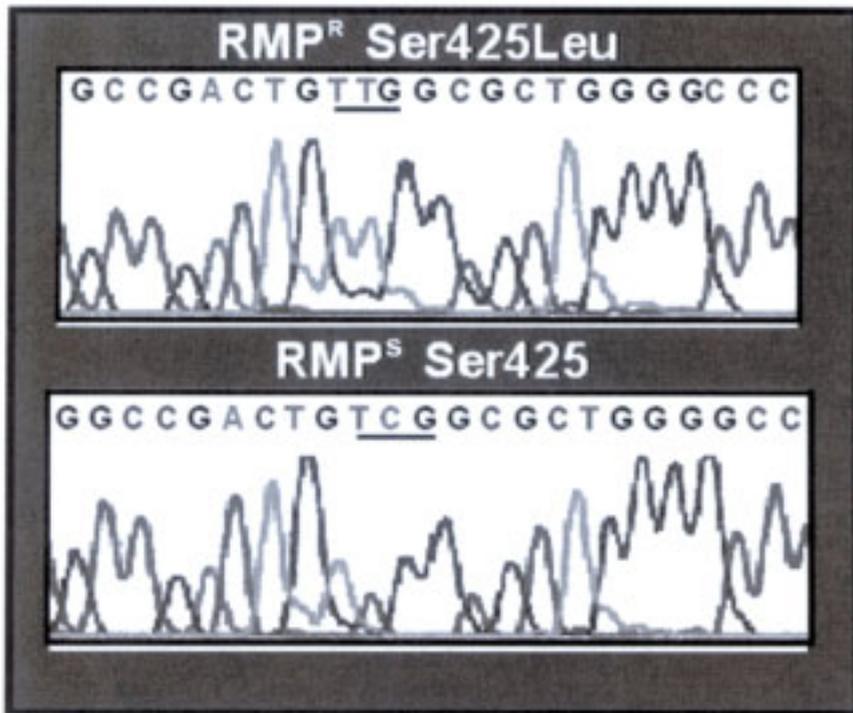


Figura 1. Detección de resistencias a la rifampicina en *Mycobacterium leprae* utilizando PCR secuencia DNA directa. El panel inferior revela la secuencia *rpoB* RRDR DNA parcial de *M. leprae* rifampicina-susceptible (RMPs); el diagrama superior revela la secuencia *rpoB* RRDR parcial de DNA de *M. leprae* Ser425Leu (TCG-TTG) rifampicina-resistente (RMPR).

En vista de los informes obtenidos en distintas partes del mundo, los ensayos de tipo molecular para identificar resistencias simplificarían el procedimiento y constituirían un medio para controlar globalmente las resistencias. Se han desarrollado varios protocolos basados en la identificación genotípica de mutantes resistentes para reducir la cantidad de organismos requeridos y el tiempo necesario. Estas técnicas se basan en la amplificación de fragmentos específicos de DNA de muestras biológicas sin purificar (p. ej. muestras de biopsias cutáneas de pacientes de lepra) empleando la amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y detección de mutaciones asociadas con la resistencia farmacológica en estos fragmentos.

La PCR es una técnica enzimática que permite obtener grandes cantidades de DNA de secuencia y longitud definida a partir de pequeñas cantidades de DNA contenido en muestras biológicas sin purificar. Esta técnica mimetiza la replicación natural del DNA cromosómico con un equipamiento técnico sencillo. La PCR ha desarrollado nuevos planteamientos para detectar e identificar *M. leprae* (56, 57) y unido a los análisis de detección de mutantes, proporcionan la capacidad para obtener rápidamente resultados obtenidos directamente del paciente. Se han desarrollado técnicas PCR para la identificación de mutaciones en muestras clínicas, entre las que se incluyen: secuenciación directa DNA por PCR, polimorfismos de conformación de hebra sencilla (PCR-SSCP), PCR-análisis heteroduplex (PCR-HDA), y PCR-análisis por hibridación reversa en fase sólida.

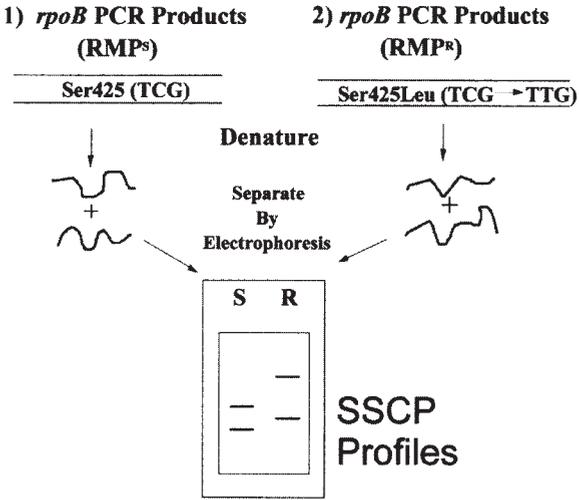
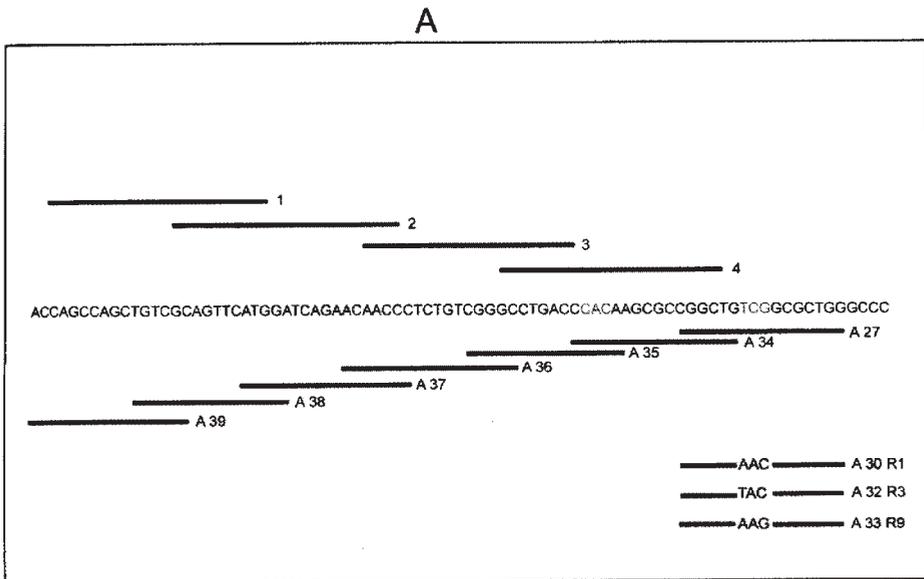


Figura 2. Detección de la resistencia a la rifampicina en *M. leprae* usando PCR de polimorfismos de conformación de hebra sencilla (PCR-SSCP). El S corresponde al patrón SSCP del fragmento de DNA *rpoB* RRDR desnaturalizado.

SECUENCIACIÓN DNA DIRECTA

La secuenciación DNA directa para evaluar las resistencias farmacológicas es la técnica más directa de todos los protocolos de detección de mutaciones en ácido nucleico porque detecta los cambios nucleotídicos en el gen diana en el que se encuentran las mutaciones asociadas con la resistencia antibiótica. Además, se puede diseñar la técnica para que sea especie-específica, proporcionando pruebas evidentes de la presencia de un patógeno particular en la muestra analizada. Se ha utilizado esta técnica para identificar mutantes *M. leprae* resistentes a la rifampicina, dapsona y ofloxacino (5, 7, 9, 27, 28, 36-38) (Tabla 1). Estas técnicas se fundamentan en la amplificación por PCR del fragmento de DNA apropiado directamente de las muestras clínicas con primers oligonucleótido específico para las zonas RRDR, SRDR o QRDR del *M. leprae*. La secuencia DNA de estos amplificados PCR se obtiene de forma automatizada o manual secuenciando dideoxi-DNA con los primers adyacentes. Entonces, la secuencia DNA resultante se examina para la presencia de mutaciones previamente asociado con la resistencia al *M. leprae*. En la Figura 1, se observan los resultados obtenidos con esta técnica para mutantes sensibles y resistentes del *M. leprae*. La mutación detectada (TCG?TTG) resultó de la sustitución del aminoácido leucina por una serina en el codón 425 de la sub-unidad-β de la RNA polimerasa. Esta es la mutación más frecuente asociada con la resistencia a la rifampicina en *M. leprae* (Tabla 1). La secuenciación directa DNA por PCR se puede llevar a cabo en un laboratorio diagnóstico bien equipado tecnológicamente tanto con sistemas de secuenciación DNA manuales o automatizados y requiere, aproximadamente, entre 1-2 días para obtener resultados de las muestras clínicas.



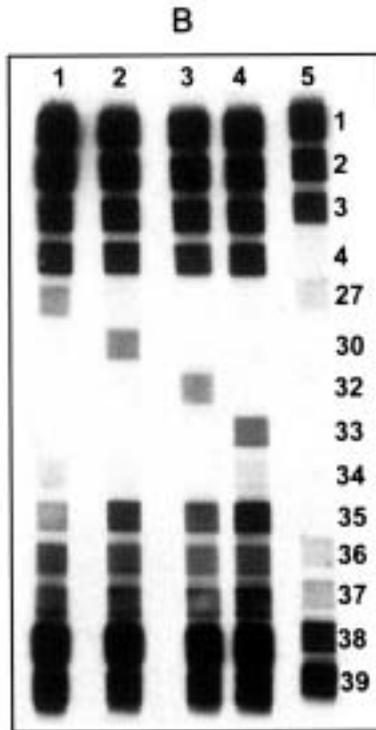


Figura 3. Técnica PCR en fase sólida hibridación reversa de *M. leprae* rifampicina resistente.

A. Mapa de las sondas de hibridación y de la 83 pb RRDR rpoB *M. leprae*. Las sondas de captación que se unen a la secuencia rpoB nativa están marcados 1-4, A27 y A34-39. Las sondas de captación que se unen a mutaciones específicas en esta región están marcados A30R1 que detecta la mutación TTG (Ser425Leu), A32R3 que detecta ATG (Ser425Met) y A33R9 que detecta TTC (Ser425Phe), asociadas con el desarrollo de la resistencia a la rifampicina en *M. leprae*.

B. Detección de mutaciones asociadas con una resistencia a la rifampicina en *M. leprae* usando análisis de hibridación reversa PCR en fase sólida: carrera 1, perfil hibridación originado con una *M. leprae* rifampicina susceptible conteniendo RRDR rpoB natural; carreras 2, 3 y 4, perfiles de hibridación originados del patrón de plasmados conteniendo RRDR de *M. leprae* con mutación TTG, ATG o TTC, respectivamente, en el codón Ser425; carrera 5; perfil hibridación de una cepa rifampicina resistente de *M. leprae* conteniendo RRDR con una mutación GAC en el codón 420; con resultados de sustitución de un ácido aspártico por un residuo de histidina. La figura es reproducida con permiso de Nadine Honore.

PCR-SSCP

Honore *et al.* han desarrollado una técnica PCR-SSCP para detectar *M. leprae* rifampicina-resistente de muestras clínicas humanas (5, 6). Para conseguirlo, se amplifica la diana RRDR mediante PCR. Estos amplificados PCR de doble hebra se disocian mediante calor y se separan por electroforesis desnaturalizante en gel con un control estricto de la temperatura (Figura 2). A continuación se tiñen los geles para observar la movilidad de los fragmentos DNA, denominados perfiles SSCP. En la Figura 2 se puede observar un esquema de los perfiles SSCP obtenidos con mutantes de *M. leprae* rifampicina-resistentes y susceptibles. Las hebras DNA de un organismo rifampicina-susceptible (S) migran a una velocidad proporcional a su peso molecular y conformación y proporcionan perfiles SSCP reproducibles (Figura 2, carrera 1). Las hebras de un organismo rifampicina-resistente (R) conteniendo la mutación Ser425-Leu (TCGTTG) presentan un perfil de movilidad particular, que refleja el cambio en la composición nucleotídica (Figura 2, carrera 2). Los fragmentos de DNA obtenidos con SSCP son muy reproducibles y proporcionan perfiles únicos frente a mutaciones específicas.

ANÁLISIS POR HIBRIDACIÓN REVERSA –PCR EN FASE SOLIDA

Esta técnica es similar a la tira-reactiva tipo sonda (LiPA) utilizada para la detección de resistencia a la rifampicina en *M. tuberculosis* (58). Un PCR inicial con una sonda biotinilada y otra sin marcar amplifica un fragmento, 83 pb, biotinilado de RRDR *M. leprae* (Figura 3A). El amplificado PCR a continuación se hibrida con unas sondas DNA de captura que han sido inmovilizadas en puntos específicos de una membrana Byodine C. Estas sondas inmovilizadas son pequeños fragmentos de DNA que son homólogos con los segmentos de un RRDR del *rpoB* de una cepa rifampicina-susceptible de *M. leprae* (1-4 y A27, A34-A39) o cepas mutantes específicas (A30R1, A32R3, A33R9 (Figura 3A)). La restricción de la reacción de hibridación es tal que el amplificado PCR sólo se unirá a sondas con un 100% de homología en la secuencia. Los híbridos resultantes se detectan con quimioluminiscencia mediante un conjugado de estreptavidina peroxidasa (8). El genotipo del organismo es determinado por las sondas que producen señal de hibridación. La figura 3B, carrera 1 representa una cepa rifampicina-susceptible, ya que todas las líneas conteniendo la secuencia DNA de la cepa natural (1-4, 27A, 34A-39A) produce señales de hibridación positiva. Los perfiles de hibridación observados en las carreras 2, 3 y 4 se producen de mutaciones plásmidicas que codifican el RRDR del *M. leprae* con una mutación TTG, ATG o TTC en el codón Ser425. La carrera 5 presenta ese resultado cuando una cepa rifampicina-resistente de *M. leprae* presenta la mutación His420Asp como resultado de una mutación de sentido equivocado GAC.

ANÁLISIS DE PCR-HETERODÚPLEX

La detección mediante PCR-heterodúplex de resistencias en bacterias se utilizó para detectar la presencia de *M. tuberculosis* resistente en muestras de esputo, mediante un generador heterodúplex universal (UHG) (59). Se ha utilizado

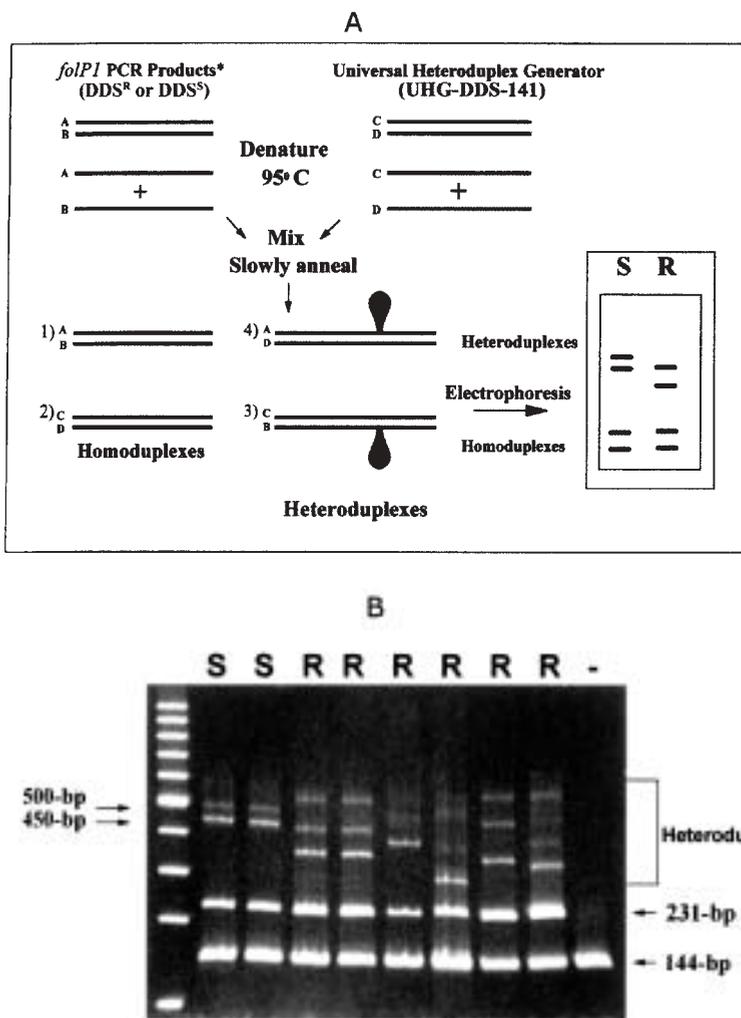


Figura 4. Detección de resistencia a la dapsona en *Mycobacterium leprae* mediante técnica de PCR-heterodúplex (PCR-UHG) A Esquema del protocolo PCR-UHG. B Gel PAGE teñido con 6% tris borato EDTA con módulos heterodúplex de cepas *M. leprae* dapsona-resistente (R) y dapsona-susceptible (S); el (-) contiene UHG-DDS-141 y un volumen equilibrado de tiempo control PCR en la reacción heterodúplex. Fragmentos de 231 pb y 144 pb representan los homodúplex.

un planteamiento similar para desarrollar una técnica PCR-UHG para detectar la presencia de *M. leprae* dapsona-resistente de muestras de biopsias de pacientes lepromatosos (37) (Figura 4). Se requiere la amplificación PCR del SRDR del folP1 y la combinación de estos amplificados con un generador heterodúplex universal (UHG-DDS-141). La UHG-DDS-141 es un fragmento DNA SRDR de 141 pb que contiene varios emparejamientos incorrectos en los pares de bases del folP1 que flanquean los codones 53 y 55 (mutaciones específicas que tiene lugar entre estos codones asociados a la resistencia a la dapsona).

Cuando el UHG-DDS-141 se desnaturaliza mediante calor e híbrida lentamente con SRDR PCR desnaturalizado de *M. leprae*, el heterodúplex resultante forma estructuras únicas, que al analizarlas por electroforesis, mejoran la detección de mutantes obtenida con heterodúplex estándar. La detección de mutantes se incrementa porque quedan zonas de nucleótidos sin aparejar (burbujas) en los nuevos dúplex que afecta la movilidad de los fragmentos DNA resultantes (Figura 4A). Por tanto, cuando se separa mediante electroforesis en gel sobre minigeles de poliacrilamida, los heterodúplex se tiñen con bromuro de etidio, se observan perfiles únicos de heterodúplex para genotipos susceptibles y resistentes (Figura 4B). La PCR-UHG requiere al menos 6 horas, con 6% minigeles de EDTA-Tris-borato y un sistema de detección no-radioactivo.

PERSPECTIVAS DEL USO DE TÉCNICAS DE SENSIBILIDAD FARMACOLÓGICAS EN LEPROA

La metodología para la evaluación de la susceptibilidad antibiótica en la lepra no ha mejorado en estos últimos 30 años. Mientras que el ensayo en almohadilla plantar de ratón para la sensibilidad de principios activos requiere poca tecnología, el intervalo de tiempo necesario para obtener resultados es inaceptable. Por el contrario, los ensayos moleculares están diseñados para proporcionar resultados en unos pocos días, con la tecnología estándar disponible en la mayoría de laboratorios microbiológicos. Las técnicas basadas en DNA pueden detectar mutaciones en el genoma del *M. leprae* directamente de las muestras clínicas sin necesidad de inocular ratones. Pero no todas las mutaciones que dan como resultado resistencia han sido identificados, ni se han validado todas las mutaciones encontradas, quedando el planteamiento molecular sin completar. Las principales limitaciones para comprender las resistencias es la incapacidad de cultivar el bacilo sobre medio sintético y efectuar estudios genéticos que validen la relación entre mutación y su asociación con resistencias. Así, hay que ampliar nuestros conocimientos actuales sobre los mecanismos de resistencia en *M. leprae* y de paso ir validando técnicas moleculares basadas en genes diana. En esta revisión hemos descrito los aspectos moleculares del modo de acción y del mecanismo de resistencia, de los principales fármacos empleados para tratar la lepra. Se intenta explicar cómo se pueden diseñar técnicas moleculares para la rápida detección de sensibilidad o resistencia al *M. leprae*. Actualmente, los informes sobre casos de recidivas clásicas por resistencia son mínimos. Esto quizás refleje la realidad, o

posiblemente sea resultado de que no exista programa de seguimiento post-PQT para evaluar las recidivas. El establecer controles regulares o globales de control de las recidivas en lepra constituye una importante meta que ayudaría a determinar la dinámica de la resistencia en la lepra. A medida que se implementan nuevas técnicas para detectar *M. leprae* resistente, se podrán evaluar los potenciales riesgos de la actual estrategia de eliminación de la lepra basados en la PQT. Por último, lo conseguido hasta hoy día para detectar organismos resistentes a rifampicina, dapsona y ofloxacino proporcionan una esperanza para desarrollar ensayos moleculares para otros fármacos utilizados para tratar la lepra.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer al Sr. Gregory McCormick la aportación de las fotografías a este artículo.

