

SUMARIO

EDITORIAL

- 5 Reunión bianual de la OMS sobre úlcera de Buruli. PEDRO TORRES.

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

- 7 Características epidemiológicas en pacientes ingresados por lepra en un hospital rural de referencia en Etiopía durante 14 años. SONIA ORTIZ MARTÍNEZ, CARMEN ORTIZ MARTÍNEZ, FRANCISCO REYES RABEL, ISABEL BELINCHÓN ROMERO, JOSÉ M. RAMOS RINCÓN.
- 15 Coinfección VIH- lepra. A propósito de dos casos. MARISELA DEL CARMEN MARTÍN ÁVILA, KENIA MARÍA RODRÍGUEZ DEL VALLE, IDANIA CRISTINA CURRA BUITRAGO, OHILDAMIS MORELL MARTÍN.
- 21 Terapia con corticosteroides en pacientes de lepra borderline tuberculoide coinfectados con VIH y con reacción de reversión: estudio clínico. PEDRO JOSÉ SECCHIN DE ANDRADE, MARIANA DE ANDREA VILAS-BOAS HACKER, ANNA MARIA SALES, FELIPE DALVI GARCÍA, JOSÉ AUGUSTO DA COSTA NERY, VINICIUS MARTINS MENEZES y EUZENIR NUNES SARNO.
- 33 Demografía, presentación clínica y diagnóstico de laboratorio para la lepra por microscopio, histopatología y PCR de la ciudad de Dhaka en Bangladesh. MOHAMMED SHAH ALAM, S.M. SHAMSUZZAMAN y KAZI ZULFIQUER MAMUN.

NOTICIAS Y EVENTOS

- 45 Fontilles en el Congreso sobre úlcera de Buruli.
- 48 Fontilles presente en la Jornada Nacional de Salud de Nicaragua.
- 51 Máster de Medicina Tropical de la Universidad Autónoma de Barcelona en Fontilles.
- 52 Cursos Internacionales de Leprología 2017.

55 RESÚMENES SELECCIONADOS



revista de
LEPROLOGÍA

EDITOR

Dr. Pedro Torres Muñoz

EDITORES ASOCIADOS

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

SECRETARÍA

Verónica Mas Oliver

COMITÉ EDITORIAL

| | |
|--|--|
| Acosta Soto, Lucrecia (España) | Martínez Morales, Elvia Urania (Nicaragua) |
| Bottasso, Óscar (Argentina) | Moll Cervera, Fátima (España) |
| Caballero, Nelson (Nicaragua) | Pérez López, Montserrat (España) |
| Cuevas, Jesús (España) | Rojas-Espinosa, Óscar (México) |
| De Armas, Yaxsier (Cuba) | Ruiz Fuentes, Jenny Laura (Cuba) |
| Di Martino Ortiz, Beatriz (Paraguay) | Saunderson, Paul (USA) |
| Donoghue, Helen (UK) | Souza Cunha, Maria da Graça (Brasil) |
| Fafutis Morris, Mary (México) | Stanford, John L. (UK) |
| Fuentes Morales, Lesny Ruth (Honduras) | Vijayakrishnan, B (India) |

PUBLICACIÓN INCLUIDA EN

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

IMPRIME

Grafo Impresores, s.l.

Depósito legal: V-420-1958

ISSN: 0367-2743

SECRETARÍA

Biblioteca médica

03791 Fontilles (Alicante) España

biblioteca@fontilles.org

PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

NORMAS PARA LOS AUTORES

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

Los manuscritos remitidos deberán cumplir los siguientes requisitos:

- Ser **originales e inéditos** (no haber sido publicados anteriormente en ninguna otra revista).
- Los **manuscritos se enviarán** en soporte informático en formato Word, preferiblemente por correo electrónico o en su defecto, por correo postal. Deberán estar escritos en español, a doble espacio en su totalidad y con margen izquierdo de 2,5 cm. El resumen deberá ir en español y también traducido en inglés para mejor difusión del trabajo en el extranjero.

Se admitirán a publicación, artículos originales, artículos originales breves, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.

Todos los trabajos se acompañarán de una **carta de presentación** dirigida a la Editorial de la Revista de Leprología, en la que se incluya el título del trabajo y la sección a la que se solicita la publicación. Se expondrá con claridad que el trabajo no ha sido publicado con anterioridad y que el mismo artículo o parte del mismo no ha sido enviado a otra publicación. En el caso de material ya publicado, se adjuntarán las debidas autorizaciones para su reproducción, en especial en las secciones por encargo.

Artículos originales

El manuscrito constará de las siguientes partes:

Primera página. Contendrá el título; nombres y apellidos completos de todos los autores ordenados según su participación; afiliaciones de los autores (es conveniente indicar: Servicio, Departamento o Centro en el que se haya realizado); nombre completo, afiliación y correo electrónico del autor al que se le ha de dirigir la correspondencia.

Segunda página. Incluirá un resumen en idioma castellano e inglés, con 200 palabras como máximo. En el caso de los artículos originales de investigación deben cumplir con la estructura básica: introducción, métodos, resultados y discusión. El resto de las contribuciones deberán respetar un orden lógico de presentación de la información. A continuación del resumen se escribirán las palabras claves con objeto de que reflejen los contenidos esenciales del artículo. No superarán el número de 5, para ello se recomienda hacer uso de los términos recogidos en el Índice Médico Español y el MeSH® (*Medical Subject Headings*) del *Index Medicus*.

Manuscrito propiamente dicho. Constará de: Introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos, conflicto de intereses y referencias.

Resultados y discusión deben presentarse por separado. Las conclusiones no se presentarán a parte, deben estar desarrolladas en la discusión y mencionadas en el resumen.

Figuras y tablas irán al final del manuscrito después de la bibliografía. Las fotografías, gráficos, dibujos, esquemas, mapas, otras representaciones gráficas y fórmulas no lineales, se

denominarán figuras y tendrán numeración arábica consecutiva. Las tablas se denominarán tablas. Todas se mencionarán en el texto y deberán ir acompañadas de su pie o nota explicativa.

- Abreviaturas y siglas. Las precederá su nombre completo la primera vez que aparezcan en el texto. No figurarán en títulos ni resúmenes. Se emplearán las de uso internacional.

- Sistema Internacional de Unidades (SI). Todos los resultados de laboratorio clínico se informarán en unidades del SI o permitidas por éste. Si se desea añadir las unidades tradicionales, éstas se escribirán entre paréntesis. Ejemplo: glicemia: 5,55 mmol/L (100mg/100 ml).

Referencias bibliográficas. Sólo incluirá las referencias citadas en el texto y se numerarán según el orden de mención en el mismo (deberán identificarse mediante arábigos en forma exponencial dentro del propio texto), siguiendo los **Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas** (*Estilo Vancouver*) elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>); para los títulos abreviados de las revistas se recomienda el Index Medicus-MEDLINE®. No se destacará ningún elemento con el uso de mayúsculas ni el subrayado.

A continuación, se ofrecen ejemplos de algunos de los principales casos:

Revista. Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista año; volumen (número): página inicial-final del artículo.

1. de Castro LE, da Cunha AJ, Fontana AP, de Castro Halfoun VL, Gomes MK. Physical disability and social participation in patients affected by leprosy after discontinuation of multidrug therapy. *Lepr Rev* 2014; 85(3):208-17.

Libro. Autor/es. Título del libro. Edición. Editorial, lugar de publicación: año. La primera edición no es necesario consignarla.

2. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular cloning. A laboratory manual. 2ª ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, USA: 1989.

Capítulo de libro. Autor/es. Título del capítulo. En: Título del libro. Edición. Editorial, lugar de publicación: año.

3. Bullock WE. Leprosy (Hansen´s disease). En: Cecil Textbook of Medicine. 16th ed. Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. Philadelphia: 1982.

Originales breves

En esta sección se considerarán los trabajos de investigación que por sus características especiales (series con número reducido de observaciones, trabajos de investigación con objetivos y resultados muy concretos, estudios epidemiológicos descriptivos, entre otros) pueden ser publicados en forma abreviada y rápida. Estos trabajos deberán tener una extensión máxima de 1.500 palabras (incluyendo los agradecimientos si los hubiera). Cada trabajo deberá estructurarse como un artículo original con los apartados descritos previamente. Se aceptará un máximo de 15 referencias bibliográficas y hasta 2 figuras y/o tablas. Deberá ir incluido resumen en castellano e inglés o francés de 200 palabras como máximo.

Revisiones

Estas pueden tener formato libre o presentar la estructura de un artículo original. Deben contener la primera y segunda página, agradecimientos conflicto de intereses y bibliografía,

como se ha detallado en las normas para un artículos originales. Los autores con un tema adecuado para una revisión pueden comunicarse con el Editor para discutir la conveniencia de la revisión propuesta.

Cartas al Editor

Tienen preferencia en esta sección la discusión de trabajos publicados en los últimos tres meses y la aportación de opiniones, observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto. Se incluirán trabajos que contienen casos clínicos que pueden exponerse en forma abreviada. Se aceptará un máximo de 10 referencias bibliográficas, y se admitirá una figura o una tabla. Debe incluirse una primera página conteniendo el título, autor-es, afiliaciones, dirección para correspondencia y palabras clave. No será necesario resumen. La extensión máxima será de 700 palabras sin tener en cuenta la primera página.

Casos clínicos

Según la extensión o la información aportada, podrán exponerse con la estructura de artículos originales o si por el contrario pueden exponerse de forma abreviada como cartas al Editor.

Proceso de publicación

Cada uno de los manuscritos tendrá asignado un editor que será el responsable del proceso de revisión editorial. Todos los manuscritos, así como los trabajos solicitados por encargo, serán revisados anónimamente por autores expertos e independientes. El Comité de Redacción valorará dichos comentarios y se reserva el derecho de rechazar aquellos trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones cuando lo considere necesario.

Los trabajos serán publicados a medida que lo permita el espacio disponible de la revista, siguiendo un orden riguroso de antigüedad en su recepción o prioridad del contenido.

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

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.

Envío de manuscritos.

Los artículos se enviarán a la redacción de la Revista mediante correo electrónico a la dirección: **biblioteca@fontilles.org**

O bien a la dirección postal:

Biblioteca Médica - Fontilles.
Ctra Orba-La Vall de Laguar Km 4.
03791, Fontilles (Alicante), España.

REUNIÓN BIANUAL DE LA OMS SOBRE LA ÚLCERA DE BURULI

El pasado mes de marzo celebró en la sede central de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la reunión sobre control e investigación en úlcera de Buruli (UB) y bajo el lema "Integración para la eficiencia" se han incorporado otras enfermedades tropicales desatendidas (ETDs) del grupo de la piel como la lepra, pian, micetoma y leishmaniasis cutánea, lo que incrementó significativamente el interés científico del evento que quedó reflejado en el elevado número de participantes procedentes de diversos países.

Se han detectado en el año 2014 casos de UB en 33 países de África, las Américas, Asia, y el Pacífico Oeste, la mayoría en países tropicales y subtropicales excepto Australia, China y Japón. Doce de los 15 países que reportan casos asiduamente a la OMS, registraron 2200 casos bastante menos que en el 2009 sin que sepa con exactitud el motivo de este descenso.

Durante los tres días de la reunión se revisaron los asuntos más prioritarios y urgentes en relación a la enfermedad. Destacando que ante la falta de suministro actual de estreptomina y que el ensayo controlado con rifampicina y claritromicina ha rendido unos resultados, aunque preliminares, satisfactorios, la OMS recomienda administrar para los nuevos casos detectados rifampicina-claritromicina.

Un punto a revisar de los programas nacionales de lucha contra la UB es la falta de confirmación de casos por el laboratorio y la calidad interna y externa de los distintos métodos utilizados, hechos que deben ser vigilados e implementados por los laboratorios nacionales de referencia.

Uno de los planteamientos más novedosos fue la propuesta de integrar la UB con otras ETDs de la piel. Estas enfermedades afectan sobre todo a los individuos que habitan áreas pobres y poblaciones de zonas remotas e inaccesibles. No afectan a los países más desarrollados de donde proceden la mayor parte de las donaciones y su carga social y económica queda oculta ya que generalmente son causa de baja mortalidad pero impiden que los afectados sean miembros activos de la sociedad.

Los objetivos y estrategias de esta iniciativa son múltiples: reforzar el compromiso político de todos actores implicados y conseguir una óptima movilización de los recursos, incrementar la capacidad de los programas nacionales de cada país para la lucha contra las ETDs, mejorando la prevención, vigilancia y evaluación de los mismos.

Se trata de un proyecto ambicioso y de largo plazo que requiere la coordinación y supervisión de la información obtenida de cada enfermedad pero que resulta esencial para luchar de manera más efectiva contra este grupo de enfermedades unidas por la pobreza y la marginación.

Pedro Torres
Editor

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS EN PACIENTES INGRESADOS POR LEPRO EN UN HOSPITAL RURAL DE REFERENCIA EN ETIOPÍA DURANTE 14 AÑOS

Sonia Ortiz Martínez^{1,2}, Carmen Ortiz Martínez³, Francisco Reyes Rabel¹,
Isabel Belinchón Romero⁴, José M. Ramos Rincón^{1,5}

¹ Departamento de Pediatría y Medicina. Hospital General Rural de Gambo, Etiopía

² Unidad de Medicina Familiar, Centro de Salud El Bonillo, Albacete, España

³ Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital Nuestra Señora del Perpetuo Socorro, Albacete, España

⁴ Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, España

⁵ Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante, España

(Recibido el 12/01/2017; Aceptado para su publicación el 09/02/2017)

RESUMEN

Introducción: El objetivo del estudio fue analizar las características clínico epidemiológicas y evolutivas de los de los pacientes ingresados en una sala de hospitalización específica de la lepra.

Métodos: Recogida retrospectiva de datos de pacientes ingresados por lepra usando los libros de registro de admisión desde septiembre 2002 hasta septiembre 2016 en el Hospital General Rural de Gambo.

Resultados: Durante el período de estudio hubo 2.134 ingresos en la sala de lepra; de ellos 1.386 (64,9%) fueron hombres, el ratio de admisiones hombres /mujeres fue 1,9. Ciento ochenta pacientes (8,4%) pacientes tenían 18 años o menos. El número de casos nuevos fue 287 (13,4%) frente a los antiguos casos 1.847 (86,6%). Mil setecientos ochenta y cuatro pacientes presentaban lepra multibacilar (83,6%). El principal diagnóstico durante el ingreso fueron úlceras de piel neuropáticas (n=1280; 60%). Otros diagnósticos por orden de frecuencia fueron leproreacción (n=305; 14,3%) y neuropatía (n=132;6,2%). La mediana de estancia en el hospital fue 58 días (recorrido intercuartílico: 31-96,5). La mayoría de los pacientes se recuperaron satisfactoriamente al alta 1.822 (84,9%). La mortalidad fue baja 1,7%.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes eran varones, que ingresaron en el curso de la enfermedad (en tratamiento o antiguos leprosos), la mayoría adultos y principalmente por ulceraciones.

PALABRAS CLAVE: Lepra, Ingresos, Etiopía.

SUMMARY

Introduction: The objective of the study was to analyze the clinical and evolutionary characteristics of the patients admitted to a specific hospitalization room for leprosy at the Hospital Rural of Gambo

Methods: Retrospective data collection of patients admitted for leprosy using the admission logbooks from September 2002 to September 2016 at the General Rural Hospital of Gambo.

Results: During the study period, there were 2,134 admissions in the leprosy ward; there were 1,386 (64.9%) men, the ratio of admissions for men / women was 1.9. One hundred and eighty patients (8.4%) were 18 years or younger. The number of new cases was 287 (13.4%) compared to the old cases, 1,847 (86.6%). One thousand seven hundred and eighty four patients presented multibacillary leprosy (83.6%). The main diagnosis during admission was neuropathic skin ulcers (n = 1280; 60%). Other diagnoses in order of frequency were leprosy reactions (n = 305, 14.3%) and neuropathy (n = 132, 6.2%). The median hospital stay was 58 days (interquartile range: 31-96.5). The majority of the patients recovered satisfactorily at the 1822 discharge (84.9%). Mortality was low 1.7%.

Conclusions: The majority of the patients were men, who entered the course of the disease (in treatment or old lepers), most of them adults and mainly ulcerations.

KEYWORDS: Leprosy, Admission, Ethiopia.

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad crónica producida por *Mycobacterium leprae* que afecta principalmente a la piel y al sistema nervioso periférico. Es una importante causa de discapacidad física permanente. El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno antes de que se produzca el daño neural es la forma más eficaz de prevenir esa discapacidad.¹

Tres décadas después de la introducción de la multiterapia como tratamiento de la lepra se ha reducido drásticamente la prevalencia mundial pasando de 5.351.408 casos en 1985 a 210.758 casos en 2015, de ellos en Etiopía se detectaron 3.970 nuevos casos en 2015.²

Una alta proporción de niños entre los nuevos casos refleja un alto nivel de transmisión de la enfermedad y la continua presencia de pacientes no diagnosticados. Uno de los objetivos de *World Health Organization* (WHO) a través de la *Global Leprosy Strategy 2016-2020*, es conseguir la desaparición de la discapacidad G2D entre los pacientes pediátricos.

Los pacientes con lepra son tratados con pauta multiterapia y no precisan ingresar para el tratamiento. Si bien los pacientes pueden presentar complicaciones en el momento del diagnóstico, al iniciar el tratamiento o al finalizarlo por lo que precisarían ser ingresados para un correcto manejo del caso clínico.

Objetivo principal fue analizar las características clínico epidemiológicas y evolutivas de los pacientes ingresados en una sala de hospitalización específica de la lepra en el Hospital Rural de Gambo al sureste de Etiopía.

MÉTODOS

LUGAR

El Hospital Rural de Gambo (HRG) en Etiopía es un centro de referencia de lepra según las guías

de Prevención de Tuberculosis y Lepra y el programa de control (TLPCP) realizado por el Ministerio Federal de Salud de Etiopía.³

El hospital está situado a 250 kilómetros al sudeste de Addis Ababa (GPS: 7°18'22.4"N+38°48'54.7"E), comenzó en 1961 como Leprosería y fue adaptándose hasta convertirse en 1985 en Hospital Rural. Cuenta con 49 camas para enfermos de lepra. El coste de su hospitalización es gratuito. El Hospital ALERT, situado en la capital, es el Hospital principal de referencia al que son derivados los pacientes en caso de necesidad. Existen cinco hospitales de referencia de lepra en Etiopía y el HRG es uno de ellos.⁴

El diagnóstico de lepra se realiza con los hallazgos clínicos de acuerdo a la guía TLPCP. Los criterios de ingreso que se aplican también están recogidos en ella: eritema nudoso leproso grave (reacción ENL), úlcera profunda de piel, ojo rojo o doloroso, embarazo, tuberculosis u otra infección grave, menores de 12 años, historia reciente de úlcera péptica o duodenal, antecedente de diabetes mellitus, enfermedad generalizada con fiebre, pacientes que no han mejorado durante el tratamiento previo y pacientes que mejoraron pero han desarrollado una reacción por tercera vez. También ingresan los enfermos de lepra que precisan intervención quirúrgica o pacientes ya tratados con un problema médico.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó una recogida de datos retrospectiva de los pacientes ingresados en la sala de lepra usando los libros de registro de admisión. Los pacientes fueron clasificados como multibacilares (MB) si tenían seis o más lesiones en la piel o menos de seis lesiones y baciloscopia positiva o paucibacilares (PB) si tenían menos de cinco lesiones en la piel o baciloscopia negativa. Se incluyeron también variables de edad, sexo, lugar de residencia, origen de admisión, tiempo de estancia en el hospital, diagnóstico, realización de test VIH y resultado y causa del alta hospitalaria.

Definiciones de casos: 1.- Nuevo caso: paciente PB o MB que nunca ha recibido antes tratamiento contra la micobacteria previamente. 2.- Recaída: paciente adecuadamente tratado con un ciclo completo de multiterapia pero que presenta lepra activa de nuevo. 3.- Paciente antiguo: paciente que ha sido previamente diagnosticado y tratado con multiterapia de lepra.

Los diagnósticos se realizaron mediante definiciones estandarizadas. Los motivos de alta hospitalaria se definieron como: 1.- Mejoría: si el paciente mejoró tras el período de hospitalización. 2.- Exitus: pacientes que murieron por cualquier causa durante su ingreso. 3.- Transferido: paciente que empezó el tratamiento en un centro de salud y se traslada a otro para continuar el tratamiento. 4.- Sin mejoría: paciente que no mejoró a pesar del tratamiento aplicado. 5.- Alta voluntaria: paciente que se marcha voluntariamente del hospital.

El período analizado de estudio comenzó en septiembre de 2002 y terminó en septiembre de 2016. Los datos se recogieron según el calendario etíope, contando doce meses de treinta días cada uno y un mes más de cinco o seis días según sea bisiesto.