REFERENCIAS

1. Ji, B.: *Treatment of leprosy*. In: Gangadhram, P. R.; Jenkins, P. A. (eds) *Mycobacteria: Vol. II Chemoterapy*. Chapman & Hall Medical Microbiology Series, International Thomson Publishing Co., New York, 1998, pp. 398-424.
2. WHO Study Group. *Chemoterapy of leprosy for control programmes*. WHO Technical Report Series 675, 1982.
3. WHO Expert Committee on Leprosy. *Seventh report*. WHO Technical Report Series 874, 1998.
4. WHO Leprosy *Global Situation*. *Weekly Epidemiol Rec*, 2002; 77: 1-8.
5. HONORE, N.; COLE, S. T.: *Molecular basis of rifampin resistance in Mycobacterium leprae*. *Antimicrob. Agents Chemoter*, 1993; 37: 414-418.
6. HONORE, N.; PERANI, E.; TELENTI, A., ET AL.: *A simple and rapid technique for the detection of rifampin resistance in Mycobacterium leprae*. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis*, 1993; 61: 600-604.
7. WILLIAMS, D. L.; WAGUESPACK, C.; EISENACH, K., ET AL.: *Characterization of rifampin resistance in pathogenic mycobacteria*. *Antimicrob Agents Chemoter*, 1994; 38: 2380-2386.
8. HONORE, N.; ROCHE, P.; GROSSET, J.; COLE, S. T.: *A method for rapid detection of rifampin resistan isolates of Mycobacterium leprae*. *Lepr. Rev.*, 2001; 72: 441-448.
9. MATSUOKA, M.; KASHIWABARA, Y.; NAMISATO, M. A.: *A Mycobacterium leprae isolate resistant to dapsona, rifampin, ofloxacin and sparfloxacin*. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, 2000; 68: 452-455.
10. LOWE J.: *Treatment of leprosy with diamino-diphenyl sulfone by mouth*. *Lancet*, 1950; 1: 145-150.
11. WHO Expert Committee on Leprosy. *Fifth report*. WHO Technical Report Series 6, 1977.
12. SHERPARD, C. C.; RESS, R. J.; LEVY, L., ET AL.: *Susceptibility of strains of Mycobacterium leprae isolated prior to 1977 from patients with previously untreated lepromatous leprosy*. *Int. J. Lepr.*, 1986; 54: 11-15.

13. BROWNE, S. G.; HOGERZEIL, L. M.: *B663 in the treatment of leprosy*. Preliminary report of a pilot trial. *Lepr. Rev.*, 1962; 33: 6-10.
14. LEVY, L.; SHEPARD, C. C.; FASAL, P.: *The bactericidal effect of rifampicin on M. leprae in man: a) single doses of 600,900 and 1200 mg: and b) daily doses of 300 mg*. *Int. J. Lepr.*, 1976; 44: 183-187.
15. GROSSET, J. H.; GUELPA-LAURAS, C. C.; BOBIN, P., et al.: *Study of 39 documented relapses of multibacillary leprosy after treatment with rifampicin*. *Int. J. Lepr.*, 1989; 57: 607-614.
16. JAMET, P.; TRAORE, I.; HUSSER, J.; JI, B.: *Short-term trial of clofazimine in previously untreated lepromatous leprosy*. *Int. J. Lepr.*, 1992; 60: 542-548.
17. JI B.: *Drug resistance in leprosy*. A review. *Lepr Rev*, 1985; 56: 262-278.
18. <http://www.who.int/lep/mdtfq/Effectiveness/Effective.htm>.
19. DE CARSLADE, G. Y.; WALLARCH, D.; SPINDLER, E., et al.: *Daily multidrug therapy for leprosy: results of a fourteen-year experience*. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, 1997; 65: 37-44.
20. JI, B.; GROSSET, J.: *Ofloxacin for the treatment of leprosy*. *Acta leprol.*, 1991; 7: 321-326.
21. JI, B.; PERANI, E. G.; PETINOM, C., et al.: *Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy*. *Antimicrob. Agents. Chemoter.*, 1994; 38: 662-667.
22. JI, B.; SOW, S.; PERANI, E. G., et al.: *Bactericidal activity of single-dose combination of ofloxacin plus minocycline, with or without rifampin, against Mycobacterium leprae in mice and in lepromatous patients*. *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 1998; 42: 1115-1120.
23. GELBER, R. H.: *Activity of minocycline in Mycobacterium leprae-infected mice*. *J. Infect. Dis.*, 1987; 186: 236-239.
24. RAMU, G.: *Single-dose rifampicin, ofloxacin and mynocicline (ROM) therapy for single leprosy lesions*. *Lepr. Rev.*, 1998; 69: 78-82.
25. <http://www.who.int/lep/romfaq/romfaq3.htm> (accessed March, 24, 2004).
26. EBENEZER, G. J.; NORMA, G.; JOSEPH, G. A., et al. *Drug resistant-Mycobacterium leprae – results of mouse footpad studies from a laboratory in South India*. *Ind. J. Lepr.*, 2002; 74: 301-312.
27. MAEDAS, S.; MATSUOKA, M.; NAKATA, N., et al.: *Multidrug resistant Mycobacterium leprae from patients with leprosy*. *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 2001; 45: 3636-3639.
28. CAMBAU, E.; PERANI, E.; GUILLEMIN, I., et al.: *Multidrug resistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in Mycobacterium leprae*. *Lancet*, 1997; 349: 103-104.
29. CAMBAU, E.; BONNAFOUS, P.; PERANI, E., et al.: *Molecular detection of rifampin and ofloxacin resistance for patients who experience relapse of multibacillary leprosy*. *Clin. Infect. Dis.*, 2001; 34: 39-45.
30. SEYDEL, J. K.; RITCHER, M.; WEMPE, E.: *Mechanism of action of the folate blocker diaminodiphenylsulfone (dapsone, DDS) studies in E. coli cell-free enzyme extracts in comparison to sulfonamides*. *Int. J. Lepr.*, 1980; 48: 18-29.

31. RICHEY, D. P.; BROWN, G. M.: *The biosynthesis of folic acid. IX. Purification and properties of the enzymes required for the formation of dihydropteroic acid.* J. Biol. Chem., 1969; 244: 1582-1592.
32. ALLEGRA, C. J.; BOARMAN, D.; KOVACS, J. A., et al.: *Interaction of sulfonamide and sulfone compounds with Toxoplasma gondii dihydropteroate synthase.* J. Clin. Invest., 1990; 85: 371-379.
33. DALLAS, W. S.; GOWEN, J. E.; RAY, P. H., et al.: *Cloning, sequencing, and enhanced expression of the dihydropteroate synthase gene of Escherichia coli MC4100.* J. Bacteriol., 1992; 174: 5961-5970.
34. SEYDEL, J. K.; KULKARNI, V. M.: *Inhibitory activity and mode of action of DDS in cell-free folate synthesizing systems prepared from M. leprae and M. lufu.* Chemotherapy 1983; 29: 58-67.
35. COLE, S. T.; EIGLEMEIER, K.; PARKHILL, J., et al.: *Massive gene decay in the leprosy bacillus.* Nature 2001; 409: 1007-1011.
36. WILLIAMS, D. L.; SPRING, L.; HARRIS, E., et al.: *Dihydropteroate synthase of Mycobacterium leprae and dapson resistance.* Antimicrob. Agents Chemoter., 2000; 44: 1530-1537.
37. WILLIAMS, D. L.; PITTMAN, T.; GILLIS, T. P., et al.: *Simultaneous detection of Mycobacterium leprae and its susceptibility to dapson using DNA heteroduplex analysis.* J. Clin. Microbiol., 2001; 39: 2083-2088.
38. KAI, M.; MATSUOKA, M.; NAKATAN, N., et al.: *Diaminodiphenylsulfone resistance of Mycobacterium leprae due to mutations in the dihydropteroate synthase gene.* FEMS Microbiol. Lett., 1999; 177: 231-235.
39. TELENTI, A.; IMBODEN, P.; MARCHESI, F.: *Detection of rifampin resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis.* Lancet, 1993; 341: 647-650.
40. JIN, J.; GROSS, C. A.: *Mapping and sequencing of mutations in the Escherichia coli rpoB gene that lead to rifampicin resistance.* J. Mol. Biol., 1988; 202: 45-58.
41. MUSSER, J. M.: *Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights.* Clin. Microbiol. Rev., 1995; 8: 496-514.
42. TELENTI, A.; IMBODEN, P.; MARCHESI, F., ET AL.: *Direct, automated detection of rifampin resistant Mycobacterium tuberculosis by polymerase chain reaction and single-strand conformation polymorphism analysis.* Antimicrob. Agents. Chemoter., 1993; 37: 2054-2058.
43. REDDY, V. M.; O'SULLIVAN, J. F.; GANGADHARAM, P. R.: *Antimycobacterial activities of riminophenazines.* J. Antimicrob. Chemoter., 1999; 43: 615-623.
44. DEBRUYN, E. E.; STEEL, H. C.; VAN RENSBERG, E. J.; ANDERSON, R.: *The riminophenazine clofazimine and B669, inhibit potassium transport in Gram-positive bacteria by a lysopholipid-dependent mechanism.* J. Antimicrob. Chemoter., 1996; 38: 349-362.
45. MEHTA, V. R.: *Leprosy resistant to multi-drug-therapy (MDT) successfully treated with ampicillin-sulbactam combination (a case report).* Ind. J. Med. Sci., 1996; 50: 305-307.
46. SHETTY, V. P.; UPLEKAR, M. W.; ANTIA, N. H.: *Primary resistance to single and multiple drugs in leprosy – a mouse footpad study.* Lepr. Rev., 1996; 67: 280-286.

47. TAYLOR, D. E.; CHAU, A.: *Tetracycline resistance mediated by ribosomal protection: minireview*. Antimicrob. Agents Chemoter., 1996; 40: 1-5.
48. DRLICA, K.; XU, C.; WANG, J. Y., et al.: *Fluoroquinolone action in Mycobacteria: similarity with effects in Escherichia coli and detection by cell lysate viscosity*. Antimicrob. Agents Chemoter., 1996; 40: 1594-1599.
49. TAKIFF, H. E.; SALAZAR, L.; GUERRERO, C., et al.: *Cloning and nucleotide sequence of Mycobacterium tuberculosis gyrA and gyrB genes and detection of quinolone resistance mutations*. Antimicrob. Agents Chemoter., 1994; 38: 773-780.
50. FSIHI, H.; VINCENT, V.; COLE, S. T.: *Homing events in the gyrA gene of some mycobacteria*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996; 93: 3410-3415.
51. CAMBAU, E.; SOUGAKOFF, W.; BENSSON, M., et al.: *Selection of a gyrA mutant of Mycobacterium tuberculosis resistant to fluoroquinolones during treatment with ofloxacin*. J. Infect. Dis., 1994; 170: 479-483.
52. BUTLIN, C. R.; NEUPANE, K. D.; FAILBUS, S. S., ET AL.: *Drug resistance in Nepali leprosy patients*. Int. J. Lepr. Other. Mycobact. Dis., 1996; 64: 136-141.
53. DE LA CRUZ, C.; CELLONA, R. V.; BALAGON, M. V. F., et al.: *Primary dapsone resistance in Cebu, The Philippines; cause for concern*. Int. J. Lepr. Other. Mycobact. Dis., 1996; 64: 253-267.
54. SHEPARD, C. C.; CHANG, Y. T.: *Effect of several anti-leprosy drugs on multiplication of human leprosy bacilli in footpads of mice*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962; 109: 636-638.
55. FRANZBLAU, S. G.: *Drug susceptibility testing of Mycobacterium leprae in the BACTEC 460 system*. Antimicrob. Agents. Chemoter., 1989; 33: 2115-2117.
56. WILLIAMS, D. L.; GILLIS, R. P.; BOOTH, R., et al.: *The use of a specific DNA probe and polymerase chain reaction amplification for detection of Mycobacterium leprae*. J. Infect. Dis., 1990; 162: 193-200.
57. DE WIT, M. Y.; FABER, W. R.; KRIEG, S. R., et al.: *Application of a polymerase chain reaction for the detection of Mycobacterium leprae in skin tissue*. J. Clin. Microbiol., 1991; 29: 906-910.
58. DE BEENHOUWER, H.; LHIANG, Z.; JANNES, G., ET AL.: *Rapid detection of rifampicin resistance in sputum and biopsy specimens from tuberculosis patients by PCR and line probe assay*. Tubercle Lung. Dis., 1995; 76: 425-430.
59. WILLIAMS, D. L.; SPRING, L.; GILLIS, T. P., et al.: *Evaluation of a polymerase chain reaction-based universal heteroduplex generator assay for direct detection of rifampin susceptibility of Mycobacterium tuberculosis directly from sputum specimens*. Clin. Infect. Dis., 1998; 26: 446-450.

LA AFECTACIÓN NEURAL EN LA LEPROA MULTIBACILAR; RESULTADOS DE UN ESTUDIO EN BRASIL

M. I. F. PIMENTEL*, J. A. C. NERY, E. BORGES,
R.R. GONCALVES & E. N. SARNO

RESUMEN

Este trabajo es un estudio retrospectivo de 103 pacientes de lepra multibacilar (18% BB, 48% BL y 34% LL) seguidos y controlados durante y después del tratamiento, en un centro especializado con clínica de tipo ambulatoria en una zona endémica de Brasil, durante un período promedio de 65 meses, desde el inicio de la farmacoterapia múltiple (24-dosis MDT). El objetivo es identificar el papel de la neuritis manifiesta (presencia de dolor en un tronco periférico neural, con o sin engrosamiento o afectación de la función neural) en el desarrollo y manifestación de las incapacidades. Se evaluaron mediante la escala de discapacidad de la Organización Mundial de la Salud, antes del tratamiento, al final del mismo y al final del período de seguimiento. El 34% de los pacientes presentó neuritis manifiesta durante la MDT y el 45% episodios de neuritis durante el período de seguimiento; los nervios normalmente más afectados son cubital, peroneo y tibial posterior y se tratan farmacológicamente estos episodios con esteroides y fisioterapia. Se asocian los deterioros con: nervios afectados (dolorosos y/o engrosados) en el diagnóstico ($P < 0.005$); retraso en el diagnóstico ($P = 0.010$); deterioros presentes en el momento de iniciar el tratamiento ($P = 0.00041$; al finalizar la MDT y $P = 0.000013$ al final del seguimiento); incidencias de episodios de neuritis manifiesta durante MDT ($P = 0.0016$) o durante todo el seguimiento ($P = 0.015$). Estos datos enfatizan la importancia del diagnóstico precoz y el correcto examen neurológico a través del seguimiento, y al mismo tiempo sugiere la importancia de la neuritis en la inducción de las afectaciones en la lepra multibacilar.

* *Medicine School, UniFOA, Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brazil.*

Este trabajo es una reproducción de Leprosy Review, Vol. 75, núm. 2, Junio 2004, págs. 143-152.

SUMMARY

This is a retrospective cohort study of 103 multibacillary leprosy patients (18% BB, 48% BL and 34% LL) followed during and after treatment, in a tertiary referral centre with an outpatient clinic in an endemic area in Brazil, for an average period of 65 months since the start of multidrug therapy (24-dose MDT). The objective of the study was to identify the role of overt neuritis (presence of pain in a peripheral nerve trunk, with or without enlargement or neural function damage), in the development of impairments.

They were evaluated using the World Health Organization disability grade before treatment, at the end of the treatment, and at the end of the follow-up period. Thirty-four percent of patients (painful and/or thick) nerves at diagnosis ($P < 0.005$); delay in diagnosis ($P = 0.010$); impairments already present at the start of treatment ($P = 0.00041$ at the end of MDT, and $P = 0.000013$ at the end of follow-up); occurrence of overt neuritis episodes during MDT ($P = 0.0016$) or the whole follow-up ($P = 0.015$). These data draw attention to the importance of early diagnosis and of good neurological examination throughout the follow-up, as well as suggest the importance of neuritis in the induction of impairments in multibacillary leprosy.

INTRODUCCIÓN

El mayor problema de la lepra es la aparición de discapacidades. Las secuelas neurológicas son las responsables del estigma de la lepra como enfermedad discapacitante (1-3). Para el vulgo, la lepra es sinónimo de deformidades (2).

Se han asociado distintos factores con las discapacidades en lepra. Los pacientes multibacilares están en mayor riesgo de padecer afectación neural que los paucibacilares (4-9). Se asocia más al sexo masculino con las discapacidades (6, 7, 10). El retraso en diagnosticar la enfermedad se identifica en muchos estudios como factor de riesgo para las discapacidades ya presentes en el momento del diagnóstico (4, 6, 11-18) tener mayor edad constituye otro factor de riesgo (5, 13, 19, 20) y algunos estudios han identificado como factores de riesgo la diseminación de la enfermedad, la presencia de nervios engrosados en el momento del diagnóstico (15, 20, 22), discapacidades ya presentes en el examen inicial (9, 15, 23-26), y neuropatía crónica o recurrente.¹⁵

Las alteraciones en la lepra se evalúan normalmente a través del grado de discapacidad, recomendado por la OMS (27). Se registran las discapacidades y se clasifican en orden ascendente cuanto mayor es su implicación para el paciente.

La neuritis es un factor muy importante de discapacitación.²⁸ La neuritis sintomática, se define como la presencia de dolor espontáneo o a la palpación del tronco neural periférico, con o sin engrosamiento neural o compromiso en la función (28, 29).

Se ha estudiado un cohorte de pacientes de lepra multibacilar en este trabajo para poder identificar posibles factores de riesgo en el desarrollo de las afectacio-

nes asociadas con la enfermedad, particularmente la inducción por ellos de episodios de neuritis manifiesta, evaluados por el sistema de discapacidad de la OMS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado 103 pacientes admitidos para multiterapia (MDT) de 24-dosis en la clínica Ambulatoria de Souza Araujo de la Fundación Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, entre Enero 1990 y Diciembre 1992. Se trata de un centro de referencia especializado con clínica ambulatoria localizado en una zona muy endémica del país. Se informó a los pacientes de su inclusión en este estudio de investigación científica y todos firmaron un protocolo de consentimiento. Se excluyeron individuos que ya habían recibido tratamiento anterior para la lepra; los que habrían abandonado el tratamiento y los que presentaron afectación neural con o sin lesiones cutáneas. Durante este período pues, se admitieron 168 pacientes multibacilares a tratamientos en la clínica y se excluyeron 65 del estudio por los motivos mencionados anteriormente.

Se examinaron todos los individuos dermato-neurológicamente en el momento del diagnóstico. Se les trató con 24-dosis de multiterapia como recomienda el Ministerio Nacional de Sanidad (30), y se les examinaba mensualmente durante el tratamiento y anualmente al completar el mismo y en cualquier momento si se presentaba un episodio reaccional. El promedio de seguimiento fue de 64.6 meses desde el diagnóstico (media 64.5 meses), variando entre 28 a 90 meses.

El grado de discapacidad se evaluó a través de la escala de discapacidad de la OMS, calculado en el momento inicial del diagnóstico y al finalizar el tratamiento, y también anualmente al completar la MDT. Se examinaron los ojos, manos, y pies empleando el sistema del monofilamento de Semmes-Weinstein, el test del músculo voluntario (VMT) y con seda dental para el examen de sensibilidad ocular. Las discapacidades se registran en los formularios y la discapacidad es la siguiente: grado 0 = sin discapacidad por lepra; grado 1 = solamente discapacidad sensitiva; grado 2 = disfunción motora y secuelas por lepra. Para evaluar los riesgos relativos asociados con los factores de riesgo estudiados, se agruparon los grados de discapacidad en "sin discapacidad" y "con discapacidad", agrupando esta última categoría los grados 1 y 2.

En el momento del diagnóstico se evalúan los nervios periféricos afectados (engrosados y/o dolorosos) y se examinan los nervios, auricular, supra-orbicular, cubital, mediano, radial, peroneo, tibial posterior y safeno externo y también se evaluaron durante las sucesivas visitas de los pacientes.

Se anotaron cuidadosamente los episodios de neuritis manifiestas durante el seguimiento y a los pacientes afectados se les trató con prednisolona 1 mg/kg por día, disminuyendo progresivamente durante 4-5 meses) y una fisioterapia adecuada.

Se aplicaron los procedimientos estadísticos más adecuados como Chi-cuadrado, Kruskal-Wallis (equivalente al Chi-cuadrado).

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 103 pacientes.

Nervios afectados (engrosados y/o dolorosos) en el momento del diagnóstico.

Treinta y cuatro pacientes no presentaban afectación de troncos neurales periféricos en el examen inicial (33%) y 69 (67%) sí presentaban alteraciones neurales (Tabla 1).

Grado de discapacidad antes del tratamiento

Cuarenta y cinco pacientes no presentaban discapacidades en el momento del diagnóstico; 58 alguna discapacidad (35 grado de discapacidad 1; y 23 grado discapacidad 2).

Grado de discapacidad al final del tratamiento

Se evaluó el grado de discapacidad al final del tratamiento en 102 pacientes, sesenta y tres no presentaban discapacidades al completar las 24-dosis de MDT; 40 presentaban algún deterioro (19 con discapacidad grado 1; y 21 con discapacidad grado 2).

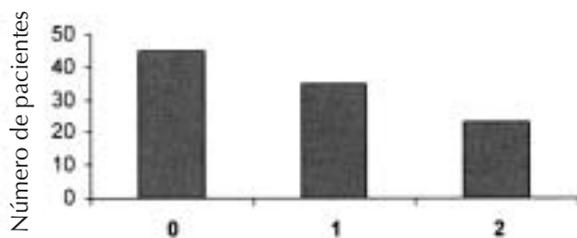
Grado de discapacidad final

Al final del seguimiento, 65 pacientes no presentaban discapacidades y 38 sí (grado 1 en 17 y grado 2 en 21). La distribución de las discapacidades en el momento del diagnóstico, al final del tratamiento y al finalizar el periodo de seguimiento se observa en la Figura 1.

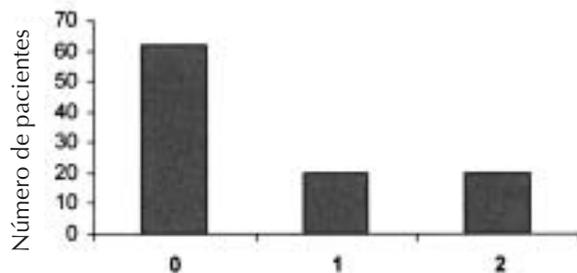
Tabla 1. Nervios afectados (engrosados y/o dolorosos) en el momento del diagnóstico y durante la neuritis sintomática (troncos nerviosos dolorosos) en el período de seguimiento

Nervios periféricos	Nervios afectados en el momento del diagnóstico	Neuritis en el seguimiento
Cubital	53	34
Tibial posterior	33	22
Peroneo	30	26
Auricular	29	5
Radial	16	12
Supra-orbicular	6	8
Mediano	4	12
Cutáneo radial	3	9
Safeno externo	2	5
Facial	0	1
Cutáneo femoral	0	

I: DGBT



II: DGET



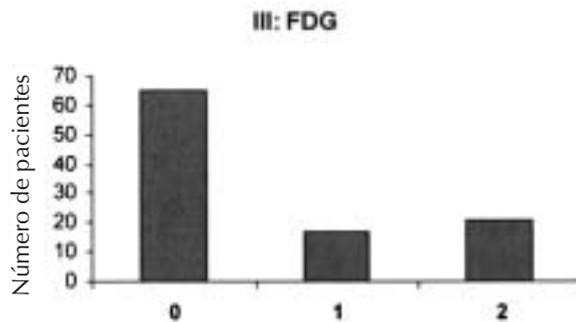


Figura 1. Distribución de discapacidades según escala de OMS. I: grado de discapacidad antes del tratamiento. II: grado de discapacidad al final del tratamiento. III: grado de discapacidad al final del seguimiento, grado de discapacidad final.

Neuritis manifiesta

Se presentaron treinta y cinco pacientes (34%) con neuritis manifiesta durante el período de 24-dosis de MDT. Cuarenta y seis pacientes (45%) presentaron neuritis manifiesta durante el seguimiento. Los troncos nerviosos afectados fueron el cubital (34 pacientes), perineo (26 pacientes) y tibial posterior (22 pacientes) (Tabla 1). El número de episodios de neuritis manifiesta para cada paciente variaba entre uno y siete durante el tratamiento y desde uno a 17 episodios durante el período de estudio. La mayoría de pacientes afectados presentaron más de un episodio durante el seguimiento.

La distribución de episodios de neuritis sintomática a través de los años desde el inicio de la MDT se presenta en la Figura 2. La incidencia de episodios de neuritis por 100 personas/año riesgo (PYAR) se presenta en la Figura 3.

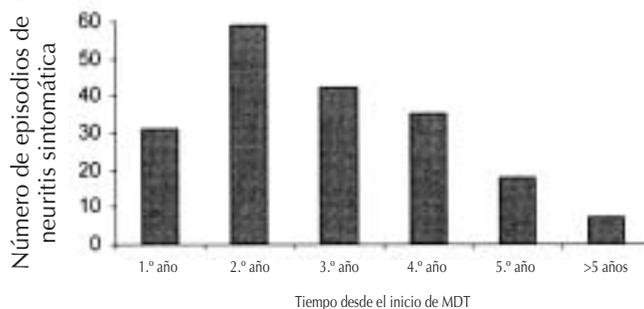


Figura 2. Distribución de los episodios de neuritis sintomática desde el inicio de la MDT.

Género y discapacidad

En este cohorte, había 25 (24%) mujeres y 78 (76%) hombres. No había asociaciones significativas entre género y discapacidad (datos no presentados).

Edad y discapacidades

La edad se asocia inversamente con la discapacidad en el momento del diagnóstico ($P = 0.022$), al final del tratamiento ($P = 0.00081$) y al finalizar el seguimiento ($P = 0.0010$) (Tabla 2). Al agrupar las edades de 0-4 (un paciente), de 15-49 años (68 pacientes) y más de 50 años (34 pacientes), la edad se presenta inversamente asociada con discapacidades en el diagnóstico ($P = 0.020$), con discapacidades al final del tratamiento ($P = 0.0092$) y con discapacidades al final del seguimiento ($P = 0.0066$).

Cuando las discapacidades se agrupan como "sin discapacidad" y "con discapacidad", la edad no está asociada con las discapacidades al iniciar la MDT, al final del tratamiento o al final del seguimiento ($P > 0.05$) (datos no presentados).

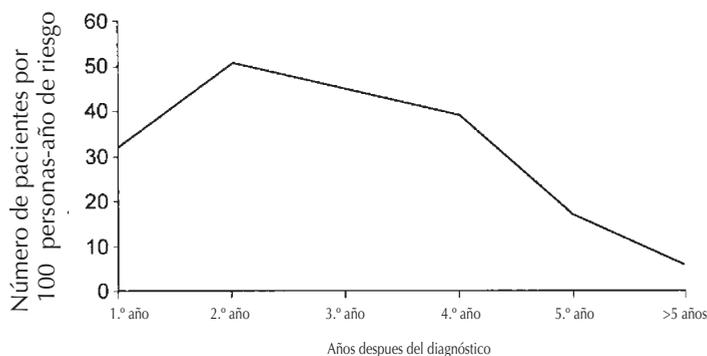


Figura 3. Incidencia de episodios de neuritis sintomática, al año del diagnóstico, por 100 personas-años de riesgo.

Tabla 2. Factores de riesgo para discapacidades en los pacientes multibacilares. NS = no significativo ($P < 0.05$); CI = 95% intervalos confianza; MA = promedio de edad en años; R & J = sistema de clasificación Ridley y Jopling; ENL = eritema nodoso leproso; * 100 pacientes; 102 pacientes; K-W = test de Kruskal-Wallis; DGTE = grado de discapacidad al final del tratamiento; FDG = grado discapacidad final (final del seguimiento)

Factor	Nivel	Nº de pacientes	Riesgo relativo	Afectación en el diagnóstico Inverso, $P < 0.022$ (K-W) MA por no Deterioro = 44 MA para deterioro = 38.5	Fin de la multiterapia Inverso, $P < 0.00051$ (K-W) MA por no Deterioro = 38 MA para deterioro = 42	Fin del seguimiento Inverso, $P < 0.0010$ (K-W) MA por no Deterioro = 41 MA por deterioro = 35
Edad						
Sexo	Varón	78 (76%)	NS	NS	NS	NS
	Hembra	25 (24%)	NS	NS	NS	NS
Clasificación (R & J)	BB	19 (18%)	NS	NS	NS	NS
	BL	49 (48%)	NS	NS	NS	NS
	LL	35 (34%)	NS	NS	NS	NS
Retraso en el diagnóstico Nervios dolorosos/engrosados en el momento del diagnóstico			$p < 0.010$ (K-W) $p < 0.005$ (Chi ²)	NS NS	NS NS	
Afectación en el momento del diagnóstico X DGTE	SI	57 (55%)	1.75 (CI: 1.27-2.40)		$P < 0.00041$ (Chi ²)	
Afectación en el momento del diagnóstico X FDG	SI	57 (55%)	1.93 (CI: 1.42-2.63)			$P < 0.00013$ (Chi ²)
Reacciones durante el tratamiento	Reacción de reversión	33 (32%)	NS	NS		
	ENL	8 (37%)	NS		NS	
Neuritis sintomática durante tratamiento	SI	35 (34%)	1.76 (CI: 1.22-2.53)		$P < 0.0016$ (Chi ²)	
Neuritis sintomática durante seguimiento	SI	46 (45%)	1.80 (CI: 1.14-2.82)			$P < 0.0015$ (Chi ²)

Clasificación y discapacidades

La clasificación con la escala de Ridley y Jopling (BB, BL, LL) no se asocia con la presentación de discapacidades.

Retraso en el diagnóstico y discapacidades

Se registran los períodos de tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico, mediante entrevistas con los 100 pacientes. Veintinueve individuos tenían la enfermedad durante 6 meses y 78 individuos durante 7 meses o más. El retraso en la presentación se asocia significativamente con la afectación en el momento del diagnóstico ($P = 0.010$), pero no con afectaciones durante el seguimiento ($P > 0.05$, datos no publicados).

Nervios afectados en el momento del diagnóstico y afectaciones

Los nervios afectados en el examen inicial estaban significativamente asociados con alteraciones detectadas al inicio del tratamiento ($P < 0.005$) y con los casos subsiguientes de neuritis manifiesta durante el seguimiento ($P < 0.05$, test de Chi-cuadrado).

Asociación de las afectaciones en el momento del diagnóstico con las afectaciones al final del tratamiento y al final del seguimiento

Las alteraciones en el momento del diagnóstico se asocian de manera significativa con las disfunciones al final del tratamiento ($P = 0.00041$), test Chi-cuadrado; $P = 0.000001$, test de Kruskal-Wallis). También se asocia significativamente con las alteraciones al final del periodo de seguimiento ($P = 0.0000013$, test Chi-cuadrado; $P = 0.000001$, test de Kruskal-Wallis).

Cuando se agruparon las discapacidades en "sin afectación" y "con afectación", se detectó que los pacientes con afectaciones en el momento del diagnóstico presentaban 1.75 veces más riesgo de presentar afectaciones al final del tratamiento [riesgo relativo (RR)= 1.75; 95% límites de confianza RR: 1.27-2.41]; y los pacientes con afectaciones en el diagnóstico presentaban 1.93 veces mayor riesgo para las afectaciones al final del seguimiento (RR = 1.93; 95% límites de confianza para RR: 1.42-2.63).

Tipos de reacción y neuritis manifiesta

Durante el período de tratamiento se presentaron 33 (32%) pacientes con reacción de reversión y 38 (37%) con eritema nodoso leproso (ENL). Los episodios de neuritis manifiesta se asocian con ENL, más que con las reacciones de reversión, pero esta relación no era estadísticamente significativa ($P > 0.05$, datos no publicados).

Neuritis manifiesta y discapacidades

La incidencia de neuritis manifiesta durante MDT se asocia de forma significativa con las discapacidades al final del tratamiento ($P = 0.0016$) y durante el seguimiento ($P = 0.015$).

Cuando se agruparon en "sin afectación" y "con afectación", se observó que los pacientes con neuritis durante MDT presentaban 1.76 veces más riesgo de presentar discapacidades al final del tratamiento. (RR = 1.76, 95% límites de confianza para RR: 1.22-2.53) y aquellos con neuritis durante el período de seguimiento tuvieron 1.80 veces incrementado el riesgo de discapacidades al final del seguimiento (RR = 1.80; 95% límites de confianza para RR: 1.14-2.82).

Neuropatía silenciosa

En este cohorte, cinco pacientes (4.9%) experimentaron un empeoramiento de sus alteraciones sin neuritis manifiesta (sin dolor en nervios periféricos) detectado durante el examen clínico de rutina.

DISCUSIÓN

Los pacientes afectados de lepra tipo multibacilar (MB) son más susceptibles que los de lepra paucibacilar (PB) a padecer afectaciones de su función neural (NFI) (4-9). Se estudió de manera retrospectiva un cohorte MB en una zona muy endémica, para evaluar el papel de las neuritis manifiestas en la inducción de los deterioros evaluados con el sistema OMS de escala de discapacidades. Hay otros factores asociados, de acuerdo con la información publicada sobre el tema (clasificación según Ridley y Jopling, género masculino, diagnóstico tardío, edad, nervios afectados en el momento del diagnóstico y discapacidades ya presentes en el examen inicial) y de esta forma identificar pacientes en riesgo de desarrollo NFI.

La clasificación de Ridley y Jopling (BB, BL, LL) no está asociada con las consecuencias y por tanto se estudiaron los pacientes multibacilares como grupo. Había un elevado porcentaje de pacientes multibacilares (67%) con dolor y/o engrosamiento de los troncos nerviosos periféricos en el momento del diagnóstico y esto es un reflejo del diagnóstico tardío. También, había un elevado porcentaje de individuos con discapacidades en el momento del diagnóstico (discapacidad del grupo 1 o 2 en el 56%). Sin embargo, en la Figura 1, se observa el buen pronóstico para el paciente que representa el tratamiento con MDT, ya que había una disminución de las alteraciones al final del tratamiento y al finalizar el período de seguimiento en comparación con antes del tratamiento.

La Figura 2 presenta la frecuencia de episodios de neuritis manifiesta desde el inicio de la MDT y en la Figura 3 la incidencia de episodios de neuritis sobre todo durante el segundo año después del inicio de la MDT, seguido por la disminución sostenida de manera que la neuritis manifiesta es poco frecuente después de 5 años. Esto se relaciona con los hallazgos de Saunderson (15). Actualmente,

se aconseja en Brasil administrar 12 dosis y no 24; y la mayoría de pacientes multibacilares presentaron neuritis después de ser dados de alta de la MDT. Hay que aconsejar a los pacientes que vuelvan a su unidad de atención primaria si presentan dolor en los troncos nerviosos periféricos.

El género (masculino y femenino) no se asocia con las discapacidades antes del tratamiento. El retraso en el diagnóstico si que es un factor de riesgo. Sólo se diagnosticaron 29 individuos del grupo dentro de los 6 meses. Las lesiones neurales se consideran recientes hasta los 6 meses (4), y se pueden tratar con terapia a base de esteroides en muchos casos. Las NFI de más de 6 meses se consideran difíciles de tratar (15). Un mayor retraso en el diagnóstico implica mayor gravedad de las lesiones neurales (29). El diagnóstico precoz de la lepra puede impedir NFI en la mayoría de pacientes (4), y se considera importante en la prevención de las discapacidades en esta enfermedad (6, 11, 13, 14, 16, 18).

El tener más edad, generalmente se asocia con NFI (5, 8, 13, 19, 20), pero no fue significativo en este estudio. Aunque de hecho, la edad se asocia estrechamente con las discapacidades. Estos datos quizás sean consecuencia de que la institución es un centro de referencia especializado, con pocos pacientes jóvenes. El número de pacientes entre 15 y 49 años ($n = 68$) es el doble de los que presentan más de 50 años ($n = 34$) y esto es un reflejo de la distribución de las edades en la población.

La presencia de nervios periféricos engrosados y/o dolorosos en el examen inicial tuvo un resultado negativo sobre las afectaciones ya presentes en el momento del diagnóstico, y se asocia de manera significativa con la frecuencia de neuritis manifiesta, durante el seguimiento, como señalan otros autores (20, 22, 31). Se enfatiza la importancia y significado de un correcto examen neurológico durante el diagnóstico y en particular el examen del cubital, peroneo y nervio tibial posterior, los más afectados en los casos de neuritis manifiesta (Tabla 1). Sin embargo, en otro trabajo, De Rijk et al. (19) no relacionan la presencia de discapacidades en el diagnóstico y la frecuencia de estados reaccionales subsiguientes entre pacientes MB.

El grado de discapacitación antes del diagnóstico se correlaciona con la escala de la OMS al final de la MDT y al finalizar el período de seguimiento y con un progreso mucho peor para los que presentan discapacidades ya presentes en el examen inicial. Muchos autores también presentan hallazgos similares en sus estudios

La frecuencia de neuritis manifiesta es un riesgo significativo de un pobre resultado durante la MDT o al final del seguimiento. La neuritis está relacionada con discapacidades en la lepra (28); y es importante reconocer los primeros síntomas para instaurar un tratamiento adecuado y prevenir futuras secuelas.

En este estudio, el 4.9% de los individuos experimentaron un empeoramiento de sus discapacidades sin dolor en los troncos neurales periféricos (neuropatía silenciosa (32) descubierta durante el examen rutinario). Esto se correlaciona con otros estudios sobre neuropatías silenciosas (32), y enfatiza la importancia de los exámenes neurológicos rutinarios en los pacientes multibacilares.

Hay que prestar atención y estar prevenidos por la gran cantidad de pacientes de lepra en riesgo de desarrollar alteraciones como los multibacilares, que se presentan tardíamente al diagnóstico, con nervios dolorosos/engrosados y discapacidades ya presentes durante el diagnóstico que desarrollan neuritis durante el seguimiento. (El género masculino y la edad constituyen factores de riesgo en otros estudios, aunque no para este). Estos pacientes deben ser evaluados y controlados cuidadosamente para evitar y prevenir afectaciones por la lepra.