Tabla 1. Características clínico epidemiológicas de los pacientes ingresados por lepra en el Hospital Rural de Gambo.

| Variables | N (%) |
|---|--------------|
| Sexo (n=2134) | |
| Masculino | 1383 (64,8%) |
| Femenino | 744 (35,2%) |
| Edad (n=2134) | |
| ≤ 18 años | 180 (8,4%) |
| > 18 años | 1954 (91,6%) |
| HIV (n=747) | |
| Si | 4 (0,5%) |
| No | 743 (99,5%) |
| Nuevos o antiguos (n=2134) | |
| Nuevos | 286 (13%) |
| Antiguos | 1848 (87%) |
| Diagnósticos (n=2116) | |
| Úlceras | 1279 (60%) |
| Leporreacción | 305 (14,4%) |
| Osteomielitis | 115 (5,4%) |
| Neuritis | 132 (6,2%) |
| Infección respiratoria | 80 (3,8%) |
| Gastritis-epigastralgia | 32 (1,5%) |
| Gastroenteritis | 25 (1,2%) |
| Diabetes mellitus | 21 (1%) |
| Celulitis o absceso franco sin úlcera | 19 (0,9%) |
| Tuberculosis | 10 (0,5%) |
| Días de ingreso, mediana (recorrido intercuartílico) | 58 (31-96,5) |
| Evolución (n=2129) | |
| Éxito | 35 (1,7%) |
| Mejoría o sin cambio | 1822 (85,6%) |
| Referencia a otro centro | 79 (3,7%) |
| Alta voluntaria | 15 (0,7%) |

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó la hoja de Cálculo Microsoft Excel 2011 para la recogida de los datos. El análisis de los datos se realizó mediante SPSS de IBM®, Versión 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.). La descrip-

ción de los datos se ha hecho mediante recuentos absolutos y relativos utilizando tablas de frecuencia y gráficos. Las variables cuantitativas se han descrito mediante resultados estadísticos de tendencia central (media y mediana) y sus correspondientes medidas de dispersión (desviación estándar) o recorrido intercuartílico (RIC) según siguieran o no una distribución normal.

RESULTADOS

En los 14 años del estudio 2.134 pacientes fueron ingresados en la sala de lepra en el HRG. De ellos 1.386 (64,9%) fueron hombres y 745 (34,9%) fueron mujeres (tabla 1). El ratio de admisiones hombres /mujeres fue 1,9. Ciento ochenta pacientes (8,4%) pacientes tenían 18 años o menos. El promedio de pacientes anuales fue 133 casos. La mediana de edad de los pacientes a estudio fue 41,2 años (RIC:27-55). El número de casos nuevos fue 287 (13,4%) frente a los antiguos casos 1.847 (86,6%). Mil setecientos ochenta y cuatro pacientes presentaban lepra MB (83,6%) frente a 143 pacientes con lepra PB (6,7%), hubo 207 pérdidas de este dato lo que supone un 9,7%.

El principal diagnóstico durante el ingreso fueron úlceras de piel neuropáticas (n=1280; 60%) (Figura 1). Otros diagnósticos por orden de frecuencia fueron leproreacción (n=305; 14,3%) (Figura 2), neuropatía (n=132;6,2%), osteomielitis (n=117; 5,5%), infección respiratoria (neumonía, bronquitis, asma) (n=80; 3,7%), gastritis-epigastralgia (n=32; 1,5%), gastroenteritis (n=25; 1,2%), celulitis o absceso franco sin úlcera (n=19; 0,9%), diabetes mellitus (n=19; 0,9%) y tuberculosis (10; 0,5%).



Figura 1. Úlcera en paciente leproso



Figura 2. Leprorreacción paciente con lepra, edemas en dorso de las manos dolorosos.

Se realizó el test de VIH a 747 pacientes, fue positivo en 4 casos (0,5%). La mediana de estancia en el hospital fue 58 días (recorrido intercuartílico: 31-96,5), siendo la media de ingreso de 73 días. La mayoría de los pacientes se recuperaron satisfactoriamente al alta 1.822 (84,9%), sólo 3,7% de los pacientes fueron transferidos a otros centros de referencia. La mortalidad fue baja 1,7%.

DISCUSIÓN

En el presente estudio el ratio hombre/mujer en pacientes ingresados en la sala de lepra fue 1,9; el mismo que en estudios previos en nuestro centro.⁴ Este dato concuerda con estudios previos realizados en otros países africanos⁵⁻⁸. En la encuesta nacional de demografía llevada a cabo por el Ministerio de Salud Etíope en 2011 el ratio hombres/mujeres es más alto en la zona rural que en la urbana 97/100 versus 86/100, lo que podría explicar el mayor número de consultas por lepra en hombres⁹. Sin embargo el ratio en el grupo de mayores de diecinueve años pasa a 1,9 quizá por el menor acceso de la mujer a la sanidad o el menor poder adquisitivo de éstas, aunque con el tipo de estudio realizado no es posible determinarlo.

La aparición de neuropatía se considera un factor de riesgo para la aparición de deformidades^{7,8,10}. Otros estudios muestran porcentajes variables de neuritis¹¹ (6,4%) o según afecten a un único nervio (13,63-40,62%) o múltiples (4,54%-59,38 %) ¹⁰⁻¹².

La afectación neural en lepra varía desde el compromiso de nervios intradérmicos en parches cutáneos hasta lesiones en troncos nerviosos periféricos y puede manifestarse como engrosamiento de nervios superficiales como el auricular mayor, cubital, mediano, radial, peroneo superficial, sural y tibial posterior que pueden palpase contra las prominencias óseas correspondientes cuando están engrosados y aumento de sensibilidad cuando hay neuritis. El daño sensorial sobre las lesiones de piel afectada se manifiesta como pérdida de sensibilidad táctil, térmica o dolorosa. El 30% de las fibras nerviosas necesitan ser dañadas antes de que el déficit sensorial se manifieste clínicamente como debilidad, atrofia o contractura^{10,13}. La variabilidad en la clínica puede ser uno de los motivos por los que aparecen porcentajes de neuropatía tan amplios.^{4,10,13}

Nuestro estudio presenta las limitaciones de la recogida de datos retrospectiva. Los registros de los libros de admisión de la lepra presenta datos incompletos como la valoración neurológica o el tipo de leproreacción. Además el registro tiene la limitación de quién incluya al paciente en éste, ya que hasta el momento se ha realizado de una forma heterogénea. También existe la limitación de que el registro de pacientes es de episodios de ingreso y no contempla la posibilidad de reingreso por la dificultades de normalización de las historias clínicas durante el período de estudio.

A pesar de las limitaciones del estudio vemos que la mayoría de los pacientes eran varones, que ingresaron en el curso de la enfermedad (en tratamiento o antiguos leprosos), la mayoría adultos y principalmente por ulceraciones.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a todo el personal de enfermería y auxiliares de clínica que a lo largo de estos años han cuidado y atendido a los pacientes con lepra ingresados en el HGR. También queremos agradecer a los médicos locales como a los expatriados que a lo largo de estos 14 años han mejorado los cuidados y atención de estos pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor primer firmante de este manuscrito, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Enhanced Global Strategy for Further Reducing the Disease Burden Due to Leprosy (2011-2015) Operational Guidelines. Regional Office for South-East Asia: WHO; 2009. 1-70.
2. World Health Organization. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2016; 35: 405-420.
3. Federal Ministry of Health: Manual of Tuberculosis and Leprosy and TB/HIV Prevention and Control. 4th edition. Addis Ababa, Ethiopia: Etthio Tikur Printing Press; 2008.

4. Ramos JM, Martínez-Martín M, Reyes F, Lemma D, Belinchón I, Gutiérrez F. Gender differential on characteristics and outcome of leprosy patients admitted to a long term care rural hospital in South-Eastern Ethiopia. *Int J Equity Health*. 2012 11:56.
5. Van Veen NH, Meima A, Richardus JH. The relationship between detection delay and impairment in leprosy control: a comparison of patient cohorts from Bangladesh and Ethiopia. *Lepr Rev* 2006; 77:356-365.
6. Peters ES, Eshiet AL. Male-female (sex) differences in leprosy patients in south Eastern Nigeria: females present late for diagnosis and treatment and have higher rates of deformity. *Lepr Rev* 2002; 73: 262-267.
7. Ebeigbe JA, Kio F. Ocular leprosy in institutionalized Nigerian patients. *Ghana Med J* 2011; 45:50-53.
8. Meima A, Saunderson PR, Gebre S, et al. Factors associated with impairments in new leprosy patients: the AMFES cohort. *Lepr Rev* 1999; 70:189-203.
9. Ethiopian Central Statistics Agency. The Ethiopia Demographic and Health Survey (EDHS). Addis Ababa; 2011. Disponible en: <http://www.csa.gov.et/docs/EDHS%202011%20Preliminary%20Report%20Sep%2016%202011.pdf>.
10. Kar BR, Job CK. Visible deformity in childhood leprosy - a 10-year study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2005;73:243–248.
11. Singal A, Sonthalia S, Pandhi D. Childhood leprosy in a tertiary-care hospital in Delhi, India: a reappraisal in the post-elimination era. *Lepr Rev*. 2011;82:259–269.
12. Palit A, Inamadar AC. Childhood leprosy in India over the past two decades. *Lepr Rev*. 2014; 85:93-99.
13. Kar S, Krishnan A, Singh N, Singh R, Pawar S. Nerve damage in leprosy: An electrophysiological evaluation of ulnar and median nerves in patients with clinical neural deficits: A pilot study. *Indian Dermatol Online J*. 2013; 4:97-101.

COINFECCIÓN VIH- LEPRA. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Marisela del Carmen Martín Ávila*, Kenia María Rodríguez Del Valle**,
Idania Cristina Curra Buitrago***, OhildamisMorell Martín****

*Especialista 1º grado de Higiene y Epidemiología. Master en Enfermedades Infecciosas.
Profesor instructor Cátedra de Higiene y Epidemiología, Facultad Tecnología
de la Salud ISCC Carlos J. Finlay, Camagüey.

**Especialista 1º grado Dermatología y MGI. Master en medicina Bioenergética y Natural.
Profesor asistente de Cátedra de Dermatología.

*** Especialista 1º grado Dermatología y MGI. Profesor instructor.

****Estudiante 6º año medicina. Alumna ayudante Anatomía Patológica, Hospital Provincial MAD. Camagüey

(Recibido el 21/02/2017; Aceptado para su publicación el 17/03/2017)

RESUMEN

La lepra, enfermedad milenaria y estigmatizante, sigue estando vigente en nuestros días. Aunque en nuestro país no constituye un problema de salud, a nivel de país ni de provincia, se notifican casos todos los años. La población masculina se ve afectada en mayor cuantía que la población femenina a pesar de que la misma no distingue su aparición por sexo. Es una enfermedad infecciosa, crónica que afecta a la piel y los nervios periféricos, a la mucosa de las vías respiratorias superiores y también a los ojos, además de algunas otras estructuras. Ocurre en personas de cualquier edad, y es causada por el *Mycobacterium leprae*. A pesar de ser producida por una micobacteria como la Tuberculosis, no contamos con la evidencia de que la misma se comporte de forma oportunista en los casos VIH. Pensar en ella ante la presencia de lesiones de piel con pérdida de sensibilidad, permite el diagnóstico precoz, esto reviste gran importancia ya que cura al enfermo, interrumpe la cadena de transmisión y evita las discapacidades.