REFERENCIAS

1. RAO, P. S.; SUBRAMANIAN, M.; SUBRAMANIAN, G.: *Deformity incidences in leprosy patients treated with multidrug therapy*. Ind. J Lepr., 1994; 66: 449-455.
2. SRINIVASAN, H.: *Newer tasks for leprosy workers*. Ind. J. Lepr., 1990; 62: 409-415.
3. SRINIVASAN, H.: *Not by chemotherapy alone*. Ind. J. Lepr., 1994; 66: 209-221.
4. RICHARDUS, J. H.; FINLAY, K. M.; CROFT, R. P.; SMITH, W. C. S.: *Nerve function impairment in leprosy at diagnosis and at completion of MDT: a retrospective cohort study of 786 patients in Bangladesh*. Lepr. Rev., 1996; 67: 297-305.
5. SOLOMON, S.; KURIAN, N.; RAMADAS, P.; RAO, P. S.: *Incidence of nerve damage in leprosy patients treated with MDT*. Int. J. Lepr., 1998; 66: 451-456.
6. WITTENHORST, B.; VREE, M. L.; TEN HAM, P. B.; VELEMA, J. P.: *The National Leprosy Control Programme of Zimbabwe: a data analysis, 1983-1992*. Lepr. Rev., 1998; 69: 46-56.
7. CROFT, R. P.; RICHARDUS, J. H.; NICHOLLS, P. G.; SMITH, W. C.: *Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study)*. Lepr. Rev., 1999; 70: 140-159.
8. SOW, S. O.; TIENDREBEOGO, A.; HAMED OOULD, B.; LIENHART, C.; PONNIGHAUS, J. M.: *Les infirmités observées chez les nouveaux cas de lepre depistes dans le district de Bamako (Mali) en 1994*. [Disabilities observed in new cases of leprosy diagnosed in the Bamako district (Mali) in 1994] Acta Leprol., 1999; 11: 161-170.
9. CROFT, S. P.; TIENDREBEOGO, A.; HAMED OOULD, B.; LIENHART, C.: *Clinical prediction rule for nerve-function impairment in leprosy patients*. Lancet, 2000; 355: 1603-1606.
10. RICHARDUS, J. H.; MEIMA, A.; CROFT, R. P.; HABBEMA, J. D.: *Case detection, gender and disability in leprosy in Bangladesh: a trend analysis*. Lepr. Rev., 1999; 70: 160-173.
11. BEKRI, W.; GEBRE, S.; MENGISTE, A.; SAUNDERSON, P. R.; ZEWGE, S.: *Delay in presentation and start of treatment in leprosy patients: a case-control study of disabled and non-disabled patients in three different settings in Ethiopia*. Int. J. Lepr., 1998; 66: 1-9.
12. SCHREUDER, P. A.: *The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in northeastern*

- Thailand, 1987-1995*. III. Neural and other impairments. *Int. J. Lepr.*, 1998; 66: 170-181.
13. MEIMA, S.; SAUNDERSON, P. R.; GEBRE, S., et al.: *Factors associated with impairments in new leprosy patients : the AMFES cohort*. *Lepr. Rev.*, 1999; 70: 189-203.
 14. ROBERTSON, L. M.; NICHOLLS, P. G.; BUTLIN, R.: *Delay in presentation and start of treatment in leprosy: experience in an out-patient clinic in Nepal*. *Lepr. Rev.*, 2000; 71: 511-516.
 15. SAUNDERSON, P.: *The epidemiology of reactions and nerve damage*. *Lepr. Rev.*, 2000; 71 Suppl: S106-S110.
 16. WU, X. S.; NING, Y.; SHI, L., et al.: *An epidemiological analysis of leprosy from 1951-1996 in Sichuan*. *Ind. J. Lepr.*, 2000; 72: 215-226.
 17. CHEN, X. S.; LI, W. Z.; JIANG, C.; YE, G. Y.: *Leprosy in China: delay in the detection of cases*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2000; 94: 181-188.
 18. LOCKWOOD, D. N.; REID, A. J.: *The diagnosis of leprosy is delayed in the United Kingdom*. *Q. J. Med.*, 2001; 94: 207-212.
 19. DE RIJK, A. J.; GABRE, S.; BYASS, P.; BERHANU, T.: *Field evaluation of WHO-MDT of fixed duration, at ALERT, Ethiopia: the AMFES project. II. Reaction and neuritis during and after MDT in PB and MB leprosy patients*. *Lepr. Rev.*, 1994; 65: 320-332.
 20. SELVARAJ, G.; PRABAKAR, N.; MULIYIL, J.; MARTIN, G.: *Incidence of disabilities among multibacillary cases after initiation of multidrug therapy and factors associated with the risk of developing disabilities*. *Ind. J. Lepr.*, 1998; 70: Suppl: 115-165.
 21. VAN BRAKEL, W. H.; KHAWAS, I. B.: *Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study of 396 patients in west Nepal-part 1. Definitions, methods and frequencies*. *Lepr. Rev.*, 1994; 65: 204-221.
 22. ROSE, P.; WATERS, M. F. R.: *Reversal reactions in leprosy and their management*. *Lepr. Rev.*, 1991; 62: 113-121.
 23. VAN BRAKEL, W. H.; KHAWAS, I. B.: *Nerve function impairment in leprosy: an epidemiological and clinical study-part 2: results of steroid treatment*. *Lepr. Rev.*, 1996; 67: 104-118.
 24. SHARMA, P.; KAR, H. K.; BEENA, K. R., et al.: *Disabilities in multibacillary leprosy patients: before, during and after multidrug therapy*. *Ind. J. Lepr.*, 1996; 68: 127-136.
 25. REED, N. K.; VAN BRAKEL, W. H.; REEDS, D. S.: *Progress of impairment scores following commencement of chemotherapy in multibacillary leprosy patients*. *Int. J. Lepr. Other. Mycobact. Dis.*, 1997; 65: 328-336.
 26. CROFT, R. P.; NICHOLLS, P. G.; RICHARDUS, J. H.; SMITH, W. C.: *Incidence rates of acute nerve function impairment in leprosy: a prospective cohort analysis after 24 months (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study)*. *Lepr. Rev.*, 2000; 71: 18-33.
 27. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *International classification of impairments, disabilities and handicaps*. World Health Organization, Geneva, 1980.

28. PEARSON, J. M. H.; ROSS, W. F.: *Nerve involvement in leprosy-pathology, differential diagnosis and principles of management*. Lepr. Rev., 1975; 46: 199-212.
29. JOB, C. K.: *Nerve damage in leprosy*. Int. J. Lepr., 1989; 57: 532-539.
30. *Guía de Controle da Hanseníase/Ministerio da Saúde*. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de dermatología Sanitaria. 2ª edição, Brasília, 1994, 156 p.
31. VAN BRAKEL, W. H.; KHAWAS, I. B.; LUCAS, S. B.: *Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in West Nepal*. Lepr. Rev., 1994; 65: 190-203.
32. VAN BRAKEL, W. H.; KHARWAS, I. B.: *Silent neuropathy in leprosy: an epidemiological description*. Lepr. Rev., 1994; 65: 350-360.

NOTICIAS

XLVII CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA PARA PERSONAL PARAMÉDICO. FONTILLES 2004

Durante los días 4 al 9 de octubre de 2004 se ha celebrado en el Sanatorio San Francisco de Borja, Fontilles, el XLVII Curso Internacional de Leprología para Personal Paramédico, dirigido por el Dr. J.R. Gómez. Han participado en él 28 cursillistas, la mayoría DUE's, junto a Farmacéuticos, Psicólogos, Auxiliares de Clínica y Misioneros provenientes de ONG's organizaciones de voluntarios, organizaciones religiosas que trabajan en el tercer mundo y centros de salud y hospitales.

Entre los cursillistas destacamos la presencia de 4 extranjeros de origen portugués pertenecientes a la Institución Raoul Follerau que en un corto plazo se desplazarán a sus antiguas colonias Angola y Mozambique. El resto, de diferentes lugares del estado, en su mayoría participan o tienen previsto participar en actividades sanitarias relacionadas con el mundo de la cooperación.

El profesorado contó con la colaboración de V. Buigues (oftalmólogo) y la Dra. I. Suárez (especialista en Medicina Interna) como colaboradores externos y de personal sanitario del Centro: Dra. M. Pérez, Dr. J. R. Gómez, Dra. B. Ratto (Psiquiatra), Dr. P. Torres (farmacéutico analista), J. M. Rodríguez, C. Ferrer (técnico laboratorio), F. Moll (fisioterapeuta).

Durante el Curso se trataron temas relacionados tanto con Lepra como Dermatología Tropical, intentando el profesorado dar conceptos básicos prácticos para el trabajo sobre el terreno en éstas enfermedades. Fue distribuida amplia bibliografía. Al final del mismo se valoraron los conocimientos obtenidos mediante un test y se pidió a los mismos cursillistas que valorasen personalmente el desarrollo de este curso. Ambas variaciones se pueden considerar objetivamente satisfactorias.

Agradecemos a las diferentes instituciones: Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana, Asamblea Española de la Soberana Orden de Malta, Caja de Ahorros del Mediterráneo y a la Asociación Fontilles el respaldo para que el XLVII Curso pudiera llevarse a cabo.

Asimismo también agradecemos a todos los cursillistas su receptividad e interés de iniciar y mejorar sus conocimientos sobre esta enfermedad, al profesorado su dedicación y también nuestro agradecimiento al resto del personal del Sanatorio que ha colaborado en este Curso.

Dr. José Ramón Gómez
Director Médico Lepra Sanatorio de Fontilles

XLI CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA PARA MÉDICOS

22 AL 27 DE NOVIEMBRE DE 2004

Del 22 al 27 de noviembre se ha desarrollado en el Sanatorio de Fontilles el 41 Curso Internacional de Leprología para Médicos en el que han participado 36 Médicos (Dermatólogos o Médicos con trabajo en el mundo de la cooperación).

El curso se ha orientado para el personal que trabaja sobre el terreno, en países en que la lepra sigue siendo un problema de salud pública importante, adquiriendo conocimientos prácticos en el control de la enfermedad y en la dermatología tropical que constituye frecuente causa de asistencia en las consultas médicas de dichos países.

Dentro del profesorado debemos destacar la presencia de la Dra. M^a Da Graça Souza Cunha (Directora Hospital Alfredo da Matta – Manaus – Brasil y Responsable OMS de nuevas terapéuticas), el Dr. J. D. Periche (Director del Instituto Dermatológico de Santo Domingo, República Dominicana), Dr. Mariano Pérez Arroyo (Profesor Titular de la Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Elche. Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica. Clínica Vistahermosa. Instituto de Neurociencias), Dr. Benicio Sanz (Diplomado en Medicina Tropical en Liverpool, Director de la Unidad de Enfermedades de Transmisión sexual de Barcelona), Dr. Jesús Cuevas Santos (Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de Guadalajara), Dr. Juan José Camarena (Profesor Titular Facultad de Valencia. Servicio de Microbiología). El resto del profesorado lo completa Personal Sanitario del Sanatorio y los colaboradores externos como el Oftalmólogo Dr. Vicente Buigues, la Psiquiatra Beatrice Ratto, el Odontólogo Juan Manuel Núñez, la Dra. Inés Suárez (especialista en Medicina Interna) y la Asesora Científica Dra. Montserrat Pérez.

Entre los cursillistas destacamos la presencia de personal sanitario que trabaja en los Programas de Lepra de diferentes países (México, República Dominicana, Venezuela, Guinea Ecuatorial, Portugal...) y la elevada participación de Médicos Españoles que guarda relación con el mundo de la cooperación.

Agradecemos a las diferentes instituciones que respaldan el desarrollo de este, Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana y Caja de Ahorros del Mediterráneo. También agradecemos a todo el Personal del Sanatorio que en las diferentes facetas ha colaborado en el buen desarrollo del Curso, al igual que el interés que todos los participantes mostraron en el mismo.

Dr. José Ramón Gómez Echevarría
Director Médico del Curso

ÍNDICE DE REVISTAS

Bacteriología e Inmunología

Dres. Beyene, D.; Aseffa, A.; Harboe, M.; et al. — Portadores nasales de DNA *Mycobacterium leprae* en individuos sanos en Lega Robi, Etiopía. — «*Nasal carriage of Mycobacterium leprae DNA in healthy individuals in Lega Robi village, Ethiopia.*» — *Epidemiol. Infect.* 131(2) (2003) 841-848. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 192-193.

Resumen:

El número de casos de lepra registrados en el mundo ha disminuido drásticamente desde la implementación de la MDT. Sin embargo, el número de casos detectados anualmente ha permanecido constante, indicando que a nivel comunitario la infección persiste. Se evaluó el ser portador sano de DNA *Mycobacterium leprae* en Lega Robi, en Etiopía. Se ha administrado MDT durante más de diez años en esta zona y se admitieron a estudio 718 residentes mayores de 5 años. Durante el primer estudio, se recogieron torundas nasales de 664 (92.5%) individuos. Los resultados del test ELISA-Péptido-Ácido Nucleico para DNA *M. leprae*, se evaluaron por rigurosos criterios estadísticos y se cumplieron para 589 (88.7%) individuos. A treinta y cinco (5.9%) individuos sin síntomas clínicos de lepra resultaron DNA *M. leprae* positivos. Siete de estos individuos convivieron en una casa con uno o dos miembros positivos. Durante un segundo estudio, 8 de 175 (4.6%) resultaron positivos. De 137 individuos analizados dos veces, sólo dos resultaron positivos en ambas ocasiones, mientras que 10 resultaron PCR positivos una vez. El estudio confirma la diseminación del DNA *M. leprae* en individuos sanos. Hay que seguir evaluando la posibilidad de intentar cortar la posible transmisión de la infección subclínica.

Dres. Chen, K.; Lu, J.; Wang, L.; et al. — La proteína micobacteriana de choque térmico 65 incrementa la presentación cruzada antigénica en las células dendríticas, independientemente del receptor 4 tipo Toll. — «*Mycobacterial heat shock protein 65 enhances antigen cross-presentation in dendritic cells independent*

of Toll-like receptor 4 signaling.» — J. Leukoc. Biol. 75(2) (2004) 260-266. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 198-199.

Resumen:

Se ha demostrado que la proteína de choque térmico (HSP) incrementa el procesamiento y la presentación antigénica a través de su asociación con péptidos antigénicos y distribución de estas partículas a las rutas del complejo mayor de histocompatibilidad I. En este estudio, se detecta que la Hsp65 tiene la capacidad de presentar una proteína exógena por las células dendríticas (DC) a células T CD8 sin necesidad de formar complejos entre la Hsp65 y la proteína. Esta capacidad es independiente de su poca capacidad estimuladora sobre DC, que solamente se detectó después de prolongadas incubaciones. Cuando es eliminado el efecto de la contaminación lipopolisacárida, el Hsp65 no es capaz de activar receptores tipo Toll (TLR)4 en la presencia de CD14 y MD2. Esto explica la incapacidad del Hsp65 para poder conseguir la maduración de DC y revela que la Hsp65 no es un potente estimulador de DC. Por tanto, la Hsp65 incrementa la presentación cruzada de un antígeno soluble y libre por los DC, independientemente de las señalizaciones TLR4 y el incremento de regulación de moléculas co-estimuladoras.

Dres. Dugue, C.; Perraut, R. ; Youinou, P. ; et al. – Efectos de los anticuerpos anti-endoteliales en la lepra y malaria. — «*Effects of anti-endothelial cell antibodies in leprosy and malaria.*» — Immun. 72(1) (2004) 301-309. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 199-200.

Resumen:

Como resultado de dañar las células endoteliales (EC), el *Mycobacterium leprae* desencadena la producción de anticuerpos (Abs). Estos Abs EC (AECAs) se pueden dividir en dos tipos. El primero se une de forma no específica con componentes del citosol (CY) y se detecta por enzimo inmuno ensayo (ELISA). El segundo interacciona específicamente con la membrana EC (MB) y requiere el empleo de separación celular fluorescencia-activada (FACS). Se evaluó la presencia de ambos tipos de AECAs en 68 pacientes de lepra. El ELISA resultó positivo en 35, pero también en 30 de 34 pacientes de malaria y 17 de 50 controles sanos. Sin embargo, mientras que el FACS solamente detectó reactividad MB en tres pacientes de malaria y cuatro controles, esta reactividad se detectó en 27 pacientes de lepra, más del tipo lepromatoso que tuberculoide. La especificidad de la MB, que no absorbimos mediante incubación con lípidos CY, predominó sobre la CY en lepra, mientras que en malaria, la reactividad EC se restringió a la CY. El análisis mediante Western blot y electroforesis bi-dimensional, reveló que la calreticulina, vimentina, tubulina y proteína de choque térmico 70, son las dianas de las AECA

de los pacientes de lepra, pero otras proteínas permanecen todavía sin identificar. Estos anti-Abs, pero no los de los pacientes de malaria, se activan en los EC, como indicaba el incremento en la regulación de E-selectina y molécula de adhesión intracelular 1, y/o los induce a la apoptosis, como quedó documentado por cuatro métodos distintos. Nuestros hallazgos sugieren que en algunos, pero no todos los pacientes de lepra, los AECA desempeñan un papel en la patogénesis.

Dres. Hasan, Z.; Shah, B. H.; Mahmood, A.; et al. – Efecto de la virulencia micobacteriana y la viabilidad de la señalización por quinasa MAP y producción alfa TNF por los monocitos humanos. — «*The effect of mycobacterial virulence and viability on MAP kinase signalling and TNF alpha production by human monocytes.*» — Tuberculosis (Edinb). 83(5) (2003) 299-309. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 1 (2004), págs. 80-81.

Resumen:

PROPUESTA: El éxito del *Mycobacterium tuberculosis* como patógeno humano depende de su capacidad para tolerar e incluso manipular mecanismos defensivos del huésped. OBJETIVO: Determinar la inducción del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF alfa) un mediador central inmunitario, por los monocitos humanos infectados con *M. tuberculosis* virulento, *M. leprae* y *M. bovis* BCG atenuado. DISEÑO: Si las micobacterias-inducen la activación celular de α -TNF se investigó utilizando un inhibidor de la proteína tirosina cinasa (PTKs) y un inhibidor de la proteína mitogen-activada (MAP). RESULTADOS: La producción TNF alfa era significativamente menor durante la infección con *M. tuberculosis* virulenta que con BCG y su respuesta diferencial era independiente de la viabilidad micobacteriana. La producción de TNF-alfa comprometía las rutas PTK y cinasis MAP. La producción disminuida de TNF alfa por *M. tuberculosis* se asocia a la reducción de la extensión y duración de la fosforilación de las cinasas extracelulares-reguladas por señalización (ERK 1/2). La infección con *M. leprae* inició la activación ERK 1/2, así como una baja producción alfa TNF. CONCLUSIÓN: El mantenimiento de la respuesta diferencial a preparaciones tanto activas como inactivadas por calor sugiere que la baja producción de TNF-alfa asociada con las micobacterias virulentas es por diferencias en la presencia de componentes capaces de iniciar receptores de reconocimiento de patrones del huésped, más que hechos asociados al movimiento de fagosomas o la liberación activada de moduladores intracelulares.

Dres. Shankarkumar, U.; Ghosh, K.; Badakere, S.; et al. — Nuevos alelos HLA clase I asociados con pacientes de lepra en India. — «*Novel HLA class I alleles associated with indian leprosy patients.*» — J. Biomed. Biotechnol. 2003(3) (2003) 208-211. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 1 (2004), pág. 83.

Resumen:

Ya se dispone de muchos trabajos que presentan asociaciones con HLA clase II, sin embargo los datos sobre asociaciones HLA clase I están limitados y resultan inconsistentes en los estudios de lepra. Aquí se presentan las distribuciones de alelos HLA A, B, y C por medio de la técnica molecular de elevada resolución PCR-SSOP en 32 pacientes de lepra comparado con 67 controles con los mismos antecedentes étnicos. Los resultados del estudio presentan un incremento en la frecuencia de HLA A*0206, A*1102, B*4016, B*5110, Cw*0407, y Cw*0703 cuando se compara con los controles. También se observó una disminución significativa en la frecuencia de HLA A*0101, Cw*04011, y Cw*0602. También estaban incrementados los haplotipos A*1102-B*4006-Cw*1502 entre los pacientes de lepra lepromatosa cuando se les comparó con los controles. Parece ser que los alelos HLA clase I desempeñan papeles muy importantes en la asociación con la patogénesis entre los pacientes de lepra de la India.

Dres. Sridevi, K.; Khanna, N.; Chattree, V.; et al. — Reversión de la anergia de la célula T en los pacientes de lepra: presentación in vitro con antígenos *Mycobacterium leprae* utilizando murabutido y péptido Trat en la administración liposómica — «*Reversal of T cell anergy in leprosy patients: in vitro presentation with Mycobacterium leprae antigens using murabutide and Trat peptide in liposomal delivery.*» — *Int. Immunopharmacol.* 3(12) (2003) 1589-1600. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 1 (2004), págs. 83-84.

Resumen:

El *Mycobacterium leprae*, el agente causal de la lepra, se localiza y multiplica entre los monocitos del huésped y macrófagos. Las respuestas inmunes mediadas por células (CMI) desempeñan un papel vital como se manifestó en la elevada CMI en pacientes BT/TT (borderline y tuberculoides) y por el contrario muy bajo en pacientes BL/LL (borderline y lepromatoso). En este trabajo, se ha intentado inmunomodular las células T anérgicas de los pacientes de lepra lepromatosa presentando un antígeno micobacteriano en combinación con un adyuvante celular T, murabutínico (análogo activo del dipéptido muramil MDP-BE) y un péptido Trat (epítipo célula T de la proteína de membrana integral (Trat) de *Escherichia coli*) en forma sólida (liposomas) o forma soluble (media). Las PBMNC de controles normales, BT/TT y BL/LL se estimularon in vitro con cinco antígenos micobacterianos en la siguiente formulación, Ag, Ag+murabutido, Ag+murabutido+péptido Trat o con liposomas o intermedio. Al administrar los antígenos en liposomas con murabutido y péptido Trat todos presentaron respuestas activas muy linfoproliferativas ($p < 0.001$) en los tres grupos. El gamma IFN e IL-2 eran significativamente elevados ($p < 0.001$) en los sobrenadantes de los cultivos com-

parado con IL-10 e IL-4 confirmando un cambio de CD4+Th2 a Th1 en pacientes de lepra con modo sólido de presentación antigénica. Las células PBMNC de los pacientes lepromatosos también presentan proliferación celular T consistente en todas las formulaciones. También se evaluó el mecanismo de procesar antígenos liposómicos con distintos inhibidores que interfieren en las distintas fases de la presentación antigénica. Los resultados obtenidos sugieren que puede diseñarse preparados inmunoterapéuticos para revertir las células T anérgicas de los pacientes lepromatosos a células T proliferantes con la liberación de citocinas Th1 restaurando la respuesta CMI en estos pacientes.

Dres. Stefani, M. M.; Martelli, C. M. ; Gillis, T. ; et al. — Expresión génica tipo *in situ* del citocino tipo 1 y mecanismos asociados con la progresión precoz de la lepra. — «*In situ type 1 cytokine gene expresión and mechanisms associated with early leprosy progresión.*» — J. Infect. Dis. 188(7) (2003) 1024-1031. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 1 (2004), pág. 84.

Resumen:

Hemos explorado el valor pronóstico de los modelos de expansión citocínica *in situ* en 39 pacientes con lepra paucibacilar de una sola lesión con dosis única y con 3 años de seguimiento. Se cuantificaron la interferon (IFN)-gamma, interleucina (IL)-12, IL-10, IL-4 factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y proteína inflamatoria macrófagica (MIP)-1alfa mRNA en muestras de biopsias cutáneas en el momento del diagnóstico y se detectó DNA *Mycobacterium leprae* en 51.4% de los casos. El predominio de la inmunidad de tipo 1 con IFN-gamma cuantificable e IL-4 no detectable indicativo de una inmunidad mediada por células efectivas es compatible tanto con la reacción de reversión (33.3%) y la resolución de lesiones (64%). Una correlación positiva entre IL-12 y gamma IFN indicó polarización tipo 1 vía IL-12. La correlación TNF-alfa/MIP-1 alfa implica una inducción TNF-alfa de quimiocinas, importante para la formación de granulomas. Las correlaciones positivas entre citocinas reguladoras clase IL-10 e IFN-gamma, IL-10 e IL-12, IL-10 e INF- α supone que puede haber algún nivel de mecanismo intralesión pro – o anti inflamatorio esencial para evitar inmunopatologías.

Dres. Vanderborgh, Patricia R.; Matos, Haroldo J.; Salles, Ana M.; et al. — Polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en las posiciones –238 y –308 del promotor para TNF α : Evaluación clínica y bacteriológica en la lepra. — «*Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at –238 and –308 positions in the TNF α promoter: clinical and bacteriological evaluation in leprosy.*» — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 143-148.

Resumen:

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) juega un papel importante en la orquestación de los complejos eventos que ocurren en la inflamación y la respuesta inmunitaria. La presencia de polimorfismos simples en polinucleótidos (SNPs) dentro de la región promotora del gene TNF α ha sido asociada a numerosas enfermedades. El objetivo del estudio fue el investigar la distribución de los polimorfismos en las posiciones -238 (G/A) y -308 (G/A) del promotor del TNF α , y su asociación con las diferentes formas clínicas de la lepra. Se evaluó, además, el índice bacteriológico entre los pacientes MB estudiados para poder investigar la posible influencia de cada polimorfismo sobre la carga bacilar. En el estudio se incluyeron 631 pacientes con lepra (401 MB y 230 PB) los cuales fueron adicionalmente separados de acuerdo a su etnicidad como Afro- y Euro-brasileños. La combinación de SNPs en los haplotipos generó 3 diferentes formas: TNFG.-G, TNFG.-A y TNFA-G. No obstante las marcadas diferencias en la frecuencia de los haplotipos entre los grupos étnicos, no se observaron diferencias estadísticas en las frecuencias de los haplotipos entre los pacientes MB y PB. Los análisis mostraron un menor índice bacteriológico entre los portadores-308 que entre los portadores-238 donde el IB fue mayor. Aunque en este análisis sobre la relación entre los polimorfismos y el tipo clínico de la enfermedad no se llegó a observar significación estadística, parecería ser que al menos entre los pacientes MB los polimorfismos pueden contribuir al grado de severidad observado.

Dres. Williams, D. L.; Oby-Robinson, S.; Pittman, T. L.; et al. — Purificación de RNA *Mycobacterium leprae* para análisis de expresión génica de muestras de biopsias. — «*Purification of Mycobacterium leprae RNA for gene expression analysis from leprosy biopsy specimens.*» — *Biotechniques* 35(3) (2003) 534-536, 538, 540-541. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 1 (2004), pág. 94.

Resumen:

El análisis de expresión génica en *Mycobacterium leprae*, un patógeno intracelular obligado y agente etiológico de la lepra, ha padecido contratiempos por la falta de un método eficiente para purificar RNA de las lesiones. Por tanto, hasta hoy día sólo se dispone de transcrito para unos pocos genes. Se evalúa en este estudio un método de homogenización/extracción RNA, en tubo único que produce suficiente RNA para estudiar la expresión de 30 genes de una única biopsia de un paciente multibacilar y demuestra que se puede purificar el RNA después de la fijación de las biopsias en etanol 70% hasta un año después. Esto representa un gran avance en la capacidad de estudio. La expresión génica de *M. leprae* directamente del material biopsiado y debe ayudar a confirmar y definir los genes asociados con la supervivencia intracelular de este patógeno humano.

Patología, Fisiopatología y Bioquímica

Dres. Dogra, Sunil; Kaur, Inderjeet; Kumar, Bhushan. — Fimosis como manifestación de compromiso genital en la lepra. — «*Phimosis as a presenting manifestation of genital involvement in leprosy.*» — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 1 (2004), págs. 54-55.

Resumen:

Aunque el compromiso testicular es muy conocido en la lepra, hay muy pocos trabajos sobre la presencia y afectación de estas lesiones. En la mayoría de los trabajos, las lesiones están presentes en el escroto con o sin compromiso del pene, prepucio o glande. Se informa en este trabajo de un caso de lepra lepromatosa borderline (BL) con reacción de tipo 1, con lesiones cutáneas sobre el prepucio tipo fimosis.

Dres. Kumar, Anil; Girdhar, Anita; Girdhar, B. K. — Engrosamiento neural en pacientes de lepra y riesgo de parálisis: un estudio sobre el terreno en Agra, India. — «*Nerve thickening in leprosy patients and risk of paralytic deformities: a field based study in Agra, India.*» — *Lepr. Rev.*, vol. 75, núm. 2 (2004), págs. 135-142.

Resumen:

Este trabajo evalúa la magnitud del problema de engrosamiento neural entre los pacientes de lepra detectada en el distrito de Agra. Se examinaron cuidadosamente todos los pacientes diagnosticados de lepra para hallar posibles engrosamientos de los nervios cutáneos locales y troncos nerviosos periféricos. En cada caso, se examinaron todos los troncos nerviosos principales de las extremidades, superiores e inferiores, frente y cuello. Se detectó engrosamiento neural en el 94% de los pacientes multibacilares (MB) y entre el 52% de paucibacilares (PB). El engrosamiento neural predomina en varones en casos ya prevalentes, más que en los casos nuevos sin tratar y se incrementa con la edad y el retraso en el tiempo de diagnóstico ($P < 0.001$). Se hallaron deformidades visibles de grado ≥ 2 en el 10% (58/573) de pacientes de lepra; las deformidades tipo paralíticas eran del 78% (45/58). Se observó mano en garra sólo o en combinación, en el 82% (37/45) de pacientes con parálisis. El riesgo (probabilidad) de presentar deformidades era elevado (15-18 veces) con el aumento en la cantidad de nervios engrosados entre los pacientes con lepra neurítica y se correlaciona con un re-

traso en el diagnóstico de más de 5 años. Las deformidades también son más frecuentes en los que presentan lesiones cutáneas con 3 o más nervios engrosados. Los hallazgos indican que la detección y tratamiento precoz son de gran utilidad para prevenir deformidades.

Dres. Lee, H. N.; Embi, C. S.; Vigeland, K. M. ; et al. — Tuberculosis pulmonar y lepra concomitante. — «*Concomitant pulmonary tuberculosis and leprosy.*» — J. Am. Acad. Dermatol. 49 (4) (2003) 755-757. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 1 (2004), pág. 77.

Resumen:

La tuberculosis pulmonar y la lepra son poco frecuentes, aun en los países endémicos. Se informa de un caso de un paciente con lepra lepromatosa borderline y reacción reversión de tipo 1 diagnosticado mientras el paciente se encontraba en tratamiento por tuberculosis pulmonar. El diagnóstico se efectuó en base a la histopatología y características y tinción Fite-Faraco.

Dres. Mohanty, Keshar K.; Joshi, Beenu; Katoch, Kiran; et al. — Leprorreacciones: respuestas humorales y celulares a los antígenos 65kDa, 28kDa, y 18 kDa del *M. leprae*. — «*Leprosy reactions: humoral and cellular immune responses to M. leprae, 65kDa, 28kDa, and 18kDa antigens.*» — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 149-158.

Resumen:

En este estudio se examinó la respuesta inmunitaria contra algunas proteínas de estrés de *Mycobacterium leprae* en pacientes con lepra con y sin leprorreacción. Comparados con los controles sanos, los pacientes con lepra mostraron altos niveles de anticuerpos contra todos los antígenos probados. La respuesta en anticuerpos contra el antígeno de 18 kDa fue significativamente mayor en los pacientes con reacción tipo 1 que en los pacientes con lepra TT, los pacientes con lepra subpolar sin reacción tipo 1, o los pacientes con reacción Tipo 2. Los pacientes subpolares (BT/BL), los lepromatosos (LL) y aquellos sin reacciones (tipos 1 y 2) tuvieron niveles más elevados de anticuerpos contra un extracto soluble de *M. leprae* (MLSE) y contra la proteína de 65 kDa, que los pacientes del grupo tuberculoides (TT). Los pacientes L, los subpolares, y los pacientes con reacción tipo 1 tuvieron mayores niveles de anticuerpos contra la proteína de 28 kDa que los controles sanos. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la respuesta en anticuerpos contra los antígenos (MLSE, 65 kDa, y 28 kDa) entre los pacientes con reacción y aquellos sin reacción. Por otro lado, comparados con los pacientes BL/LL, una proporción significativa de los pacientes TT/BT muestra-

ron una respuesta linfoproliferativa positiva frente al MLSE. Además, la respuesta linfoproliferativa contra el MLSE fue significativamente mayor en los pacientes con reacción tipo 1 que en los pacientes sin reacción. En ninguno de los grupos se observó diferencia en la respuesta proliferativa contra la proteína de 65 kDa. Así, los hallazgos de niveles elevados de anticuerpos contra las proteínas de estrés en los pacientes con reacción tipo 1, especialmente contra la proteína de 18 kDa, junto con la elevada respuesta proliferativa contra el MLSE, sugieren la coexistencia de la inmunidad celular y la inmunidad humoral en los pacientes durante la reacción de tipo 1. En las reacciones de tipo 2 no se pudo demostrar un papel significativo de las proteínas de estrés, excepto por la marcada respuesta linfoproliferativa contra el antígeno de 28 kDa.

Dres. Remus, N.; Alcáis, A.; Abel, L. — Genética de las infecciones micobacterianas comunes. — «*Human genetics of common mycobacterial infections.*» — *Immunol. Res.* 28(2) (2003) 109-129. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 260.

Resumen:

Hay un gran interés en el conocimiento del papel de la genética humana en el control de la susceptibilidad/resistencia a las enfermedades de tipo infeccioso. Esto es así en el caso de las dos enfermedades micobacterianas más comunes, lepra y tuberculosis, porque abrirá los conocimientos hacia otros campos sobre todo la prevención y la terapéutica. En esta revisión se debaten distintos sistemas epidemiológicos para la genética ya desarrollados y en actual desarrollo para identificar genes humanos que controlen enfermedades infecciosas, exponiendo los hallazgos obtenidos en el campo de la lepra y la tuberculosis. Aunque los resultados más convincentes son en el HLA-DR2 y NRAMP1 (o gen cercano) en tuberculosis pulmonar y subtipos de lepra y el locus 10p13 en lepra paucibacilar, aún no está determinada la base molecular de sus efectos.

Lepra Experimental

Dres. Benchimol, J. L.; Romero Sa, M. — Adolpho Lutz y controversias sobre la transmisión de la lepra por mosquitos. — «*Adolpho Lutz and controversies over the transmission of leprosy by mosquitoes.*» — *Hist. Cienc. Saude Manguinhos.* 10(Suppl. 1) (2003) 49-93. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 182.

Resumen:

Durante sus años de estudio en Suiza y Alemania, Adolpho Lutz publicó sus primeros trabajos sobre zoología, práctica clínica y tratamientos farmacológicos.

En Limeira, Sao Paulo, inició estudios sobre enfermedades en animales y humanos causadas por gérmenes y parásitos. En 1885-1886, Lutz viajó a Hamburgo para estudiar la morfología de los gérmenes relacionados con enfermedades cutáneas, junto a Paul Gerson Unna, uno de los dermatólogos más prestigiosos de Alemania. Propuso incluir el bacilo de Koch y el de Hansen en un nuevo género. En 1889, Unna nombró a su estudiante como médico encargado de la Lepra en Molokai, Hawai. Después, Lutz mantuvo la teoría de la transmisión por mosquitos de la enfermedad. Llevó a cabo investigaciones para comprobar esta teoría cuando fue jefe del Instituto Bacteriológico de Sao Paulo (1893-1908) y posteriormente del Instituto Oswaldo Cruz (1908-1940). Aunque no tuvo éxito en sus investigaciones, hasta su muerte, en octubre de 1941, mantuvo la convicción de que la lepra se transmite por mosquitos.

Clínica y Diagnóstico

Dres. Cortes, S. L.; Rodríguez, G. — Lepra en niños: asociación entre síntomas clínicos y patológicos. — «*Leprosy in children: association between clinical and pathological aspects.*» — J. Trop. Pediatr. 50(1) (2004) 12-15. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 193.

Resumen:

La lepra en niños constituye un importante problema de salud pública que refleja la transmisión de la enfermedad en la comunidad y la eficacia de los programas de control. Se estudiaron 207 biopsias para evaluar algunos criterios clínicos, epidemiológicos e histopatológicos, así como el grado de concordancia entre los diagnósticos clínicos e histopatológico en niños menores de 15 años, clínicamente diagnosticados de lepra entre marzo de 1994 y septiembre de 2000. Se confirmó lepra histológicamente en 119 casos (57.5%). Un 47% de los niños eran mayores de 10 años (28.5%) y convivían con pacientes de lepra; 35% sólo presentaba una lesión y 43% eran multibacilares. La concordancia clínica e histopatológica; el eczema hipocrómico crónico y la incontinencia melanínica post-inflamatoria eran los estados clínicos más confundidos con la lepra. La lepra en los niños representa el 7% de los casos detectados en Colombia y el elevado porcentaje de casos multibacilares sugiere que el diagnóstico es tardío. Hay que investigar esta enfermedad en todos los niños convivientes de un enfermo de lepra y se recomienda la práctica de la biopsia cutánea para evitar falsos-positivos.

Dr. Croft, Richard. — Dolor neuropático en lepra. — «*Neuropathic pain in leprosy.*»
— Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 173-174.

Resumen:

El dolor neuropático en la lepra parece ser mucho más común de lo que normalmente se considera. Los programas de control de la lepra han hecho mucho énfasis en la distribución de fármacos para la poliquimioterapia, en la fase temprana y la de mejor detección de la enfermedad y en la prevención de discapacidades relacionadas con los miembros anestésicos. Muchos programas han prestado poca atención al problema del dolor neuropático en los pacientes con lepra. El dolor neuropático no responde a los analgésicos usualmente empleados en las reacciones de la lepra, por ejemplo. Por esto, es muy importante que los encargados del tratamiento de los pacientes con lepra den a este problema la atención especial que requiere, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento.

Dres. Félix Lana, Francisco Carlos; Moura Lanza, Fernanda; Velásquez-Meléndez, Gustavo; Castelo Branco, Alexandre; Teixeira, Simone; Cotta Malaquias, Luís Cosme. — Distintos tipos de lepra según el género en el municipio de Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil. — «*Leprosy distribution, by gender, in the Municipality of Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.*» — Hansen. Int., vol. 28, núm. 2 (2003), págs. 131-137.

Resumen:

La lepra es una enfermedad endémica en Governador Valadares. Nuestro estudio revela que los índices de detección están desigualmente distribuidos en las áreas urbanas y por géneros. El propósito del trabajo es analizar la detección de la lepra por género en Governador Valadares. Se observó una proporción de casos mayor en mujeres que en hombres, 55.3% y 44.7% respectivamente. Este dato fue confirmado por un mayor índice de detección, 10,20/10.000 en mujeres contra 9,27/10.000 en hombres. Se verificó que el 56,6% de casos que afecta a las mujeres fueron detectados por presentación de los afectados al centro sanitario. La forma tuberculoide es más frecuente en mujeres y los tipos borderline e indeterminada más frecuente en hombres. Esto explicaría la mayor proporción de discapacidades en los hombres, de 19,7% comparado con 9% de mujeres, confirmando el retraso en el diagnóstico a hombres. Llegamos a la conclusión de que la lepra se presenta de manera distinta en hombres y mujeres, con mayor discapacidad física en los hombres. Este estudio enfatiza por tanto la importancia de implantar estrategias sanitarias que consideren las necesidades socio-biológicas de los hombres y mujeres para conseguir un acceso equitativo a los servicios sanitarios.

Dres. Furuta, Mutsuhiro; Hatano, Kentaro; Okano, Yoshiko; et al. — Cuerpos esféricos axonales en los nervios periféricos de los pacientes de lepra. — «*Axonal spherical bodies in the peripheral nerves of leprosy patients.*» — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 159-165.

Resumen:

Se observaron cuerpos esféricos de aproximadamente 10 μm de diámetro en los axones de especímenes de nervios periféricos obtenidos durante el examen post-mortem de pacientes de lepra. Estos cuerpos esféricos, que no se habían descrito antes, se encontraron en los fascículos de todos los nervios de las extremidades examinadas incluyendo los nervios mediano, radial, lunar, peroneal y ciático. Su incidencia no estuvo relacionada con el tipo de lepra y se observaron con más frecuencia por debajo del perineurium engrosado característico de la lepra.

Observados al microscopio electrónico de transmisión los cuerpos esféricos mostraron una estructura laminar, aunque algunos de ellos aparecieron amorfos. No se observaron estructuras sugerentes de orgánulos dentro de los cuerpos esféricos. Además de su estructura laminar, estos cuerpos y las capas envolventes de mielina aparecieron parcialmente polarizadas.

Los cuerpos esféricos axonales observados en nuestro estudio parecen representar lesiones formadas gradualmente por la desnaturalización de glicoproteínas a lo largo de períodos prolongados de tiempo y parecen estar asociados con el engrosamiento del perineurio de los nervios ocasionado por la lepra.

Dres. Gomes Guerra, Jackeline; Oliveira Penna, Gerson; Miranda de Castro, Lia Cândida, et al. — Informe de episodios de eritema nodoso leproso seriado: perfil clínico, base inmunológica e implementación de tratamiento por los servicios sanitarios. — «*Avaliação de série de casos de eritema nodoso hansênico: perfil clínico, base imunológica e tratamento instituído nos serviços de saúde.*» — [Erythema nodosum leprosum cas series report: clinical profile, immunological basis and treatment implemented in health services]. — *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 37, núm. 5 (2004), págs. 384-390.

Resumen:

El eritema nodoso leproso es un episodio inflamatorio agudo que se presenta durante el curso crónico de la lepra. Se le considera un desequilibrio inmunitario y una causa importante de morbilidad y discapacidad. En este trabajo se evalúa el perfil clínico, serológico e histopatológico de 58 pacientes con eritema nodoso leproso reclutados secuencialmente desde julio a diciembre de 2000, en un área endémica de Brasil Central (Estado Goiás). La mitad de los casos fueron considerados graves y 66% de los mismos presentaron el primer episodio de la reacción

durante el tratamiento específico. La mayoría de pacientes y controles eran positivos frente al anti-PGL-I IgM. El hallazgo histopatológico más frecuente era la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes intracelulares, infiltrado inflamatorio perivascular/periadnexial mononuclear y agresión neural. Se trataron el 96% de los pacientes con esteroides sistémicos durante el primer episodio. Los resultados revelan una asociación entre ENL y neuritis y la administración de talidomida.

Dres. Jardim, M. R.; Antunes, S. L. G.; Santos, A. R.; et al. — Criterios para el diagnóstico de lepra neural pura. — «*Criteria for diagnosis of pure neural leprosy.*» — J. Neurol. 250(7) (2003) 806-809. — Tropical Disease Bulletin. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 194.