Presentamos los dos únicos casos diagnosticados en nuestra provincia de coinfección VIH/Lepra en los últimos 20 años. Ambos del sexo masculino, los cuales presentaron lesiones en piel después de sus diagnósticos de VIH y al ser estudiados se les diagnosticó lepra y se impuso tratamiento. Logrando la curación del primer caso y encontrándose en estos momentos en observación el segundo caso con evolución satisfactoria de sus lesiones en piel. Los pacientes con diagnóstico de VIH no escapan a la posibilidad de contraer lepra, ante lesiones en piel tanto los pacientes como los médicos deben pensar en ella. Con tratamiento se cura, un enfermo en tratamiento no contagia y las incapacidades se pueden prevenir

SUMMARY

Leprosy, a millennial and stigmatizing disease continues is still active in our days. Although it no longer constitutes a problem of health at country or department level, are cases are notified every year. The male population is more affected that the female population. It is an infectious and chronic illness that affects skin and outlying nerves, the mucous of the upper respiratory tract and also the eyes, besides some other structures. It can appear in people of any age and is caused by *Mycobacterium leprae*. In spite of being caused by mycobacteria like Tuberculosis, we don't have evidence that leprosy behaves in an opportunist manner in the HIV affected individuals. In the presence of skin lesions with loss of sensibility one should think of leprosy and this can lead to an early diagnosis and treatment, interrupting the transmission chain and avoiding disabilities.

We present the only two cases diagnosed in our department of co infection HIV/Leprosy in the last 20 years. Both are males, presenting lesions in skin after their diagnoses of HIV and finally being diagnosed leprosy and treatment was implemented. The first case is cured and in observation and the second case presents a satisfactory evolution of his skin lesions. The patients diagnosed of HIV can contract leprosy, therefore in a case with skin lesions and HIV clinicians should consider leprosy. With treatment the patient can be cured, rendered non-infectious and kept free of disabilities.

Correspondencia a: Kenia@polprev.sld.cmw.cu

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica de la especie humana, de la cual se tienen reportes bibliográficos desde fechas tan remotas como el año 4266 a.n.e. en Egipto, el año 1100 a.n.e. en China y en los libros sagrados de la India e Israel. Ya desde entonces la deformidad física resultante por contraer esta afección, determinaba la base del estigma social que aún en nuestros días subsiste. Durante siglos ha engendrado miedo e implicado el rechazo social y la estigmatización de quienes la padecen.¹

Se considera una enfermedad mutilante, incurable, repulsiva y estigmatizante que ha provocado un tratamiento inhumano a las personas afectadas así como una reacción adversa en la comunidad se ha dicho no sin razón que la lepra es una afección del cuerpo del paciente y de la mente de las demás personas.²

Es causada por el *Mycobacterium leprae*. Afecta fundamentalmente la piel, los nervios periféricos, la mucosa de las vías respiratorias superiores y también los ojos, además de alguna otra estructura, ocurre en personas de cualquier edad y de ambos sexos, no obstante los reportes a nivel mundial y de nuestro país reportan la notificación de más de un 50 % de los casos en el sexo masculino, en Camagüey de los casos notificados en los últimos 20 años el 60% han sido hombres.

Existen principalmente 2 formas clínicas que se presentan dependiendo de la inmunidad celular del huésped la Tuberculoide (paucibacilar) y la lepromatosa (Multibacilar) con formas intermedias conocida como lepra Borderline o Dimorfa. El contagio se produce a través de la convivencia con enfermos de forma multibacilares fundamentalmente a través de la mucosa nasal.^{2,3}

De acuerdo con reportes oficiales de la OMS, 102 países del mundo notificaron casos de lepra en el 2014.⁴ En Cuba aparecieron 210 casos nuevos en el 2014 de ellos 174 multibacilares, de los cuales 17 pertenecían a la provincia de Camagüey. La lucha contra este padecimiento se ha efectuado en diferentes partes del mundo, de acuerdo con los recursos científicos disponibles en las distintas etapas históricas y en relación directa con las posibilidades sanitarias de cada país.⁴⁻⁶ La clave para su curación radica en aplicar una terapia multidroga (TMD), recomendada por la Organización Mundial de Salud (OMS), que consiste en la combinación de tres fármacos.⁷⁻¹⁰

Durante los últimos 15 años, casi 11 millones de personas se han curado de lepra gracias a la (TMD), lo que se traduce en la eliminación de la enfermedad como un problema de salud pública en 104 países, sin embargo, en otras latitudes, es un problema todavía en vías de resolución.

Las discapacidades que se presentan causadas por el diagnóstico tardío son uno de los problemas más significativos de esta enfermedad. En Cuba, a pesar del alto nivel de educación sanitaria que existe y las leyes de asistencia, aún constituye un problema.¹¹

Al igual que la Lepra a nivel mundial y de país el VIH afecta mayormente la población masculina. Desde 1986 y hasta el 2012 se han diagnosticado un total de 17 mil 625 casos de VIH,

enfermedad que también ha estado rodeada desde sus inicios de estigma y discriminación. La población masculina viviendo con VIH no está exenta de padecer Lepra.

Ambas han sido consideradas como enfermedades malditas, y siguen rodeadas de discriminación y miedo. La divulgación de las tres verdades de la lepra, el incremento del nivel de conocimiento de las manifestaciones clínicas desde sus formas más benignas y elevar la percepción de riesgo de la población viviendo con VIH es nuestro principal objetivo. Pensemos en ella, hagamos diagnósticos precoces, cortemos la cadena de transmisión, evitemos las discapacidades, eliminemos el estigma y la discriminación.

PRESENTACIÓN CLÍNICA CASO N° 1

PCTE MEVF, M, B, 32 años de edad procedente del municipio de Santa Cruz del Sur, al diagnóstico haciendo vida sanatorial (marzo 1995) con antecedentes patológicos personales de VIH fecha de notificación 18/09/1989. CI: 336 con tratamiento. En el mes de enero de 1995 presenta lesiones en piel a nivel del muslo derecho que impresionó Tiña Corporis y se impone tto para la misma. Por no existir mejoría clínica se decide interconsulta con dermatología (febrero de 1995) quien suspende tratamiento para tiña, e inicio estudio indicando Baciloscopía, Biopsia de piel y prueba de Lepromina.

Examen dermatoneurológico:

Cuadro cutáneo consistente en manchas anestésicas en número de 6 que asientan en muslo y glúteo derecho.

Complementarios indicados:

Hb 120 g/l

Creatinina 105mm/L

Glicemia 3.74 mmol/L

TGP 3.5 /Uds.

TGO 7/ Uds.

C. Plaquetas $150 \times 10^9/L$

Baciloscopía Cod. 0

Lepromina: dudosa.

Biopsia: Lepra dimorfa. Fite Faraco: negativo

Con resultados de laboratorio y Biopsia de piel se notifica el caso en marzo de 1995 como Lepra Dimorfa con fuente de infección conocida (contacto extradomiciliario otro familiar), modo de detección espontáneo y sin discapacidad, se impone tratamiento multidroga para Hansen por año. Evolución clínica favorable alta de tratamiento 1996 y alta definitiva CURADO 11/12/2003.

Actualidad, paciente curado de Lepra viviendo con VIH por 26 años. Con buena adherencia a tratamiento antirretroviral. Kaletra, lamivudina, Tenofovir.

Complementarios: CD4 15/06/2015 416mm³ 28 %, Carga Viral 20 copias

PRESENTACIÓN CLÍNICA CASO Nº 2

PCTE TCM, M, B, 58 años de edad procedente del municipio de Santa Cruz del Sur. Con antecedentes patológicos personales de Asma bronquial, HTA y VIH fecha de notificación 30/04/2013. CI: 18215. En el mes de febrero del 2015 es remitido a consulta del área de salud de dermatología por el clínico para resumen de peritaje, llama la atención la pérdida del tercio externo de la cola de la cejas, no tiene pestañas, presencia de dos lesiones ulceradas a nivel de los dedos de las manos, al profundizar el interrogatorio refiere obstrucción nasal y sangramiento por la misma.

Examen dermatoneurológico:

Se observa cuadro cutáneo disseminado constituido por lesiones eritematosas de tipo maculosas, hiperpigmentadas a nivel abdominal, se constata caída del tercio externo de ambas cejas, pérdida de las pestañas y la presencia de dos lesiones ulceradas en dos de los dedos de las manos de meses de evolución, se constata engrosamiento de los nervios cubitales, infiltración difusa y presencia de nódulos a nivel de la cintura abdominal, al explorar la sensibilidad apreciamos pérdida de la misma.

Por todo lo anterior se indican complementarios y se envía a consulta especial provincial.

Exámenes Complementarios:

Hb110 g/l

Baciloscopia de linfa: cod 0 Fecha. 06 / 02 / 14.

Microelisa: normal

Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa: negativa.

Biopsia. LL

Tiene el antecedente epidemiológico de ser contacto de 1er orden en 1984 de un caso de LL (su papa), no se le realizó quimioprofilaxis con Rifampicina 600 mg dosis única.

Con resultados de laboratorio y antecedentes epidemiológicos se notifica el caso 10/02/2015 como Lepra lepromatosa con fuente de infección conocida (contacto intradomiciliario de primer orden padre (notificado en 1984), modo de detección espontáneo, diagnóstico tardío (lesiones de años de evolución) y con discapacidad grado II, se impone tratamiento multidroga para Hansen por año.

Evolución clínica: en estos momentos en observación, con total regresión de las lesiones de piel. Seguimiento en consulta provincial de VIH se impone tratamiento mayo del 2015 después

de múltiples citas, mal adherente. Tratamiento (Nevirapine, Lamivudina, Zidovudina)

Complementarios: CD4 250mm³ 15 %

Carga Viral: 54200copias 4.73 log

CONCLUSIONES

Aunque la lepra es considerada como una enfermedad multifactorial y poco transmisible, ya que solo el 5% de las personas que se exponen al contagio desarrollan la enfermedad. Se desconocen las vías de transmisión, pero la vía más factible es la respiratoria a través de las gotitas de flüge o por piel traumatizada, sin embargo se necesita convivencia íntima y prolongada intradomiciliaria, para adquirir la infección. La frecuencia de infección es 5 a 8 veces mayor dentro de la familia que fuera de ella, y casi del 30% en quienes comparten el lecho con pacientes infectados. Para adquirir la infección se requiere recibir por largos períodos una gran cantidad de bacilos y de factores inherentes a susceptibilidad individual.

En los casos expuestos anteriormente se recoge el antecedente de contacto con casos conocidos de lepra, sin que contemos con la evidencia de que estos pacientes hubiesen sido parte de estos controles de foco, ni de haber recibido quimioprofilaxis y seguimiento con EDN. Ante la presencia de lesiones en piel de los pacientes VIH pensemos también en Lepra.

El diagnóstico temprano realizado en el primer año de la aparición de los síntomas de enfermedad reviste mayor importancia para el control de la lepra porque cura al enfermo, interrumpe la cadena de transmisión y evita las discapacidades.

El diagnóstico tardío implica de 12 a 24 meses de tratamiento, discapacidades muchas veces irreversibles, pérdida de su función laboral, transmisión de la enfermedad durante años, así como asistencia médica de diversas especialidades, además del estigma físico y social que aún en nuestros días se relaciona con la enfermedad.

Creemos oportuno destacar que los pacientes con lepra requieren de una atención integral, por lo cual debemos brindar apoyo familiar, social, fisioterapia para prevención de las discapacidades y minimizar el estigma social siendo de vital importancia el diagnóstico precoz de los casos.

Los sumamos al gran desafío a nivel internacional de todos aquellos que nos dedicamos a trabajar por y para los casos de Lepra. Implementar medidas específicas para luchar contra el estigma y la discriminación de los enfermos de Lepra y de sus familiares en el contexto de derechos humanos.

REFERENCIAS

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Lepra. Normas técnicas para el control y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
2. Di Martiano Ortiz B, Moreno T, Rodríguez L, Rodríguez Maci M, Knopfmacher O, Bolla de Lezcano. Úlceras crónicas como presentación inicial de enfermedad de Hansen. Fontilles, Rev Leprol 2014; 29(5):353-358

3. Haymann LD. Lepra en: control de enfermedades transmisibles. Washington: OPS; 2005. P410-4.
4. Cortes Flórez JF. En 2013 la Secretaría Distrital de Salud Atendió a 34 pacientes con Lepra [Internet]. Colombia: Secretaría Distrital de Salud de Bogotá; 2013 [citado 10 Ago. 2013]. Disponible en: 12. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud. Incidencia y Prevalencia de Lepra. Camagüey: MINSAP; 2010.
5. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud. Incidencia y Prevalencia de Lepra. Camagüey: MINSAP; 2012.
6. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud. Incidencia y Prevalencia de Lepra. Camagüey: MINSAP; 2013.
7. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud. Incidencia y Prevalencia de Lepra. Camagüey: MINSAP; 2013.
8. <http://www.saludcapital.gov.co/Lists/Anuncios%20secundarios/DispForm.aspx?ID=6216>. 8-8-8-Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud. Incidencia y Prevalencia de Lepra. Camagüey; MINSAP; 2014.
9. Rodríguez Hernández P. Enfermedades transmisibles. Epidemiología de entidades no específicas. La Habana: ENCOMED; 2005.
10. Reveiz L, Buendía JA, Tellez D. Chemoprophylaxis in contacts of patients with leprosy: systematic review and meta-analysis. Rev Panam Salud Pública [Internet]. Oct. 2009 [citado Ago. 2013]; 26(4):[aprox. 1 p.]. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S102049892009001000009&script=sci_arttt
11. Jiménez Balladares J, Martínez MJ. Comportamiento epidemiológico y social de la lepra en el policlínico "Raúl Sánchez" años 1990-2000. Bol Med Gen Integral [Internet]. 2005 [citado 23 Jun. 2006]; 9(3):[aprox.3 p.]. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/bol-mgi/bol-mgi93/bol-mgi936.html>

TERAPIA CON CORTICOSTEROIDES EN PACIENTES DE LEPRO BORDERLINE TUBERCULOIDE COINFECTADOS CON VIH Y CON REACCIÓN DE REVERSIÓN: ESTUDIO CLÍNICO

Pedro José Secchin de Andrade*, Mariana de Andrea Vilas-Boas Hacker*,
Anna Maria Sales*, Felipe Dalvi García**, José Augusto da Costa Nery*,
Vinicius Martins Menezes* y Euzenir Nunes Sarno*

*Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Leprosy Laboratorios,
Río de Janeiro, RJ, Brasil

**Bioinformatics Lab, National Laboratory for Scientific Computing, Petrópolis, RJ, Brasil

(Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2016; 87(4):516-525)

RESUMEN

Antecedentes: El *Mycobacterium leprae* y el VIH causan enfermedades de tipo infecciosas muy preocupantes para la sanidad mundial. Son especial motivo de preocupación cuando los pacientes se coinfectan con ambos agentes patógenos. El objetivo de este estudio es evaluar los episodios de reacción de reversión (RR) y el efecto del uso de corticosteroides sobre el tratamiento de pacientes de lepra borderline tuberculoide co-infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Métodos: Este trabajo es un estudio retrospectivo de cohortes en el que se observan las respuestas a la terapia con corticoides y sus manifestaciones clínicas. Se analizan variables durante y después de la multiterapia farmacológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre el primer y último día de la toma de prednisona, con un máximo de hasta 6 meses posteriores a haber iniciado la terapia corticosteroidea.

Resultados: Se incluye un total de 22 casos VIH-positivos y 28 VIH-negativos. La pérdida de sensibilidad y el engrosamiento neural eran estadísticamente significativos mientras que las lesiones ulceradas sólo se detectaron en el grupo coinfectado. La mayoría de pacientes fueron diagnosticados de lepra en fase de leporreacción RR y seis pacientes manifestaron RR como un síndrome inflamatorio de restitución inmunológica. De promedio, ambos grupos recibieron dosis similares de corticosteroides (diferencia de 0.1 mg/kg/día).

Conclusiones: Las manifestaciones clínicas de ambos grupos fueron similares y la mejoría general fue debida a la administración de corticoides.

Registro del ensayo

Este trabajo fue presentado y aprobado por el *Ethics Committee on Research of the Oswaldo Cruz Institute* el 8 de agosto de 2011 (registro 616/11).

PALABRAS CLAVE: enfermedades infecciosas, Lepra, Coinfección, VIH, Corticosteroides.

Correspondencia a: Pedro José Secchin de Andrade, Leprosy Laboratory, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Av. Brasil 4365, Manginhos, Rio de Janeiro, RJ, Brazil 21040-360 (Tel: + 55 21 2562 1527; e-mail: p_secchin@hotmail.com)

SUMMARY

Background: *Mycobacterium leprae* and HIV cause infectious diseases of great concern for the public health care sector worldwide. Both are especially worrisome diseases when patients become co-infected and exhibit the expected clinical exuberance. The objective of this study was to evaluate episodes of reversal reaction (RR) and the effect of the use of corticosteroids on the treatment of borderline tuberculoid leprosy patients co-infected with the human immunodeficiency virus (HIV).

Methods: This is a retrospective cohort study in which the clinical manifestations of the patients and their responses to corticosteroid therapy were observed. Variables were analysed during and after multidrug therapy between the first and last days of prednisone, which occurred up to a maximum of 6 months after initiating corticosteroid therapy.

Results: A total of 22 HIV-positive and 28 HIV-negative cases were included. Loss of sensitivity and neural thickening were statistically significant while clinically ulcerated lesions were only observed in the co-infected group. Most patients were diagnosed with leprosy in the presence of RR and six patients manifested RR as an immune reconstitution inflammatory syndrome. On average, both groups received similar doses of corticosteroids (difference of 0.1 mg/kg/day).

Conclusions: It is of special interest that the clinical manifestations in both groups were found to be similar and that overall improvement occurred as a result of corticosteroid therapy.

Trial registration

This work was submitted to and approved by the Ethics Committee on Research of the Oswaldo Cruz Institute on August 8, 2011 (registration 616/11).

KEYWORDS: Infectious Diseases, Leprosy, Co-infection, HIV, Corticosteroids

ANTECEDENTES

La lepra, causada por *Mycobacterium leprae*, y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son dos enfermedades que presentan grandes desafíos para la salud pública a nivel mundial. En 2013, hubo 215,656 nuevos casos de lepra detectados en el mundo.¹ Sólo en Brasil, hubo 31,064 nuevos casos el año siguiente.² Ese mismo año, alrededor de 37 millones de personas se infectaron con el VIH³ y aproximadamente 734,000 de ellos fueron en Brasil.⁴ La magnitud de estos índices de incidencia que se mantienen estables estos últimos años para ambas enfermedades revela la importancia de vigilar la presencia de esta coinfección.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), Brasil es uno de los pocos países donde la lepra y el SIDA son endémicos. El Ministerio de Salud de Brasil ofrece tratamiento gratuito para ambas enfermedades y desempeña un papel importante en el control de los individuos coinfectados. Desafortunadamente, no hay datos disponibles sobre la prevalencia e incidencia de este tipo de coinfección.⁵

Durante el transcurso clínico de la lepra, los pacientes pueden presentar episodios de inflamación agudos asociados con respuestas inmunológicas alteradas. Existen dos tipos de leproreacciones: reacciones de reversión (RR) y eritema nodoso leproso (ENL). Dichas reacciones se presentan antes, durante y después del tratamiento. Las reacciones de reversión son la principal causa de hospitalización y originan secuelas neurológicas de por vida.⁶ No se conoce mucho sobre la infección del VIH en la lepra, pero se cree que la infección VIH puede ser el principal factor de riesgo para el desarrollo de episodios reaccionales, especialmente en los pacientes paucibacilares.⁷

Algunos estudios han demostrado que después de la administración de tratamiento activo antirretroviral (HAART), tuvieron lugar RR como manifestaciones de una nueva sintomatología clínica, llamada síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (IRIS),⁷⁻¹² caracterizada por una elevada carga viral VIH y un incremento de células T CD4.⁷⁻¹²

Se ha sugerido que la infección VIH podría exacerbar la patogénesis de las lesiones de lepra, agravándolas, como revelan muchos informes de casos de pacientes coinfectados con ulceraciones durante la reacción de reversión.¹¹⁻¹⁶ Al mismo tiempo, se creía que los pacientes de VIH/*M. leprae* presentarían un cuadro clínico neurológico más severo ya que la administración de HAART y otras clases de medicamentos administrados a los pacientes VIH conlleva el desarrollo de neuropatías periféricas.^{17,18}

El tratamiento de la RR intenta controlar la inflamación aguda, aliviar el dolor y evitar la afectación neural. El uso de corticosteroides para tratar la RR se inició en 1952¹⁹ y, por entonces, se recomendaba iniciar el tratamiento lo antes posible y con mucha precaución, teniendo en cuenta que puede predisponer la aparición de enfermedades oportunistas y alteraciones metabólicas severas.

Estudios posteriores revelaron que la terapia corticosteroidea podría beneficiar también a pacientes coinfectados con VIH.^{15,16,20,21} Sin embargo, actualmente no existe ningún estudio clínico publicado sobre casos coinfectados. Como resultado, no hay un consenso óptimo sobre el uso de corticosteroides en cuanto a dosis, duración y seguimiento durante el tratamiento con estos pacientes.