Resumen:

El diagnóstico clínico de la lepra neural pura (PNL) sigue siendo un problema de salud, sobre todo porque las lesiones cutáneas –un signo cardinal de la lepra– están ausentes. Además, no se identifica siempre al bacilo de lepra, aunque se efectúe una biopsia neural. Este estudio, en un intento de conseguir un diagnóstico PNL para los pacientes derivados a nuestra clínica ambulatoria, utilizó unos criterios muy variados. Las biopsias neurales efectuadas en 67 individuos cuyos exámenes clínicos, neurológicos y electrofisiológicos sugirieron neuropatía periférica fueron sometidos al test de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El principal caso de disfunción neural fue la mononeuropatía multiplex, neuritis que en el 89% de los casos presentaba disfunción sensitiva y disfunción motora en el 81%. La neuropatía axonal constituía el hallazgo electrofisiológico más frecuente, mientras que el estudio histopatológico neural reveló granuloma epitelioides en 14% de los pacientes, y bacilos ácido-alcohol resistentes en 16% e infiltrado no específico y/o fibrosis en 39%. La PCR por *M. leprae* resultó positiva en un 47% de las biopsias neurales (n =23). La PCR, con los criterios clínicos e histopatológicos, puede ser una poderosa arma para identificar y confirmar un diagnóstico PNL.

Dres. Menard, A.; Couppié, P.; Sainte-Marie, D.; et al. — Diagnóstico por PCR de infección por *Mycobacterium ulcerans*: a propósito de tres casos observados en la Guayana Francesa. — «*Diagnostic par PCR de l'infection due à Mycobacterium ulcerans: à propos de trois cas observés en Guyane Française.*» — Bull. Soc. Pa thol. Exot. 96(5) 403-405. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 249.

Resumen:

El *M. ulcerans* es la tercera infección micobacteriana más importante en el mundo. Se ha descrito en muchos países, incluyendo la Guayana Francesa. Su diagnóstico por medio del cultivo es difícil, ya que esta técnica es difícil de realizar en

áreas endémicas y su sensibilidad no es fiable. Por estos motivos, el diagnóstico de la enfermedad suele retrasarse. Sin embargo, se dispone de métodos moleculares para diagnosticar rápidamente infecciones por *M. ulcerans* y poder distinguirlo de otras micobacterias. Informamos de tres casos de infección cutánea por *M. ulcerans* observado en la Guayana Francesa. El diagnóstico inicial se efectuó por medio de la reacción en codón de la polimerasa y se confirmaron posteriormente mediante cultivo (en dos pacientes), inoculación en ratones (en un paciente) Un diagnóstico más rápido de infección por *M. ulcerans* mejoraría el pronóstico de esta infección.

Dres. Pimentel, M. I. F.; Borges, E.; da Costa Nery, J. A.; et al. — Examen neurológico en lepra multibacilar: correlación entre los nervios afectados y la discapacidad en el momento del diagnóstico y la presencia de neuritis manifiesta. — «*Initial neurological exam of multibacillary leprosy: correlation between the presence of affected nerves and the disability present at diagnosis and with the occurrence of overt neuritis.*» — An. Bras. Dermatol. Rio de Janeiro, 78(5) (2003) 561-568. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 196.

Resumen:

ANTECEDENTES: Las discapacidades constituyen los mayores problemas de la lepra. Es importante identificar los factores de riesgo comprometidos para así identificar los posibles pacientes en riesgo.

OBJETIVOS: Determinar la presencia de nervios engrosados y/o dolorosos ya presentes en el examen inicial, así como el desarrollo subsiguiente de neuritis, durante y después de la multiterapia.

MÉTODOS: Se estudiaron ciento tres pacientes con formas multibacilares de lepra y se comprobó la presencia de nervios periféricos comprometidos en el momento del diagnóstico, el grado de discapacidad antes del tratamiento (DGBT) y la presencia de episodios de neuritis durante y después de la multiterapia.

RESULTADOS: La detección de nervios periféricos afectados se correlaciona estadísticamente ($p < 0.005$) con la presencia de discapacidades (DGBT > 0) También se correlaciona significativamente con el desarrollo de neuritis durante el seguimiento (promedio de 64.6 meses) desde el diagnóstico, durante y después de la multiterapia.

CONCLUSIONES: Se enfatiza la necesidad de un correcto examen de los nervios periféricos en pacientes multibacilares en el momento del diagnóstico, para prevenir la aparición de discapacidades ya presentes y, sobre todo, para prevenir discapacidades futuras.

Dres. Rijal, A.; Agrawal, S.; Agarwalla, A.; et al. — Eritema nodoso leproso vesicular: informe de un caso en Nepal. — «*Bullous erythema nodosum leprosum: a case report from Nepal.*» — Lepr. Rev., vol. 75, núm. 2 (2004), págs. 177-180.

Resumen:

Se diagnosticó un paciente lepromatoso, en multiterapia (MDT) OMS de tipo multibacilar, con lesiones recurrentes en forma vesicular durante 4-5 años. Las lesiones se asocian a fiebres elevadas y el examen clínico reveló múltiples máculas hipopigmentadas sobre las extremidades. También se hallaron múltiples cicatrices atróficas en las nalgas y extremidades inferiores. Los nervios cubital bilateral, cutáneo radial y poplíteo lateral estaban engrosados. El día 10 de la terapia OMS-MB-MDT desarrolló una bulla flácida en una extremidad inferior. La baciloscopia detectó un IB de 3+ y la histopatología era consistente con una reacción de tipo II. Se inició el tratamiento con terapia corticosteroides pero continuaron apareciendo nuevas lesiones y se derivó a un centro de referencia para iniciar tratamiento con talidomida. Tuvo una buena respuesta clínica y permaneció libre de síntomas después de la reducción gradual de la dosis. Hay que distinguir la ENL de las reacciones vesiculares medicamentosas, del pénfigo vulgar, penfigoide vesicular y otras enfermedades de tipo ampollosas.

Dr. Rodríguez, Gerzain. — Adenopatías generalizadas como presentación de la reacción leprótica tipo 2. — «*Generalized adenopathy as a manifestation of type 2 reactional leprosy.*» — *Biomédica*, vol. 23, núm. 4 (2003), págs. 373-387.

Resumen:

Las reacciones en los pacientes con lepra son manifestaciones clínicas graves de inflamación aguda en las lesiones crónicas del enfermo, capaces de producir daño irreversible e incapacitante. Estudiamos un hombre de 46 años con reacción leprótica tipo 2, que consultó por fiebre, malestar general, sensación de obstrucción nasal, nódulos cutáneos y adenopatías generalizadas. El cuadro hemático mostró leucocitosis con neutrofilia. Entre varios diagnósticos clínicos sugeridos no se pensó en lepra. Una biopsia ganglionar demostró necrosis extensa del órgano que estaba infiltrado por polimorfonucleares y macrófagos espumosos, con necrosis de vénulas y depleción linfoide. No se hizo coloración de ZN, pero sí de Gomori, que tiñó muy bien los bacilos de Hansen, pero no se detectaron por el patólogo, que no hizo un diagnóstico concluyente. Veinte meses después, el paciente presentó síntomas semejantes con adenopatías generalizadas y nódulos cutáneos más numerosos, la biopsia de uno de los cuales demostró lepra lepromatosa con eritema nodoso leproso o reacción tipo 2. El tratamiento antileproso con poliquimioterapia y antirreaccional con talidomida curó al paciente, que 3 años después no presenta secuelas, pese a los 20 meses transcurridos para confirmar el diagnóstico. Comentamos este caso clínico y revisamos los factores predisponentes, la histopatología, los diagnósticos diferenciales de la adenopatía leprosa, la patogenia, el pronóstico y el tratamiento de la reacción tipo 2 en lepra, que constituye una urgencia médica, capaz de originar incapaciti-

dad grave y que, como en este enfermo, puede cursar con adenopatías como signos y síntomas predominantes.

Dres. Stump, Patrick R. N. A. G.; Baccarelli, Rosemari; Marciano, Lúcia H. S. C.; et al. — Dolor neuropático en los pacientes de lepra. — «*Neuropathic pain in leprosy patients.*» — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 134-138.

Resumen:

Aunque la introducción de la poliquimioterapia por la Organización Mundial de la Salud ha reducido dramáticamente la prevalencia de la lepra a nivel mundial, la enfermedad es todavía un problema de salud pública en muchos países, con casi 600.000 casos diagnosticados en 2001. El daño a los nervios periféricos es un componente crítico de la lepra y la pérdida sensorial y motora que le siguen es la base de muchas de las características clásicas de la enfermedad que incluyen heridas en la piel, cortes, úlceras plantares, manos en garra, pie caído y cierre incompleto de los párpados. Uno de los aspectos más remarcables de la lepra es la creencia general de que los pacientes no sienten dolor. Sin embargo, el dolor neuropático se está manifestando como un problema cada vez mayor entre los pacientes con lepra. El dolor puede ser enmascarado por la inflamación del tejido que ocurre principalmente durante los episodios de activación inmune o neuropática asociada al daño o disfunción del sistema nervioso. El presente estudio, realizado en 358 pacientes, revela una considerable prevalencia de dolor neuropático, y presenta evidencias de que este es un fenómeno común que debe ser de alta prioridad para aquellos encargados de los programas de control de la lepra.

Dres. Ustianowski, A. P.; Lockwood, D. N. — Lepra: diagnóstico y planteamiento actual de tratamiento. — «*Leprosy: current diagnostic and treatment approaches.*» — *Curr. Opin. Infect. Dis.* 16(5) (2003) 421-427. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 1 (2004), pág. 79.

Resumen:

OBJETIVO DE ESTA REVISIÓN: La lepra sigue constituyendo un gran problema y los casos de lepra pueden presentarse a los servicios sanitarios fuera de las zonas o áreas endémicas de la enfermedad. En este trabajo revisamos los avances biológicos y clínicos más recientes. **HALLAZGOS ACTUALES:** La secuenciación del genoma ha constituido un gran avance y permitirá nuevas posibilidades para la investigación. Los tres criterios cardinales (máculas anestésicas, nervios engrosados y bacilos ácido-alcohol resistentes en los frotis) no han sido superados hoy día. La poliquimioterapia es muy efectiva con un índice bajo de

recidivas, aunque la duración óptima del mismo todavía no ha podido ser concretado. La afectación neural constituye un problema significativo (en algunos casos sólo el 50% responde al tratamiento con esteroides). El estigma sigue siendo un gran problema, pero se lucha constantemente contra él. RESUMEN: Lejos de ser eliminado como problema de salud pública, la lepra continúa causando morbilidad a largo plazo, tanto en el tercer mundo como en el desarrollado. Se necesitan nuevos tratamientos para las leproreacciones y la duración óptima del tratamiento tiene que ser evaluada.

Terapéutica

Dres. Ashitani, J.; Yanagi, S.; Arimura, Y.; et al. — Síndrome de distrés respiratorio agudo inducido por rifampicina con altos niveles de productos neutrófilos y eosinófilos en el líquido de lavado broncoalveolar. — «*Acute respiratory distress syndrome induced by rifampicin with high levels of neutrophil and eosinophil products in bronchoalveolar lavage fluid.*» — *Respiration* 70(5) (2003) 541-543. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2, pág. 187.

Resumen:

Se describe un caso de síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) causado por rifampicina durante el tratamiento de una tuberculosis pulmonar. Se detectó gran cantidad de proteína catiónica eosinófila, así como también interleucina-8 y elastasa neutrófila. Basado en estos resultados junto al test de estimulación de linfocitos positivo, concluimos que la rifampicina es el agente causal de ARDS. Se consiguió una mejoría clínica con el empleo de corticoides y la resolución del infiltrado pulmonar con radiografía de tórax sin recurrencia de tuberculosis pulmonar.

Dres. Deng, L.; Ding, W.; Granstein, R. D. — La talidomida inhibe la producción del factor de necrosis tumoral-alfa y la presentación de antígenos por células de Langerhans. — «*Thalidomide inhibits tumor necrosis factor-alpha production and antigen presentation by Langerhans cells.*» — *J. Invest. Dermatol.* 121(5) (2003) 1060-1065. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 199.

Resumen:

La talidomida es un tratamiento efectivo para diversos trastornos, incluyendo el eritema nodoso leproso, síndrome de Behcet, lupus eritematoso discoide y en-

fermedad de Crohn. Se cree que la talidomida actúa, al menos parcialmente, inhibiendo el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) producido por los macrófagos. Se estudiaron los efectos de la talidomida sobre las células de Langerhans epidérmicas (LC). Las LC son células dendríticas presentadoras de antígenos que desempeñan un importante papel en las respuestas inmunes cutáneas. Empleando las líneas dendríticas XS106A derivadas de ratón A/J y XS52 de ratones BALB/c como marcadores indirectos de LC, hallamos que la talidomida inhibe la producción de TNF- α en forma concentración dependiente. El análisis Northern reveló que la talidomida reduce significativamente el pico en los niveles mRNA inducido por TNF- α en células XS106A y XS52. Seguidamente, examinamos el efecto de la talidomida sobre LC recién obtenido hasta un 98% empleando selección Ia+ positiva con anticuerpos conjugados a microesferas magnéticas, se redujo la producción TNF- α un 67.7% con un nivel de concentración de 200 microg/mL. La talidomida también presenta un efecto inhibitorio sobre la capacidad de las LC a presentar antígenos a un clon TH1 respondido. La talidomida inhibe la producción de TNF-alfa y la capacidad de presentar antígenos de los LC epidérmicos. Estos mecanismos quizás contribuyen a los efectos terapéuticos observados con este medicamento.

Dres. Li, Li; Xue-jun, Zhu. — Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona. — «*Dapsone hypersensitivity syndrome.*» — J. Clin. Derm. 32(Suppl.) (2003) s115-s117. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 190.

Resumen:

Una mujer de 23 años desarrolló un síndrome de hipersensibilidad a la dapsona (DHS) con fiebre, ictericia con disfunción hepática, linfadenopatía, anemia y dermatitis. Los síntomas desaparecieron con el tratamiento de metilprednisolona de 40 mg/día.

Dres. Queiroz, R. H.; Pereira, R. C.; Gotardo, M. A.; et al. — Determinación de clofazimina en pacientes de lepra por cromatografía líquida de alta resolución. — «*Determination of clofazimine in leprosy patients by high-performance liquid chromatography.*» — J. Anal. Toxicol. 27(6) (2003) 377-380. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 1 (2004), pág. 75.

Resumen:

Se presenta una determinación original, fácil, específica y rápida por medio de cromatografía líquida de alta resolución para la determinación de clofazimina. El procedimiento consiste en extraer el principio activo y el control interno (medazepam) de 0.5 mL de plasma con diclorometano/diisopropil eter (1:1 v/v), apH 3.0, después de precipitar las proteínas con metanol. Se cuantificaron los

medicamentos sobre una fase C8, fase reversa, mediante una fase móvil consistiendo en una mezcla de metanol/0.25 N tampón acetato sódico a pH 3.0 (74:26). El índice de flujo y longitud de orden se fijaron en 1 mL/min y 286 nm, respectivamente. La precisión, linealidad y límite de cuantificación del método estaba entre límites aceptables. El método se consideró adecuado y podía aplicarse en estudios sobre control del nivel sanguíneo y farmacocinético en pacientes de lepra.

Dres. Salamat, A.; Watson, H. G. – La metahemoglobinemia inducida por medicamentos se presenta con angina después de la administración de dapsona. — «*Drug induced methaemoglobinaemia presenting with angina following the use of dapsone.*» — Clin. Lab. Haematol. 25 (5) (2003) 327-328. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 1 (2004), pág. 75.

Resumen:

La anemia puede resultar en una hipoxia tisular que puede exacerbar los síntomas de isquemia. Sin embargo, la hipoxia tisular puede provenir de la presencia de hemoglobina con las características de unión de enlace del oxígeno alteradas. La metahemoglobinemia inducida por medicamentos, en la que el oxígeno se une irreversiblemente a la hemoglobina, puede complicar la utilización de algunos medicamentos. Esta condición se da en hipoxia tisular grave, que es rápidamente reversible por azul de metileno.

Cirugía, Fisioterapia y Rehabilitación Física

Dres. Brandsma, Wim; Larsen, Meredith; Richard, Charles, et al. — Fiabilidad entre los pacientes evaluados del grado de discapacidad de la OMS. — «*Inter-rater reliability of WHO "disability" grading.*» — Lepr. Rev., vol. 75, núm. 2 (2004), págs. 131-134.

Resumen:

En 1960 se introdujo la escala de discapacidades de la OMS. Se aplica sobre todo como indicador de un diagnóstico precoz. Estos índices, normalmente se registran a nivel nacional. La comparación de los datos con los años anteriores o comparación entre programas puede indicar que los pacientes se presentan antes del trata-

miento y por consiguiente se diagnostican antes con menos discapacidades. A pesar de su ya amplio uso como parámetro epidemiológico, el grado de discapacidad de la OMS no ha sido sometido a estudios de fiabilidad. En este trabajo, tres evaluadores no familiarizados previamente con el estudio ni con este método, evaluaron 65 pacientes de lepra cada uno. El valor kappa varía desde 0·87 a 0·89 (95% CI 0·73-1·00) para el valor más elevado y desde 0·90 a 0·96 (95% CI 0·90-0·99) para la valoración EHF (ojo, mano, pie) indicando una excelente reproducibilidad. El trabajo indica que con una formación mínima y experiencia limitada se puede conseguir un elevado grado de fiabilidad en la valoración de discapacidades entre varios evaluados.

Dr. Jayaseelan, Elizabeth; Aithal V., Vijay. — Injerto de fragmentos de piel en úlceras leprosas que no remiten. — «*Pinch skin grafting in non-healing leprous ulcers.*» — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 139-142.

Resumen:

El tratamiento de las úlceras leprosas es inadecuado debido a que la mayoría de éstas todavía se manejan de manera conservadora especialmente en los países en vías de desarrollo, probablemente por dificultades económicas. El procedimiento de injerto de varios fragmentos de piel aunque obsoleto ahora, trata de cubrir este hueco entre coste y efectividad. Se trata de una técnica simple que no requiere mucha experiencia o inversión, y que puede hacerse casi en cualquier área adaptada del consultorio. El procedimiento de injertos múltiples también tiene la ventaja sobre la aplicación de injertos únicos, de que aun cuando uno de estos injertos se rechace, todavía quedan otros injertos que generalmente sanan exitosamente y cubren la zona a su alrededor. Además, si la úlcera está drenando, la descarga fluye entre los injertos, evitando así que éstos sean rechazados. La única desventaja de la técnica de injertos múltiples de piel es la apariencia estética y cosmética final, la cual puede ser no muy a gusto del paciente. Nosotros hemos tenido muy buenos resultados en 4 pacientes sometidos a este procedimiento en nuestra institución. El procedimiento y el resultado final se describen en este artículo.

Dr. Marques, Cristiane Michelle; Moreira, Demóstenes; Neiva de Almeida, Patricia. — Cuidados fisioterapéuticos sobre el tratamiento de las úlceras plantares en los pacientes de la enfermedad de Hansen: una revisión. — «*Physiotherapeutic care on treatment of plantar ulcers of Hansen's disease patients: a review.*» — *Hansen. Int.*, vol. 28, núm. 2 (2003), págs. 145-150

Resumen:

Las úlceras plantares son muy frecuentes en la enfermedad de Hansen y están conectadas con los niveles de sensación protectora en la superficie plantar y factores

externos como presión anormal al andar. Este repaso bibliográfico pretende analizar los planteamientos fisioterapéuticos que pueden acelerar los procesos de curación de heridas lo antes posible. Diversos estudios con distintas técnicas, como masaje manual superficial, radiación ultra violeta infrarroja, terapia ultrasonido, terapia láser de baja intensidad y electro estimulación pulsada con distintos voltajes presentaron eficacia en la curación de úlceras de diversa etiología. Hay algunos estudios que mencionaron la utilización de estos planteamientos en el tratamiento de úlceras plantares en la enfermedad de Hansen, presentando la necesidad de más estudio en esta área.

Epidemiología, Prevención y Control

Dres. Al Samie, Abdul Rahim; Al Qubati, Yasin. — El control de la lepra en la República de Yemen: cooperación entre organizaciones gubernamentales y no-gubernamentales, 1989-2003. — «*Leprosy control in the Republic of Yemen: co-operation between goverment and non-goverment organizations, 1989-2003.*» — *Lepr. Rev.*, vol. 75, núm. 2 (2004), págs. 164-170.