En este estudio, hemos analizado comorbilidad VIH con la lepra borderline tuberculoide (BT) (de acuerdo con la escala Ridley y Jopling²²), que es la forma clínica de lepra mayoritaria en pacientes coinfectados en Brasil.^{7,10-12,16} Aunque la asociación entre *M. leprae* e infección VIH no tenga un impacto directo sobre la salud pública,²³ el control clínico y los cuidados adecuados de los episodios reaccionales son muy importantes tanto para los afectados, individualmente como para la comunidad. El objetivo de este estudio es evaluar y comparar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes BT con RR en grupos VIH-positivos y negativos.

MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio analítico retrospectivo de cohortes entre enero 1996 y septiembre 2012, utilizando los archivos médicos disponibles en la Clínica Souza Araújo (ASA)/Laboratorio de Lepra (LAHAN)/Fiocruz, en la ciudad de Río de Janeiro.

En el estudio se incluyeron tanto hombres como mujeres mayores de 15 años y en tratamiento con multiterapia (MDT) para la lepra. Se analizó el primer episodio de RR (confirmado por histopatología) entre los pacientes BT que se dividieron en dos grupos de acuerdo con su estatus serológico para la infección VIH: 1) un grupo coinfectado VIH/*M. leprae*; y 2) un grupo control VIH negativo. Los pacientes infectados con VIH se definieron de acuerdo con las directrices del Ministerio Brasileño de Salud.²⁴

Se evaluaron los datos epidemiológicos y clínicos en dos fases: la primera comprende el propio diagnóstico de la RR y la segunda tuvo lugar al final de la terapia con corticosteroides (con un

corte a los 6 meses para aquellos pacientes a quienes se administró terapia corticosteroidea para un período mayor de tiempo) (Figura 1).

Puesto que el instituto es centro de referencia nacional para la lepra, el personal está capacitado para llevar a cabo un examen físico y obtener una historia clínica completa, consiguiendo información sobre los síntomas y problemas iniciales de la enfermedad. De esta manera, se evaluaron clínica y cualitativamente los siguientes signos y síntomas: pérdida de sensibilidad (evaluado con un estesiómetro), linfadenopatía, artralgia, dolor neural, edema, pérdida de peso, engrosamiento neural, fiebre, malestar, mialgia, orquitis, parestesia, hiperestesia y problemas y quejas nasales y visuales. Además, se evaluaron la cantidad de áreas corporales afectadas (cabeza, pecho anterior y posterior, brazo derecho e izquierdo, abdomen y pierna derecha e izquierda) y se calcularon los porcentajes de pacientes para cada grupo. También se analizaron el tipo de lesión cutánea, neuritis, grado de discapacidad y resultados del test de Mitsuda (Figura 1).

Además, también se evaluaron el estatus inmunológico y el uso de HAART e IRIS (de acuerdo con las descripciones de Dets y Lockwood¹²) (Figura 1). El IRIS se definió como la presencia en cualquier momento de una reacción durante los 6 primeros meses de HAART junto a una disminución de más de 1 log en la carga viral VIH-1 y si la reacción se presenta durante los 6 primeros meses de HAART en asociación con una carga viral VIH-1 no detectable entre pacientes sin informe del laboratorio.

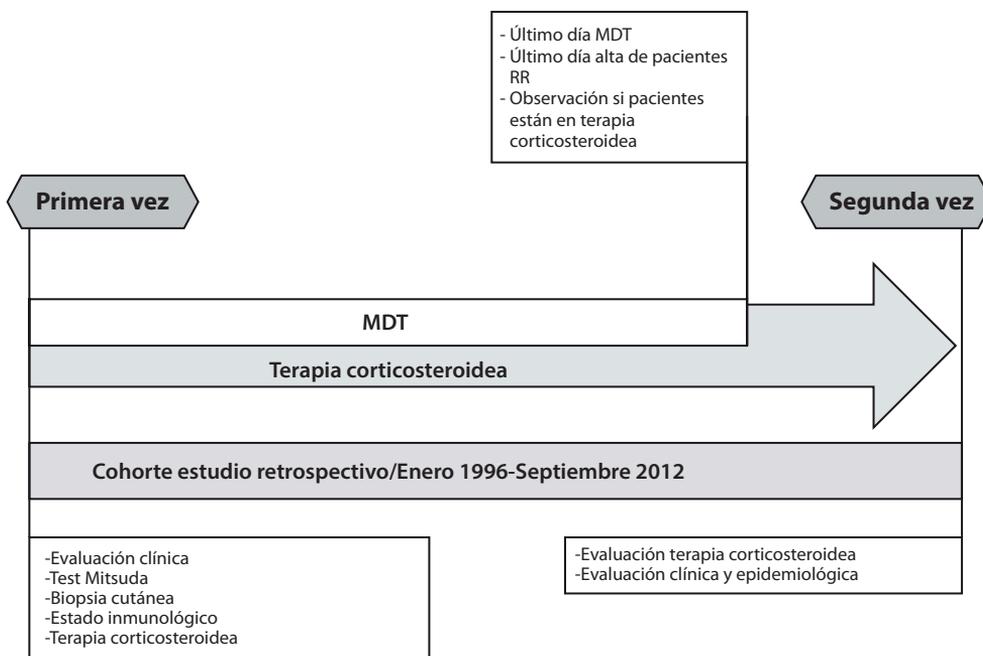


Figura 1. Metodología del estudio y curso clínico de la RR.

Se administró tratamiento farmacológico con corticosteroides si un paciente había tomado prednisona al inicio y/o final de la MDT. También se evaluó si el paciente necesitaba tratamiento más allá de los 6 meses del estudio (Figura 1). Para dichos pacientes, la dosis fue la misma que se administró durante el sexto mes de tratamiento y que fue subdividida en tres grupos con dosis distintas: 0 mg, de 5 a 15 mg; y 20 o más mg. Además, las dosis totales promedias (mg/kg/día) se calcularon para los grupos coinfectados y no coinfectados y se compararon. También se revisó la necesidad de hospitalización.

El análisis estadístico se efectuó usando el software SPSS® versión 16.0 basado en la información referente a las variables guardadas en la base de datos. Las variables de tipo categoría se analizaron mediante el test de Chi-cuadrado para Person o Fisher (para valores esperados menores de 5); y las variables continuas mediante el test t-Student, con un índice de significación estadística del 5%. Además, los análisis se efectuaron mediante el modelo de regresión logística para comparar grupos de variables a fin de controlar posibles interferencias por factores de interferencia.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS

Durante el período de estudio se diagnosticaron 50 pacientes borderline tuberculoides con RR, 28 de los cuáles eran VIH-negativos y 22 VIH-positivos. La mayoría de los individuos de ambos grupos eran varones (53% VIH-negativos y 54% VIH-positivos). La edad media del grupo control fue de 38 años (SD = 11.12) y la del grupo coinfectado fue 40 ($P = 0.657$; SD = 12.33). Diecisiete pacientes coinfectados (77%) tomaban HAART, 4 (18%) no estaban en tratamiento VIH; y en un caso (5%) no estaba registrada esta información. La mayoría de los pacientes presentaron CD4 > 200 células/mm.³ Cabe destacar que seis de los pacientes coinfectados (27%) presentaron RR como IRIS.

Con el diagnóstico RR, una mayoría de pacientes presentaron lesiones cutáneas tipo placas (88%) seguido de máculas (14%) sin diferencias significativas entre los grupos ($P = 0.680$ y $P = 0.444$ con lesiones en forma de placas y máculas, respectivamente). Entre el grupo VIH-positivo con lesiones cutáneas ulceradas, sólo había dos pacientes IRIS (9%; $P = 0.189$). En la evaluación de las RR de la segunda fase, por ej, al 6° mes, las lesiones maculares eran más prevalentes entre el grupo VIH-negativo (21%; $P = 0.438$) mientras que las placas eran las lesiones más prevalentes entre los coinfectados (17%; $P = 0.915$).

Se detectó neuritis en cuatro casos del grupo control (14%) y en seis de los pacientes coinfectados (27%), ($P = 0.254$), mientras que la mayoría de individuos de ambos grupos presentaban un grado de discapacidad grado cero: 75% al inicio y 70% al final.

El número total de áreas corporales afectadas por lesiones cutáneas eran cinco (SD = 3.271) en el grupo VIH-negativo y 4 (SD = 3.075) en el grupo VIH-positivo al inicio ($P = 0.157$). Al final, el promedio fue un área por grupo (SD = 2.231 entre los controles y SD = 2.625 en el grupo VIH/M. *leprae*; $P = 0.673$).

Los resultados del test de Mitsuda en ambos grupos fue mayor o igual a 3 mm (67% pacientes VIH-negativos y 77% VIH-positivos; $P = 0.462$).

Se tomaron en cuenta todas las variables en el análisis estadístico y en la Figura 2 sólo se presentan las manifestaciones clínicas más prevalentes observadas en ambos grupos.

Entre los signos y síntomas analizados al final de la evaluación, el engrosamiento neural ($P = 0.024$) y la pérdida de sensibilidad ($P = 0.029$) eran consideradas estadísticamente significativas (Figura 2).

ANÁLISIS DE VARIABLES RELACIONADAS CON EL USO DE CORTICOSTEROIDES

Se observó que la mayoría de pacientes de ambos grupos iniciaron la MDT en fase de RR ($P = 0.919$) y al final de la misma, alrededor del 62% de todos los pacientes todavía tomaba corticosteroides (Tabla 1).

La mayoría de los afectados de ambos grupos requerían una prolongación del período de 6 meses; y ningún paciente recibió terapia de choque para RR. Del total de 50 pacientes, sólo dos VIH-positivos requirieron hospitalización para el tratamiento clínico RR.

La dosis de corticosteroides a los 6 meses era igual en ambos grupos, como se puede observar en la Tabla 1. La dosis promedio de corticosteroides entre los grupos VIH-negativo y positivo respectivamente, fue de 0.4 mg/kg/día ($SD = 0.12$) y 0.5 mg/kg/día ($SD = 0.19$), $P = 0.102$.

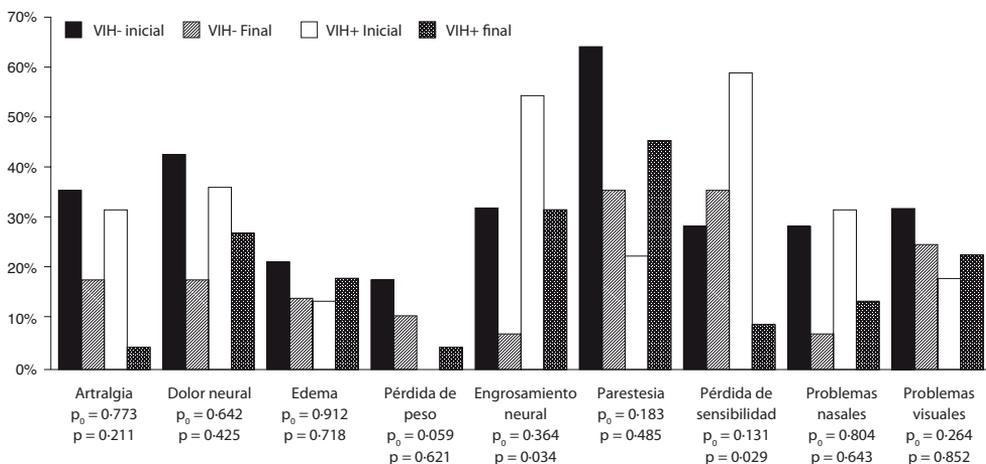


Figura 2. Evaluación inicial y final de los signos y síntomas principales de la RR.

Tabla 1. Evaluación del uso de corticosteroides

| Características | VIH | | | |
|---|--------------------|--------------------|-----------------|------------|
| | Negativo N/Nn (%*) | Positivo N/Np (%*) | Total N/Nt (%*) | Valor P |
| Inicio MDT + corticosteroides | 20/28 (71.4) | 16/22 (72.7) | 36/50 (72) | 0.919 |
| Final MDT + corticosteroides | 17/28 (60.7) | 14/22 (63.6) | 31/50 (62) | 0.833 |
| Corticosteroides durante más de 6 meses | 18/28 (64.3) | 14/22 (63.6) | 32/50 (64) | 0.962 |
| Dosis de corticosteroides al 6º mes | 0 mg | 10/28 (35.7) | 8/22 (36.4) | 18/50 (36) |
| | 5 mg a 15 mg | 12/28 (42.9) | 8/22 (36.4) | 20/50 (40) |
| | 20 mg o más | 6/28 (21.4) | 6/22 (27.3) | 12/50 (24) |

(*) Porcentaje del total. N: número de pacientes; Nn: número total de pacientes VIH negativos; Np: número total de pacientes VIH positivos; Nt: número total de pacientes.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha, se han publicado muy pocos estudios sobre la coinfección VIH-*M. leprae* y fue posible reunir 50 pacientes de este tipo porque ambas enfermedades son endémicas en Río de Janeiro y el centro ASA/LAHAN, que es un centro nacional de referencia para el tratamiento de pacientes coinfectados, abarca un grupo de población extenso y disponible con una base de datos muy completa.

Algunas características demográficas descritas aquí como la media de edad y la mayor proporción de hombres que mujeres son similares a las detectadas en otros estudios epidemiológicos con pacientes coinfectados en Brasil.^{7,11,12,16,21,25,26}

Dado que el VIH afecta la inmunidad celular y origina inmunodeficiencias en la formación de granulomas, era de esperar una menor respuesta al antígeno Mitsuda en los pacientes VIH-po-

sitivos, como han demostrado otros autores.²⁷ En este trabajo, entre los pacientes VIH/*M. leprae* la prueba permanece positiva, hecho también destacado por otros estudios,²⁸ lo cual quizás sea debido al mantenimiento de una inmunidad celular específica frente al *M. leprae*.

Se observa una disminución en el número de lesiones al progresar el tratamiento en ambos grupos. A pesar de que son poco frecuentes en RR, en este estudio se encuentran lesiones ulceradas sólo en los pacientes IRIS, como también detectaron otros trabajos.^{10,12,14,15} Hay que tener en cuenta que detectar este tipo de lesión exige un examen clínico minucioso y la decisión de prolongar o no el tratamiento con corticosteroides debe ser evaluada cuidadosamente.

Se asume que la infección por VIH puede agravar el deterioro neural causado por el bacilo en asociación con la toxicidad de la medicación antirretroviral al originar una sinergia entre estos factores. Este fenómeno se ha detectado en otras coinfecciones virales con lepra, como HTLV-1 y hepatitis B y C, y puede alterar la inmunidad del huésped generando más afectación neurológica severa.²⁹

En el estudio actual, merece destacar que los signos y síntomas de la RR no fueron más severos entre los pacientes coinfectados. No había aparentemente ninguna señal de empeoramiento en comparación con los no infectados, hecho verificado en otros estudios.^{11,15,18,30-32} Sin embargo, el engrosamiento neural y la pérdida de sensibilidad detectada en la evaluación del último grupo era estadísticamente significativa. No obstante, algunos aspectos de los mecanismos inmunopatológicos comprometidos en la interacción entre *M. leprae* y VIH no están actualmente aclarados.

En conjunto, se detectó que la RR entre los pacientes VIH-positivos parece estar inmunológicamente más comprometida que en el grupo de no coinfectados. Aunque la neuritis y el grado de discapacidad eran similares en ambos grupos. Resulta difícil separar la sinergia entre el compromiso neural periférico causada por *M. leprae* y la neuropatía asociada con VIH y/o los efectos de la HAART.

Después de iniciar la HAART seguida por el incremento de células T CD4, la RR puede manifestarse como IRIS entre los VIH-positivos,^{10-12,34,35} como se ha observado en el presente estudio en que la mayoría de pacientes tomaban HAART y tenían CD4 > 200 células/mm.³ Al definir cuándo ocurría este fenómeno, Deps y Lockwood¹² sugerían cuatro clasificaciones distintas. Sin embargo, los estudios inmunológicos son escasos. Pires *et al.*¹¹ afirma que el 75% de los pacientes BT desarrollan RR como manifestación de IRIS, mientras que nuestro estudio detectó este resultado solamente en seis pacientes (27%).

Los principales objetivos de cualquier tratamiento RR son controlar la inflamación aguda, aliviar el dolor y revertir el deterioro neural. La prednisona es el principio activo de primera elección, incluyendo los pacientes coinfectados,^{10,11,16,35} y debe ser administrada inmediatamente para evitar secuelas.³⁶⁻³⁸ Se pauta inicialmente a dosis de 1-2 mg/kg/día y se disminuye la dosis gradualmente en todos los pacientes.³⁶⁻³⁸

En este estudio, ambos grupos recibieron dosis similares de corticosteroides (un 0.1 mg/kg/día adicional para los pacientes VIH-positivos) y no hubo diferencia estadística significativa entre los grupos.

El tratamiento de choque está indicado para pacientes con reacciones incontrolables.³⁷ En nuestra cohorte no hubo ninguna necesidad de administrar este tipo de tratamiento. En algunos casos, se necesita asistencia hospitalaria para controlar mejor las reacciones, que en nuestro caso sólo tuvieron lugar en dos pacientes coinfectados.

Sarno *et al.* (2008) revelaron que el grupo VIH/M. *leprae* manifestaba más reacciones en el momento del diagnóstico que el grupo control, aunque ambos grupos presentaron índices acumulativos similares a lo largo del tiempo. El motivo para la frecuencia incrementada de reacciones en pacientes coinfectados no está claro, pero puede explicarse por la característica desregulación del sistema inmunológico como resultado de la infección VIH. Sin embargo, en el presente estudio la mayoría de pacientes de ambos grupos presentó RR en el momento del diagnóstico.

La OMS aconseja tratar la RR y neuritis entre 3-6 meses en un centro de referencia especializado.³⁹ La mayoría de pacientes de ambos grupos continuaron con la terapia a base de corticosteroides más de los 6 meses recomendados por la OMS, revelando la necesidad de seguir controlando el tratamiento. Se ha demostrado que los pacientes que reciben una dosis inicial alta de corticosteroides presentan menos recidivas y menos afectación neural.⁴⁰ Sin embargo, es importante enfatizar que a pesar de las dosis elevadas administradas al final de este estudio la necesidad de dosis mayores y por más tiempo en algunos casos puede deberse a que el ASA/LAHAN es un centro de referencia para el tratamiento de casos severo de reacción de reversión/neuritis. Además, mientras que los corticosteroides se consideran fundamentales para tratar leproreacciones, hay que extremar las precauciones para prevenir negligencias o abuso en su administración. El uso prolongado de estos medicamentos predispone a los pacientes a efectos adversos, infecciones oportunistas, y enfermedades como diabetes, hipertensión arterial, osteoporosis, glaucoma y enfermedades dermatológicas.^{15, 41-44}

El presente estudio ha analizado una gran variedad de datos y comparado simultáneamente RR en pacientes VIH-positivos y negativos. Además, los resultados revelan que la terapia a base de corticosteroides resulta efectiva en ambos grupos con mejoría evidente en sus manifestaciones cutáneas, sistémicas y neurales, particularmente en comparación con las evaluaciones iniciales.

Para concluir, estamos convencidos de que los programas de control de lepra y VIH deben integrarse para optimizar el diagnóstico, tratamiento y cuidado de pacientes coinfectados. Por este motivo, se deben realizar los tests serológicos para VIH a los pacientes con RR. Además, hay que insistir en la necesidad de llevar a cabo más estudios para comprender mejor las asociaciones epidemiológicas y clínicas de estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer especialmente al *National Council for Scientific and Technological Development (CONACYT)* por su apoyo financiero y a Judy Grevan por la edición del manuscrito.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

PJSA participó en el diseño del estudio, en la recopilación de datos, y en el borrador del manuscrito. MAVBH llevó a cabo el análisis estadístico. AMS, JACN y VMM revisaron el contenido médico del texto. FDG ayudó en el borrador del manuscrito; y ENS participó en su diseño y coordinación. Todos los autores contribuyeron a la redacción del manuscrito final; y todos lo aprobaron.

El/Los autor/es declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record: Relevé Épidémiologique Hebdomadaire, 2013; 8: 365–380.
2. Ministério da Saúde do Brasil. Situação Epidemiológica de Hanseníase no Brasil em 2014. [<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/27/Dados-2014-final.pdf>]. Accessed November 01, 2015.
3. World Health Organization. HIV/AIDS. [http://www.who.int/hiv/data/epi_core_july2015.png?ua=1]. Accessed October 17, 2015.
4. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico – Aids e DST. [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/boletim_2014_final_pdf_15565.pdf]. Accessed November 11, 2015.
5. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva: UNAIDS, 2013. According to the UNAIDS' estimate the number of new infections in the region increased from, 21, 22-000.
6. Nery JAC, Dupre NC, Sales AM et al. Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais. Uma abordagem prática. *An Bras Dermatol*, 2006; 81: 367–375.
7. Sarno EN, Illarramendi X, Nery JA et al. HIV-*M. leprae* interaction: can HAART modify the course of leprosy? *Public Health Rep*, 2008; 123: 206–212.
8. Couppié P, Domergue V, Clyti E et al. Increased incidence of leprosy following HAART initiation: a manifestation of the immune reconstitution disease. *AIDS*, 2009; 23: 1599–1600.
9. Vinay K, Smita J, Nikhil G, Neeta G. Human immunodeficiency virus and leprosy co-infection in Pune, India. *J Clin Microbiol*, 2009; 47: 2998–2999.
10. Menezes VM, Sales AM, Nery JAC, et al. Reversal reaction as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/*M. leprae* co-infected patients. In Dr. Yi-Wei-Tang. *Recent Translational Research in HIV/AIDS 2011*, In Tech, Croatia, p. 161–176.
11. Pires CAA, Neto FOMJ, de Albuquerque NC et al. Leprosy reactions in patients coinfecting with HIV: clinical aspects and outcomes in two comparative cohorts in the Amazon region, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015; 9:e0003818.