Resumen:

Aunque la prevalencia de la lepra en la República del Yemen es inferior al índice de eliminación de la OMS, es decir, menos de 1/10.000, todavía es considerado un importante problema de salud pública y exige un control y vigilancia continuados, muy significativos en la detección y tratamiento de casos sin diagnosticar y ocultos. En el pasado, algunos conceptos religiosos equivocados generaron formas de comportamiento equivocados hacia los pacientes de lepra, caracterizados por agresión, negligencia y aislamiento. Hasta 1982, después de una visita del leprólogo (Dr. S. K. Noordeen) de la Organización Mundial de la Salud, no había un programa de control de la lepra y no lo hubo hasta 1989, cuando se alcanzó un acuerdo entre el Ministerio de Salud Pública y la Asociación de la lucha contra la lepra alemana (DAHW). Esto condujo a elaborar un programa de control de la lepra en cuatro provincias, que después se extendió a todo el país. Este trabajo describe el progreso conseguido en el control de la lepra en Yemen, 1989-2003, por el Ministerio de Salud Pública y la DAHW, conjuntamente con las asociaciones locales.

Dra. Alves Moreira, T. — Revisión sobre la enfermedad de Hansen: estatus actual y perspectivas. — «*[A panorama of Hansen´s disease: present status and perspec-*

tives].» — Hist. Cienc. Saude Manguinhos. 10(Suppl. 1) (2003) 291-307. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 181.

Resumen:

Se revisan conceptos sobre esta enfermedad endémica que actualmente afecta a 4.4/10.000 habitantes del Brasil, segundo país más endémico del mundo. Tadiana comenta la participación brasileña en el programa iniciado por la Organización Mundial de la Salud y explica que el objetivo de la OMS es eliminar la enfermedad de Hansen del planeta hacia 2005. Sin embargo, el principal objetivo del Brasil es reducir la incidencia de casos a 1/10.000 al año. En el país, la estructura y organización de este programa, que abarca educación y especialización de profesionales para garantizar un diagnóstico precoz de los pacientes, así como un adecuado seguimiento, es organizado por el Sistema Único de Salud (SUS) y ya ha sido implantado en todos los estados de la federación. El tratamiento dura un año. En algunos casos, vuelve a reaparecer más tarde. Tadiana comenta los distintos tipos de enfermedad de acuerdo con las distintas regiones del país. Se han eliminado en el Sur, mientras que en el Norte y Este Central alcanza niveles casi endémicos. Ha trabajado con los pacientes y ex pacientes, primero como enfermera y después en la implementación de planteamientos para la enfermedad de Hansen. Todavía Alves Moreira enfatiza la importancia del diagnóstico precoz, que evita los deterioros físicos y deformidades que se presentan en las fases avanzadas de la enfermedad, reduciendo el estigma asociado con ella.

Dr. Baritt, R. E. — Lepra (Enfermedad de Hansen). — «*Leprosy (Hansen's Disease)*.» — Curr. Treat Options Neurol. 6(2) (2004) 95-103. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 192.

Resumen:

La lepra (enfermedad de Hansen) causa la neuropatía tratable más común en el mundo. Hay varios países endémicos que representan la mayor parte de casos en el mundo y la mayoría de casos detectados en Estados Unidos son inmigrantes. El patógeno es *Mycobacterium leprae*, una micobacteria de crecimiento lento, patógeno intracelular obligado que afecta la piel y los nervios periféricos. La sintomatología cutánea y neurológica se desarrolla durante meses a años después de la infección y se determina por la respuesta del huésped a la misma. La clasificación del espectro inmunológico puede variar dependiendo del sistema inmunológico del huésped. También pueden presentarse «estados reaccionales» que requieren otro tratamiento. Con marcada variación en sus manifestaciones, un tratamiento apropiado depende de un correcto diagnóstico y clasificación del paciente.

Dres. De Aquino, D. M. C.; Santos, J. S.; Costa, J. M. L. — Evaluación de un programa de control de la lepra en un condado hiperendémico del Estado de Maranhao, Brasil. — «*Assessment of a leprosy control program in a hyperendemic county in the State of Maranhao, Brazil 1991-1995.*» — *Cadernos de Saúde Publica* 19(1) (2003) 119-125. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 1 (2004), pág. 103.

Resumen:

Este trabajo es un estudio descriptivo para evaluar el programa de control de la lepra en el municipio de Buriticupu en el Estado de Maranhao, Brasil. Se evaluaron las historias médicas de 214 pacientes con distintos tipos de lepra. Los pacientes fueron tratados en un centro sanitario de la Universidad Federal de Maranhao del mencionado municipio. El estudio comprende 110 casos con lepra paucibacilar (PB) y 104 con lepra multibacilar (MB). Se registraron los pacientes entre enero 1991 y diciembre 1995. Se recoge información en un impreso referente a número de contactos registrados, examinados y evaluados, grado de discapacidad al inicio y finalización del tratamiento y el estatuto del paciente. El análisis de los datos obtenidos se basó en las directrices operacionales desarrolladas por el Ministerio de Sanidad. Había una ligera prevalencia del tipo PB. Los pacientes con discapacidades físicas tanto al principio como al final del tratamiento eran mínimos, así como la cantidad de tratados completamente y contactos examinados. Había un elevado índice de abandono. El programa presentó «un nivel bajo de eficacia» para los indicadores empleados en el estudio.

Dres. Duarte Deps, Patricia; Vigidal Faria, Lorena; Gonçaves, Valéria Cristina; Azolin Silva, Débora; Gotardo Ventura, Cristine; Zandonade, Eliana. — Características epidemiológicas de la transmisión de la lepra en relación a la exposición a armadillos. — «*Epidemiological features of the leprosy transmission in relation to armadillo exposure.*» — *Hansen. Int.*, vol. 28, núm. 2 (2003), págs. 138-144.

Resumen:

Introducción y objetivo: Algunos autores sugieren la posibilidad de que los armadillos, *Dasypos novemcinctus*, constituyen un reservorio medio ambiental de *Mycobacterium leprae*. Se llevó a cabo un estudio para evaluar la correlación entre el contacto humano con armadillo y la incidencia de la lepra. Se revisan algunas características que pueden estar comprometidas en el proceso dinámico del desarrollo de la lepra. El objetivo es comprobar la frecuencia de casos de contacto de lepra con armadillos y el contacto interhumano antes del diagnóstico para establecer la posibilidad de la transmisión *M. leprae* a los humanos a través del contacto con armadillos. Métodos: Se examinaron 107 pacientes de lepra que habían completado su tratamiento MDT, que vivían en la

Colonia-Hospital Pedro Fontes en Cariacica, en el Estado de Espirito Santo, Brasil, 29 pacientes de lepra y 17 pacientes no-lepra del servicio dermatológico de la ciudad de Vitória, Brasil. El estudio incluye datos sobre el consumo de carne de armadillo antes del diagnóstico de la lepra y la existencia de casos conocidos y/o casos de lepra familiar. Se analizaron los datos mediante el test Chi-cuadrado, correlación y test de Fischer. Resultados: 90.4% de los pacientes de lepra y pacientes curados habían consumido carne de armadillo antes de ser diagnosticados, mientras que un 15% de los casos no-lepra había comido carne de este tipo. En el grupo de contactos de lepra antes del diagnóstico, el 96.1% había consumido armadillo y 3,9% no. Este estudio presenta el consumo de carne de armadillo como posible fuente de *M. leprae*.

Dres. Jianping, Shen; Wenzhong, Li; Meiwen, Yu; et al. – Análisis de la detección de nuevos casos de lepra, antes, durante y después del año de las campañas de eliminación. — «*Análisis on the detection of new leprosy cases before, during and after the year of leprosy elimination campaigns.*» — *Lepr. Rev.*, vol. 75, núm. 2 (2004), págs. 157-163.

Resumen:

Se recopilaron los datos sobre los nuevos casos de lepra detectados en un área endémica para analizar el impacto de la detección y la búsqueda de nuevos casos de la campaña de eliminación de lepra (LECs) durante y después del año de las LEC. La cantidad de nuevos casos de lepra detectados durante el año del LEC era significativamente más elevado que anteriormente. La cantidad de nuevos casos detectados después del LEC era similar al detectado antes del año del LEC en países con actividades de detección de casos persistentes. Sin embargo, el número de casos nuevos detectados disminuía significativamente en países sin estas actividades. La distancia media desde las casas de los pacientes detectados durante el LEC a la unidad de control era de 62·8 km, que es superior a la mayoría de casos detectados antes y después del año del LEC. El tiempo promedio desde el inicio de la enfermedad hasta su diagnóstico se acorta después del año de LEC. Los resultados también revelan que llevar a cabo un LEC no tiene impacto significativo sobre la tendencia de búsqueda de casos, dentro de intervalos cortos y en áreas locales, pero puede mejorar significativamente algunos indicadores de los pacientes de lepra y facilitan así el control de la lepra en áreas locales.

Dr. Knuutila, Jukka P. – Facilitación de las necesidades sanitarias de los pacientes de lepra del distrito de Kaski, Nepal. — «*The fulfilment of health care needs of leprosy patients from Kaski District, Nepal.*» — *Lepr. Rev.*, vol. 75, núm. 2 (2004), págs. 153-156.

Resumen:

Se revisaron los historiales médicos de 142 pacientes de lepra del distrito de Kaski, en Nepal Oeste, para evaluar su utilización por los servicios sanitarios relacionados con la lepra y poder cumplir todas las necesidades. La utilización de los servicios se revisa desde el diagnóstico hasta el alta del tratamiento. Se efectuaron las pruebas sobre el músculo voluntario y sensibilidad 15.2 veces de promedio por paciente. De entre los pacientes MB, el 65% tuvieron intervalos mayores de los recomendables. Se administró una terapia de prednisolona en un 40% de casos, pero el 10% no lo completó. Un 28% necesitó calzado especial tipo protector. Del cohorte, el 10% presentó úlceras complicadas y el 28% tuvo, al menos, una admisión. Discapacidades paralizantes que todavía pueden ser corregidas se presentaron en un 10% de los casos.

Dres. Kumar, Brushan; Dogra, Sunil; Kaur, Inderjeet. – Características epidemiológicas de las leproreacciones: 15 años de experiencia en el Norte de la India. — *«Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from North India.»* — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 125-133.

Resumen:

Se realizó un estudio retrospectivo de los expedientes clínicos de los pacientes con lepra en el PGIMER de Chandigarh, India, entre el período 1983 a 1998, para analizar la frecuencia, el tiempo de aparición, y los factores de riesgo de las reacciones leprosas (RL). De los 2.600 casos analizados, 1.494 fueron multibacilares y 1.106 paucibacilares. La presencia de reacción leprosa fue común; 30.9% de los pacientes tuvieron RL durante el tiempo de su primera visita. La incidencia de reacción reversa (RR) fue más alta entre los 6 y 12 meses después de haber iniciado el tratamiento con poliquimioterapia (PQT) y después declinó gradualmente. La RR tardía ocurrió en el 9.5% de todos los casos y se observó hasta 7 años después del tratamiento. El género femenino, la enfermedad diseminada y la enfermedad bacilar, se identificaron como factores de riesgo para la RR. Las reacciones tipo eritema nudoso leproso (ENL) se observaron más frecuentemente durante el segundo y tercer año del inicio de la PQT. Del total de los pacientes que desarrollaron ENL, el 64.3% tuvieron episodios recurrentes que continuaron hasta 8 años después de haber iniciado el tratamiento. La enfermedad lepromatosa, el género femenino y los IB altos (≥ 3) se reconocieron como factores de riesgo para el ENL. La ocurrencia de las reacciones recurrentes y tardías, aunque sean de severidad moderada, subraya la importancia de reconocerlas y tratarlas prontamente para prevenir o para reducir la morbilidad, las complicaciones y el progreso de las deformidades incapacitantes. Aunque se espera que la lepra se haya podido eliminar en todos sus niveles hacia el año 2005, el reconocimiento y manejo de las reacciones leprosas

continuará siendo el reto más importante y esencial en la era de la post-eliminación de la enfermedad.

Dr. Lu, H. M. – Estudio sobre las medidas contra la enfermedad de Hansen durante la Corea Colonial. — «*A study on the measures against Hansen's disease during the Colonial Korea.*» — *Nippon Ishigaku Zasshi* 49 (2) (2003) 223-261. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 1 (2004), pág. 70.

Resumen:

Para evaluar las medidas contra la enfermedad de Hansen durante la era colonial en Corea desde 1910-1945, hemos analizado material tanto coreano como japonés junto a investigaciones en el campo. El gobierno central coreano estableció un hospital en 1916 con medidas frente a la enfermedad de Hansen. Estos esfuerzos se dividen en tres períodos. Al principio se inició como parte de una política colonial. Después, durante el período medio, con el cambio originado por la política japonesa sobre la enfermedad de Hansen se creó una Asociación Coreana, y se aprobó la Ley de Prevención de la enfermedad de Hansen para aislar de manera obligatoria a todos los enfermos de Hansen. Durante el último período, se obligó a todos los internados a aceptar un régimen muy severo y fueron privados de sus derechos humanos. Mi estudio reveló que su política varió mucho con el paso del tiempo. Aunque inicialmente se cuidaban los sufrimientos de los afectados, terminaron aislándolos y violaron sus derechos humanos.

Dr. Monteiro, Y. N. – Profilaxis y exclusión: aislamiento forzoso de los pacientes de Hansen en Sao Paulo. — «*Prophylaxis and exclusion: compulsory isolation of Hansen's disease patients in Sao Paulo.*» — *Hist. Cienc. Saude Manginhos*. 10(Suppl 1) (2003) 95-121. — *Int. J. Lepr.*, vol.72, núm. 2 (2004), pág. 183.

Resumen:

Este artículo pretende revisar la historia de la enfermedad de Hansen en Brasil, analizando el pensamiento y planteamientos médicos de aquel tiempo y la organización en planteamientos de salud que permitían la implementación en Sao Paulo de una política de segregación forzosa para todos los pacientes de Hansen. También analiza cómo este modelo derivó en la estructura y organización de un modelo «Sao Paulo». Abarca la creación de la red estatal de colonias para leprosos, sus características y la aparición de «un estado paralelo» que permanecería hasta 1967, con una total despreocupación y desconocimiento de los cambios que tenían lugar tanto a nivel nacional como internacional de los planteamientos profilácticos.

Dres. Muller, P.; Frederic, M.; Salzer, B.; et al. – Lepra en Guadalupe: disminución en la incidencia de la enfermedad y retraso en el diagnóstico. — «*Leprosy in Guadeloupe (French West Indies): declining disease, increasing diagnosis delay.*» — Ann. Dermatol. Venereol. 130 (6-7) (2003) 619-621. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 1 (2004), págs. 70-71.

Resumen:

INTRODUCCIÓN: Aunque ha sido endémico en el país durante tres siglos, la prevalencia disminuye un 75% durante la última década. Al ser una enfermedad infrecuente puede no ser diagnosticado por el personal sanitario. **PACIENTES Y MÉTODOS:** Estudios retrospectivos de todos los pacientes de Guadalupe desde mayo de 1996 hasta mayo de 2001. **RESULTADOS:** En 10 de los 41 casos, el diagnóstico se ha retrasado más de 6 meses. Nueve de estos 10 casos se presentaron con signos evidentes de enfermedad. El retraso medio antes del diagnóstico de estos 10 casos fue de 22 meses (rango: 7-36 meses). El promedio de visitas al médico antes del diagnóstico definitivo fue de 3.2 (rango: 2-8). La edad media en el momento del diagnóstico en pacientes con diagnóstico retrasado era significativamente mayor que en los que el diagnóstico se confirmó antes (55 vs 37 años). **DISCUSIÓN:** En Guadalupe, un paciente de cada 4 se diagnostica con más de 6 meses de retraso a pesar de tener una presentación clínica clásica. Esto es nocivo para el paciente y la economía sanitaria. Los pacientes con retraso en el diagnóstico son los más mayores. Esta tendencia epidemiológica parece inherente a la «lepra residual». La infrecuencia de la enfermedad es responsable de su desconocimiento por el cuerpo médico. Se observa este fenómeno con la sífilis y el sarampión. Hay un peligro real de diagnóstico erróneo.

Dr. Obregon, D. – Las campañas contra la lepra en Colombia: la retórica de la higiene y la ciencia, 1920-1940. — «*The anti-leprosy campaign in Colombia: the rhetoric of hygiene and science, 1920-1940.*» — Hist. Cienc. Saude Man. 10(Suppl 1) (2003) 179-207. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 183.

Resumen:

Desde la década de 1920, el colectivo médico comprendió que la estrategia para el control de la lepra, basada en la segregación y aislamiento de los pacientes, era ineficaz y cara. En la década de 1930, el nuevo gobierno liberal incorporó la lepra en las instituciones sanitarias generales al unir el Bureau de Lazarets y el Departamento Nacional de Higiene. La estrategia de aislamiento empezó a ser reemplazada por un sistema general de atención sanitaria. La prevención y la investigación desempeñaron un papel más importante y los nuevos

responsables sanitarios ya observaban la lepra desde el punto de vista de costos, enfatizando el tratamiento y haciéndolo obligatorio para todos los afectados. Las mejoras producidas en cuanto al tratamiento se hicieron más disponibles. Sin embargo, la imagen de la enfermedad como condición especial y la segregación eran prácticas muy arraigadas en la cultura colombiana. El planteamiento cambió, pero romper tantas décadas de persecución era una tarea difícil.

Dres. Pimentel, M. I. F.; Nery, J. A. C.; Borges, E.; et al. — Discapacidades en la lepra multibacilar: resultados de un estudio en Brasil. — *«Impairments in multibacillary leprosy; a study from Brazil.»* — *Lepr. Rev.*, vol. 75, núm. 2 (2004), págs. 143-152.

Resumen:

Este es un estudio de cohortes retrospectivos formado por 103 pacientes de lepra multibacilar (18% BB, 48% BL y 34% LL) seguidos durante y después del tratamiento, en un centro de referencia con una clínica de tipo ambulatorio en un área endémica de Brasil por un período promedio de 65 meses desde el inicio de la multiterapia (24 dosis MDT). El objetivo del estudio es identificar el papel de las neuritis manifiestas (presencia de dolor en un tronco periférico neural, con o sin engrosamiento o distensión de la función neural). Se evaluaron empleando la escala de valoración de discapacidades de la OMS antes del tratamiento, al final del mismo y al finalizar el período de seguimiento. El 34% de los pacientes presentó neuritis manifiesta durante la MDT y 45% tuvieron episodios de neuritis durante el período de seguimiento; los nervios más frecuentemente afectados fueron el cubital, peroneal y nervio tibial posterior y los episodios se trataban con terapia a base de esteroides y fisioterapia. Se asociaron las afectaciones con: nervios alterados (doloroso y/o engrosado) en el momento del diagnóstico ($P < 0.005$); retraso en el diagnóstico ($P = 0.0010$); de afectación presente en el momento del estudio ($P = 0.00041$ al final de la MDT y $P = 0.00013$ al final del seguimiento); la frecuencia de neuritis manifiesta durante la MDT ($P = 0.0011$) o durante todo el proceso de seguimiento ($P = 0.015$). Esta información enfatiza la importancia de la detección precoz y de un cuidadoso examen neurológico a través del seguimiento, así como de la importancia de la neuritis en la inducción de discapacidades en la lepra multibacilar.

Dr. Robertson, J. — Los trabajos de Stanley Browne: leprólogo y misionero médico (1907-1986). — *«The papers of Stanley Browne: leprologist and medical missionary (1907-1986).»* — *Hist. Cienc. Saude Manguinhos*. 10 (Suppl 1) (2003) 427-433. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 184-185.

Resumen:

Este trabajo se basa en el estudio de los archivos que complementan los documentos relacionados con la vida y trabajo de Stanley George Browne, conservado en la Biblioteca Wellcome para la Historia y Conocimiento de la Medicina en Londres, especialmente su trabajo en el Congo belga (desde 1936 a 1959), en Uzuakoli, Nigeria (1959 a 1966), en Londres con el Centro para el estudio de la lepra (1966-1980) junto a su labor como consultor internacional. También comenta brevemente unos documentos en cierto peligro de deterioro que están en un pequeño museo del Sanatorio de Culión, Filipinas. Este trabajo es parte del Proyecto Global sobre la Historia de la Lepra, de la Asociación Internacional de la Lepra. Se puede consultar en <<http://www.leprosyhistory.org>>.

Psicología, Educación y Rehabilitación Social

Dr. Pandya, S.S. — Primera conferencia mundial sobre la lepra, Berlín, 1897: la política de la segregación. — «*The first international leprosy conference, Berlin, 1897: the politics of segregation.*» — Hist. Cienc. Saude Manguinhos. 10(Suppl 1) (2003) 161-177. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 184.

Resumen:

Este trabajo revisa los primeros intentos de internacionalizar el problema de la lepra, un tema pasado por alto por historiadores de temas sobre imperialismo y enfermedad. La última década del siglo XIX fue testigo de la paranoia de muchos países occidentales sobre una invasión de lepra vía inmigración y devolvieron éstos a sus respectivos países, si habían sido infectados en las colonias. Estos alarmistas enfatizaron la adopción de la segregación en dichas colonias. Pero el tema de la contagiosidad no pasó inadvertido por los occidentales. La reunión de Berlín puso de manifiesto las distintas opciones y puntos de vista sobre la política de segregación. Se examinaron aquí el papel de distintas autoridades y cinco personajes (Albert Ashmead, Jules Goldschmidt, Edvard Ehlers, Armauer Hansen y Phineas Abraham) públicos de la época.

Dres. Porter, J. D. ; Ogden, J. A. ; Rao, P. V. ; et al. — Introduciendo operaciones de investigación en las prácticas y planteamientos de control de organizaciones no-gubernamentales (ONG): una colaboración entre una ONG de la India dedicada a la lepra y una institución académica internacional. — «*Introducing operations research into management and policy practices of a non-go-*

vernmental organization (NGO): a partnership between an Indian leprosy NGO and an international academic institution.» — Health Policy Plan. 19(2) (2004) 80-87. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 184.

Resumen:

Este informe trata sobre una colaboración entre LEPRO, una organización no-gubernamental (ONG) y la London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) para explorar la posibilidad de incorporar operativos de investigación en el control y toma de decisiones de la ONG. Se utilizó un estudio piloto de Orissa para determinar las ventajas y desventajas de introducir operaciones de tipo investigación para apoyar y asistir la toma de decisiones e implementación de programas dentro de la organización. Los resultados resaltan las dificultades en esta toma de decisiones, pero enfatizan varios puntos muy importantes: colaboraciones de tipo socio-colaborador, cambios en las perspectivas, empleo del tiempo, fijación de prioridades, identificación de fallos del sistema y fortalecer las capacidades institucionales y personales. Los resultados apoyan la decisión de apoyar las ONG para que se comprometan activamente en la investigación. Las ONG tienen la oportunidad, por su dedicación y servicio en las comunidades locales, de recoger información sobre los recursos y limitaciones de las familias y comunidades para conseguir los cuidados y servicios necesarios. Su proximidad a la comunidad les da la sensación de responsabilidad de conseguir que esta información llegue al distrito, a nivel nacional y finalmente al internacional. Esto conseguirá la formación de planteamientos apropiados para el control de enfermedades infecciosas que apoya las necesidades de los pacientes. Las instituciones académicas "externas" pueden ayudar a las ONG para facilitar este flujo de información desde el nivel local al nacional, para asegurar que los planteamientos internacionales de control de la enfermedad son apropiados y servirán las necesidades comunitarias.

Generalidades e Historia

Dres. Benchimol, J. L.; Sa, M. R.; Alves da Cruz, M de S. et al. — Lucha por la supervivencia: la vida de los afectados por enfermedad de Hansen a través de la correspondencia con Adolpho Lutz. — «*Fight for survival: the life of a Hansen's disease sufferer through his correspondence with Adolpho Lutz.*» — Hist Cienc Saude Manguin-

hos. 10(Suppl. 1) (2003) 361-396. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 181-182

Resumen:

Este proyecto revisa todas las cartas entre la familia de un paciente de Hansen (lepra) en el estado de Maranhao, en el noreste de Brasil y el doctor y bacteriólogo Adolpho Lutz. Durante más de veinte años, Fabricio Caldas de Oliveira y Numa Pires de Oliveira, padre e hijo, intercambiaron de manera regular cartas con un médico en busca de una curación de la enfermedad que afectaba a Numa desde su infancia. Las 24 cartas recogidas aquí describen un cuadro único del drama médico y social que soportó esta familia y los resultados del uso del aceite de chaulmoogra y otros medicamentos en su búsqueda de tratamientos alternativos.

Dr. Levison, J.H. — Más allá de la cuarentena: historia de la lepra en Puerto Rico, 1898-1903. — «*Beyond quarantine: a history of leprosy in Puerto Rico, 1898-1903s.*» — *Hist. Cienc. Saude Manguinhos*. 10(Suppl 1) 225-245. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2, pág. 182.

Resumen:

Desde los tiempos bíblicos hasta hoy día la lepra ha estado asociada a estigma, esa señal de desgracia, físicamente presente en las heridas y miembros desfigurados del paciente. Este trabajo se basa en fuentes escritas en español para reconstruir la historia social de Puerto Rico, cuando los Estados Unidos anexionaron la isla en 1898. Los planteamientos de salud pública que se desarrollaron en el período 1898 hasta 1930 son únicos en el caso de este país por la interacción de acontecimientos políticos, sociales y científicos. Puerto Rico fue influenciado por los Estados Unidos en materia de salud pública y los programas de control de lepra se desarrollaron sobre la base de restos del sistema español de salud pública. Durante la ocupación inicial por Estados Unidos, la segregación más extrema sacrificó los derechos humanos individuales y las libertades de estos pacientes en beneficio de la sociedad. Las vidas de estos afectados cambiaron de manera irrevocable como resultado de todo ello.

Dr. Obregón, D. — La lepra como enfermedad tropical: entre Noruega y Colombia. (Conferencia magistral). — *Biomédica*, vol. 23, supl. núm 1 (Septiembre 2003), págs. 21-22.

Resumen:

En esta presentación se revisa cómo, a finales del siglo XIX, fuerzas sociales, políticas y científicas específicas definieron la lepra como una enfermedad infec-

ciosa, producida por un microorganismo, y el efecto que esta definición tuvo en Colombia.

Aunque la mayoría de los médicos europeos creía que la lepra se transmitía a través de la herencia, la noción de que la enfermedad era producida por un conjunto diverso de causas estuvo todavía vigente durante la mayor parte del siglo XIX.

Dr. Robertson, J. — La lepra y el esquivo *M. leprae*: intercambios coloniales e imperiales médicos durante el siglo XIX. — «*Leprosy and elusive M. leprae: colonial and Imperial medical exchanges in the nineteenth century.*» — Hist. Cienc. Saude Manguinhos. 10(Suppl 1) (2003) 13-40. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 183.

Resumen:

En 1800, los conocimientos sobre la lepra dieron paso a estudios anatómicos, fisiopatológicos y bacteriológicos. Se reunificaron los modelos de estas enfermedades mediante la metáfora de la semilla/tierra utilizado antes y después de la identificación del *M. leprae*. Mientras que esta metáfora proporciona evidencias y una diversas descripciones médicas, el tratado sobre lepra de Henry Vandyke Carter (1874) señala la convergencia de distintos modelos de la enfermedad. Al mismo tiempo, se detectaron índices de esta metáfora en los debates de la medicina popular de finales del siglo XIX, acompañados de los temores sobre un rebrote de la enfermedad en Europa. Posteriormente, la secuenciación del genoma señala un nuevo modelo para la enfermedad, pero de manera irónica, el bacilo continúa sin ser cultivable.

Dr. Zhang, L. — Lepra en China. — «*Leprosy in China.*» — Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi. 72(3) (2003) 209-215. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 187.

Resumen:

La lepra ha estado presente en la China durante los últimos 2.000 años. A través de esfuerzos continuos y costosos durante la mitad del último siglo, la China ha colocado la lepra bajo control y alcanzado la meta de la OMS para su eliminación a nivel nacional y subnacional. Pero dificultades tipo discapacidades, discriminación, resistencia y falta de investigación, todavía permanecen en el control de esta enfermedad. Hay que prestar una atención continua sobre la prevalencia que es actualmente menor de 0.1/10.000 y la incidencia de 0.5/100.000 en todas las ciudades del país hasta el año 2010.

Otras Micobacterias

Dres. Arkwright, P. D.; David, T. J. — Efecto del *Mycobacterium vaccae* sobre la dermatitis atópica en niños de distintas edades. — «*Effect of Mycobacterium vaccae on atopic dermatitis in children of different ages.*» — Br. J. Dermatol. 149(5) (2003) 1029-1034. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 245

Resumen:

ANTECEDENTES: La exposición a microorganismos medioambientales se asocia con variaciones en la prevalencia y gravedad de las enfermedades atópicas. Anteriormente, hemos demostrado que la administración de *M. vaccae* reduce significativamente la gravedad de la dermatitis atópica (AD) en niños de 5-18 años. **OBJETIVOS:** Este estudio pretende ampliar estas observaciones a niños más jóvenes. **MÉTODOS:** Se inscribieron 56 niños de entre 2-6 años de forma aleatoria, en un ensayo a doble ciego, controlado por placebo y a los que se les administró una inyección intradérmica de *M. vaccae* inactivado en suspensión o una solución tampón (placebo). Se evaluó anteriormente el área cutánea afectada y la gravedad de la dermatitis, antes y 1, 3 y 6 meses después del tratamiento. **RESULTADOS:** Aunque se observó una reducción de la superficie afectada entre 38-54% después de la administración de *M. vaccae* ($p = 0.005$), esta mejoría no era clínicamente significativa en comparación con lo observado en el grupo placebo. El meta-análisis de este grupo y del cohorte anterior (97 niños entre 2-18 años), reveló que *M. vaccae* se asocia con una mejoría clínica en todas las edades, mientras que en el grupo placebo más joven, pero no el mayor, presenta una mejoría similar. **CONCLUSIONES:** A pesar de una reducción en la severidad clínica asociada al *M. vaccae* a cualquier edad, no se obtiene ningún beneficio en el grupo entre 2-6 años comparado con placebo. El *M. vaccae* proporciona mayor beneficio en el grupo mayor de 5 años, cuyo AD es menos probable que regrese espontáneamente.

Dr. Darie, H. — Úlcera de Buruli: una micobacteriosis tropical mejor comprendida. — «*L'Ulçère de Buruli: une mycobactériose tropicale mieux comprise.*» — Les Nouvelles Dermatologiques, 2003; 22: 577-579. — Act. Dermatológ., vol. 43, núm. 10 (Octubre 2004), pág. 790.

Resumen:

La *Mycobacterium ulcerans* es una micobacteria ambiental que produce una toxina responsable de paniculitis infecciosa necrosante, el origen de la úlcera de

Buruli. La epidemiología de esta afección invalidante se encuentra estrechamente ligada al ecosistema acuático.

Afecta mayoritariamente a la población infantil y constituye una amenaza emergente para la salud pública en numerosas regiones rurales intertropicales húmedas.

La contaminación humana es probablemente directa transcutánea a través de un depósito hidrotelúrico, aunque ciertos insectos podrían tener un papel en su transmisión.

El cuadro clínico evoluciona en tres fases: una fase pre-ulcerosa, una fase ulcerosa caracterizada por una úlcera con bordes despegados y una fase de cicatrización que conduce a secuelas funcionales variables.

La estrategia terapéutica se basa en una bi-antibioterapia prolongada, con objeto de esterilizar el foco infeccioso, un tratamiento quirúrgico reparador con es-cisión-greffe según la pérdida de sustancia y kinesiterapia precoz.

Dres. Marsollier, L.; Prevot, G.; Honore, N.; et al — Susceptibilidad del *Mycobacterium ulcerans* frente a una combinación de amikacina/rifampicina. — «*Susceptibility of Mycobacterium ulcerans to a combination of amikacin/rifampicin.*» — Int. J. Antimicrob. Agents. 22(6) (2003) 562-566. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 249.

Resumen:

Se evaluó la efectividad de la rifampicina (RIF), amikacina (AMK) y se combinaron en el tratamiento de ratones experimentalmente infectados por *Mycobacterium ulcerans*, y después del tratamiento se evaluó el riesgo de recidivas. Después de 7 semanas de tratamiento con RIF o de combinación AMK/RIF y 8 semanas con AMK, no se hallaron bacilos viables en los tejidos infectados y éstos permanecieron no infectados durante los 6 meses siguientes. De entre los ratones tratados con AMK, algunos presentaron recidivas, pero no varió la concentración mínima inhibitoria. Con solamente RIF, dos ratones recidivaron y la concentración mínima inhibitoria, en estas dos cepas resultó mayor. Sin embargo, no se detectaron recidivas con el tratamiento RIF y AMK.

Dres. Portaels, F.; Aguiar, J.; Debacker, M.; et al. — Vacunación con *Mycobacterium bovis* BCG como profilaxis contra osteomielitis por *Mycobacterium ulcerans* en la úlcera de Buruli. — «*Mycobacterium bovis BCG vaccination as prophylaxis against Mycobacterium ulcerans osteomielitis in Buruli ulcer disease.*» — Infect. Immun. 72(1) (2004) 62-65. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 2 (2004), págs. 238-239.

Resumen:

La infección por *Mycobacterium ulcerans*, o úlcera de Buruli (UB), causa morbilidad significativa en la zona oeste de África. Clínicamente, se presenta en piel en formas no ulcerativas o ulcerativas y frecuentemente invade los huesos subyacentes a la lesión cutánea (osteomielitis contigua) o formas más alejadas de la lesión cutánea (osteomielitis metastásica). La osteomielitis es una forma grave de la enfermedad que frecuentemente requiere intervenciones quirúrgicas, hasta amputaciones. Se considera la cirugía como el tratamiento definitivo para la UB. Por la ausencia de un tratamiento farmacológico efectivo, se agudiza más la necesidad de disponer de un programa de prevención y control. No se dispone actualmente de ninguna vacuna efectiva frente a la UB. De 372 pacientes de Benin con UB (confirmado por análisis microbiológico e histopatológico) examinados para cicatrices para la vacunación BCG, 196 niños (menores de 15 años) y 108 adultos presentaron cicatrices de vacunación BCG. De los 196 con cicatrices BCG, 17 (8.7%) presentaron osteomielitis, mientras 7 de 28 (25.0%) sin cicatriz presentaron osteomielitis. De 108 adultos con cicatrices BCG, 17 (15.7%) presentaron osteomielitis, mientras 14 de 40 adultos sin cicatriz BCG (35.0%) presentaron osteomielitis. Nuestros resultados confirmaron que la vacunación BCG al nacer proporciona protección significativa contra la osteomielitis por *M. ulcerans* en niños y adultos. Por tanto, las autoridades sanitarias deben dar especial atención al desarrollo de la vacunación neonatal BCG en todos los países de África, donde la UB es endémica. La protección frente a formas graves de UB y tuberculosis infantil podría mejorar con esta intervención.

Dres. Taylor, G. M.; Stewart, G. R.; Cooke, M.; et al. — El bacilo de Koch —observación del primer aislado de *Mycobacterium tuberculosis* desde una perspectiva moderna. — «*Koch's bacillus – a look at the first isolate of Mycobacterium tuberculosis from a modern perspective.*» — *Microbiology* 149(Pt 11) (2003) 3213-3220. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 186.

Resumen:

Mediante métodos moleculares, los autores han estudiado el DNA micobacteriano de una víctima de tuberculosis del siglo XIX. De este caso, Robert Koch aisló la primera muestra de *M. tuberculosis*. La micobacteria fue conservada en cinco medios de cultivo con tubos de cristal con abundantes colonias sobre un medio de cultivo gelatinoso de composición desconocida. Fue primero presentado por Koch al laringólogo quirúrgico Walter Jobson Home, en Londres en 1901; se ha conservado desde 1983 en el Royal College de Cirujanos de Inglaterra. La microscopía óptica y electrónica confirmaron la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, pero revelan que la conservación morfológica era defi-

ciente. Se amplificaron once loci genómicos por PCR. Estos experimentos confirmaron la presencia de *M. tuberculosis* y también pusieron de manifiesto que esta cepa era similar a las aisladas "modernas". Los intentos de determinar su perfil genotípico no resultaban totalmente exitosos, debido a la degradación del DNA y la truncación del gen *katG*, como parte del sistema de clasificación. La tipificación spoligo amplificó espaciados DR consistente con *M. tuberculosis*, pero con discrepancias entre los distintos extractos por las limitaciones que presenta este sistema de tipificación cuando el material no está bien conservado.

Dres. Teelken, M. A.; Stienstra, Y.; Ellen, D. E.; et al. — Úlcera de Buruli: diferencias en el resultado del tratamiento entre dos centros de Ghana. — «*Buruli ulcer: differences in treatment outcome between two centres in Ghana.*» — *Acta Tropica* 88(1) (2003) 51-56. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 193.

Resumen:

Objetivos: Evaluar tratamientos mediante el seguimiento de pacientes tratados para la úlcera de Buruli en dos hospitales con distintos planteamientos farmacológicos. Pacientes/métodos: Se identificaron retrospectivamente de las historias clínicas de los hospitales a los pacientes tratados. Entre 1994 y julio de 2000, se habían admitido 136 pacientes en ambos hospitales y que eran habitantes de áreas dentro de la zona de investigación. Se incluyeron en el estudio 78 (57%) pacientes. Se analizaron el tratamiento y el estatus de los pacientes. Resultados: 27 (35%) de los pacientes no se curaron. De los 33 pacientes tratados en el hospital A, seis (18%) no se curaron durante el seguimiento, mientras que de los 45 pacientes tratados en el hospital B, 21 (47%) no resultaron curados. El período de permanencia en el hospital A, era significativamente mayor ($p = 0.002$) y se efectuaron más operaciones promedio por paciente ($p = 0.002$). En un análisis univariable, el tratamiento en el hospital A con el uso de rifampicina ($p = 0.013$) y vacunación BCG ($p = 0.04$) se asociaban significativamente a la curación de la úlcera. Con un modelo logístico de regresión para el análisis multivariable sólo el tratamiento administrado en el hospital A, con la práctica ya estandarizada de escisiones quirúrgicas, parece predecir la curación de las úlceras independientemente ($p = 0.02$). Conclusión: Este estudio presenta grandes diferencias en cuanto al tratamiento entre los dos hospitales; los resultados parecen apoyar la hipótesis que la práctica quirúrgica influencia las posibilidades de curación de la úlcera.

Dr. Toy, B. R. — Reacción de cuerpo extraño con sobreinfección por *Mycobacterium abscessus*. — «*Foreign-body reaction with Mycobacterium abscessus superinfection.*» — *Dermatol. Online J.* 9(4) (2003) 29. — *Int. J. Lepr.*, vol. 72, núm. 2 (2004), pág. 254.

Resumen:

El *Mycobacterium abscessus* causa afecciones cutáneas y de tejido blando, pero infrecuentemente y muchas veces son el resultado de la inoculación con material contaminado. Se describe el caso de una mujer de 41 años con respecto a un brote de *M. abscessus*. Se revisaron las características clínicas y las opciones de tratamiento.

Dres. Van der Werf, T. S.; Stinear, T.; Stienstra, Y. — Micolactonas y la enfermedad por *Mycobacterium ulcerans*. — «*Mycolactones and Mycobacterium ulcerans disease.*» — Lancet 362(9389) (2003) 1062-1064. — Int. J. Lepr., vol. 72, núm. 1 (2004), pág. 112.

Resumen:

CONTEXTO: el *Mycobacterium ulcerans* origina grandes lesiones necróticas en los individuos afectados. La afección llamada úlcera Buruli está incrementando su prevalencia en los países del oeste de África. El tratamiento es sobre todo quirúrgico; ningún ensayo clínico ha apoyado el uso de medicamentos antimicobacterianos. Una toxina secretada tipo poliketido llamada micolactona es responsable del deterioro tisular; ya se ha elucidado su estructura química. INICIO: Aunque el principal tratamiento es quirúrgico, muchos pacientes con úlcera de Buruli acuden tarde a las clínicas debido a equivocadas creencias sobre la enfermedad. Isabelle Aujoulat y sus colegas recientemente demostraron en un estudio del sur de Benin, África (Trop Med Int Health 2003; 8: 750-759), que aunque la úlcera es reconocida, se cree que la causa es medioambiental, o debido a brujería. Además, se cree que el tratamiento es destructivo, caro e inefectivo. ¿HACIA DÓNDE IR? Pronto se conocerán los resultados de los ensayos con antimicrobianos en animales. Información disponible sobre el genoma del *M. ulcerans* puede utilizarse para diseñar vacunas y dianas para nuevos medicamentos (p. ej., que consiguen eliminar las enzimas del *M. ulcerans* que sintetiza micolactonas).