12. Deps P, Lockwood DN. Leprosy presenting as immune reconstitution inflammatory syndrome: proposed definitions and classification. *Lepr Rev*, 2010; 81: 59.
13. Opromolla DVA, Ura S, Fleury RN et al. Reação Hansênica Tipo 1 Ulcerada. *Hansen. Int*, 1998; 23(1/2): 5–13.
14. Couppié P, Abel S, Voinchet H et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Archives of dermatology*, 2004; 140: 997.
15. Lockwood DN, Lambert SM. Leprosy and HIV, where are we at? *Lepr Rev*, 2010; 81: 169–175.
16. Talhari C, Mira MT, Massone C et al. Leprosy and HIV co-infection: a clinical, pathological, immunological, and therapeutic study of a cohort from a Brazilian referral center for infectious diseases. *J Infect Dis*, 2010; 202: 345–354.
17. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *The Lancet*, 2000; 356(9239): 1423–1430.
18. Pardo CA, McArthur JC, Griffin JW. HIV neuropathy: insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2001; 6: 21–27.
19. Lowe J. A.C.T.H. and cortisone in treatment of complications of leprosy. *Br Med J*, 1952; 2(4787): 746–749.
20. Bwire R, Kawuma HJ. Type 1 reactions in leprosy, neuritis and steroid therapy: the impact of the human immunodeficiency virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1994; 88: 315–316.
21. Pereira GA, Stefani MM, Araújo Filho JA et al. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and *Mycobacterium leprae* co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic, and histopathologic profiles in a Brazilian cohort. *Am J Trop Med Hyg*, 2004; 71: 679–684.
22. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1966; 34: 255–273.
23. Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DN. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis*, 2006; 6: 350–360.
24. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/AIDS. 2013b; Brasília.
25. Pires CAA, Miranda MFRD, Bittencourt MDJS et al. Comparison between histopathologic features of leprosy in reaction lesions in HIV coinfecting and non-coinfecting patients*. *An Bras Dermatol*, 2015; 90: 27–34.
26. Menezes VM, Nery JAC, Vendas AM, et al. Epidemiológica e padrões clínicos de 92 pacientes co-infectados com HIV e *Mycobacterium leprae* a partir do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2013; trt113.
27. Pereira AC, Jr, Caneschi JR, Azulay MM et al. O estudo da resposta imune em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em relação ao antígeno de Mitsuda. *An Bras Dermatol*, 1992; 67: 97–102.

28. Ura S, Girao RJS, Opromolla DVA et al. Hanseníase tuberculóide em paciente com AIDS. *Hansen. Int*, 2004; 29:137–140.
29. Machado PRL, Machado LM, Shibuya M et al. Viral co-infection and leprosy outcomes: a cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015; 9: e0003865.
30. Frommel D, Tekle-Haimanot R, Verdier M et al. HIV infection and leprosy: a four-year survey in Ethiopia. *Lancet*, 1994; 344(8916): 165–166.
31. Munyaio TM, Bwayo JJ, Owili DM et al. Human immunodeficiency virus- 1 in leprosy patients attending Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*, 1994; 71: 490–492.
32. Gebre S, Saunderson P, Messele T, Byass P. The effect of HIV status on the clinical picture of leprosy: a prospective study in Ethiopia. *Lepr Rev*, 2000; 71:338–343.
33. Opromolla DVA, Tonello CJS, Fleury RN. Hanseníase dimorfa e infecção pelo HIV (aids). *Hansen int*, 2000; 25:54–59.
34. Lawn SD, Wood C, Lockwood DN. Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus–infected person. *Clin Infect Dis*, 2003; 36: e5–e6.
35. Menezes VM, Sales AM, Illarramendi X et al. Leprosy reaction as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series of a Brazilian cohort. *Aids*, 2009; 23: 641–643.
36. Smith WCS, Anderson AM, Withington SG et al. Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomised placebo controlled trial (TRIPOD1). *BMJ*, 2004; 328(7454): 1459.
37. Ministério da Saúde do Brasil. Orientações para uso Corticoides em Hanseníase. [<http://www.saude.gov.br/bvs>]. Accessed November 7, 2014.
38. Ministério da Saúde do Brasil. Guia para o Controle da Hanseníase. 2002; 3ª ed. Brasília.
39. World Health Organization. Global Strategy for further reducing the leprosy burden and sustaining leprosy control activities: plan period: 2006–2010. 2005.
40. Pai VV, Tayshetye PU, Ganapati R. A study of standardized regimens of steroid treatment in reactions in leprosy at a referral centre. *Indian J Lepr*, 2012; 84: 9–15.
41. Sugumaran DS. Leprosy reactions – complications of steroid therapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1998; 66:10–15.
42. van Brakel WH, Nicholls PG, Das L et al. The INFIR cohort study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in North India. *Lepr Rev*, 2005; 76: 14–34.
43. Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy Type 1 (reversal) reactions and their management. *Lepr Rev*, 2008; 79:372–386.
44. Papang R, John AS, Abraham S, Rao PSSS. A study of steroid-induced diabetes mellitus in leprosy. *Indian J Lepr*, 2009; 81: 125–129.

DEMOGRAFÍA, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO PARA LA LEPROA POR MICROSCOPIO, HISTOPATOLOGÍA Y PCR DE LA CIUDAD DE DHAKA EN BANGLADESH

Mohammed Shah Alam*, S.M. Shamsuzzaman* y Kazi Zulfiquer Mamun**

*Dhaka Medical College, Dhaka 1100, Bangladesh

**Popular Medical College, Dhaka 1205, Bangladesh

(Este trabajo es una reproducción de *Lepr Rev* 2017; 88(1):122-130)

RESUMEN

Antecedentes: Existe una falta de información sobre la demografía, presentación clínica y diagnóstico molecular de pacientes de lepra en Bangladesh.

Métodos: Se realizó un estudio transversal de 55 casos de lepra de entre 16–70 años, de ambos sexos. La tinción Ziehl-Neelsen (Z-N), histopatología y PCR de las muestras cutáneas fueron las técnicas realizadas.

Resultados: El 40% de los pacientes tenía entre 21–30 años, la edad media fue de 34.5 años, el ratio varón/hembra fue de 2.9:1. Catorce pacientes (25%) eran indigentes, 11 (20%) amas de casa. El 62% de pacientes presentaba más de 5 lesiones cutáneas. El 58% tenía dos y el 36% tenía solo una afectación neural. En conjunto, 9 (16%) eran frotis positivos para la tinción ácido-alcohol resistente a (BAAR), 3 (33%) se clasificaron como 2+, 2 (22%) como 3+ y 4 (44%) como 4+. Histológicamente, 52 (95%) presentaban características de lepra lepromatosa, 14 (25%) fueron diagnosticados como tuberculoides y 5 (9%) como lepra lepromatosa. En total, 40 (73%) de los 55 pacientes eran PCR positivos. Treinta (88%) de los 34 pacientes multibacilares y 10 (48%) de los 21 paucibacilares era PCR positivos. Uno de 3 pacientes de lepra histopatológicamente negativos fue PCR positivo.

Conclusión: Las principales características son múltiples lesiones cutáneas y compromiso neural múltiple. Para el diagnóstico de lepra multibacilar, la tinción Z-N y para la lepra paucibacilar, la PCR son métodos adecuados. En los casos frotis negativos, los resultados de la histopatología pueden ser sugestivos y la PCR puede confirmarlos.

PALABRAS CLAVE: Bangladesh, Diagnóstico, Histopatología, Lepra, PCR, Tinción Ziehl-Neelsen

SUMMARY

Background: Recent data regarding demography, clinical presentation and molecular diagnosis of leprosy patients are lacking in Bangladesh.

Methods: A cross sectional study on 55 leprosy cases of 16–70 years old, both sexes was done. Ziehl-Neelsen (Z-N) stain, histopathology and PCR of skin specimens were done.

Results: 40% patients were between 21–30 years, mean age 34.5 years, male to female ratio was 2.9:1. Fourteen (25%) patients were destitute, 11 (20%) were housewives. 62% patients had more than 5 skin lesions. 58% had two and 36% had single nerve involvement. Altogether 9 (16%) were smear positive for AFB, 3 (33%) were graded as 2+, 2 (22%) as 3+ and 4 (44%) as 4+. Histologically, 52 (95%) showed features of leprosy, 14 (25%) were diagnosed as tuberculoid and 5 (9%) were lepromatous leprosy. In total, 40 (73%) of 55 patients were positive by PCR. Thirty (88%) of 34 multibacillary leprosy and 10 (48%) of 21 paucibacillary leprosy patients were PCR positive. One of 3 histopathologically negative leprosy patients was PCR positive.

Conclusion: Multiple skin lesions and multiple nerve involvement are the predominant features. For diagnosis of multibacillary leprosy, Z-N stain and for paucibacillary leprosy, PCR are suitable methods. In smear negative cases, results of histopathology may be suggestive, and PCR can give confirmatory results.

KEYWORDS: Bangladesh, Diagnosis, Histopathology, Leprosy, PCR, Ziehl-Neelsen Stain

Lugar del trabajo: La investigación se llevó a cabo en el departamento de Microbiología del Dhaka Medical College de Bangladesh. Los pacientes de lepra fueron reclutados del Leprosy Control Institute and Hospital, Mohakhali, Dhaka de Bangladesh.

Correspondencia a: S.M. Shamsuzzaman, Professor, Department of Microbiology, Dhaka Medical College, Dhaka, Bangladesh 1100 (e-mail: smszaman@yahoo.com, tlf: +880 1819289739)

INTRODUCCIÓN

La lepra sigue siendo un grave problema de salud pública en distintos países a pesar de la reducción de su prevalencia a lo largo de los últimos 50 años.¹ La transmisión de la enfermedad continúa y el número total de pacientes de lepra fue de 175,554 a finales de 2014, mientras que la cantidad de nuevos casos detectados ese mismo año fue de 213,899.² La lepra es endémica en India, Nepal y Bangladesh.³ En 2012, la prevalencia de la lepra fue de 3,668 casos en Bangladesh, 134,752 en India, 3,492 en Nepal, 2,191 en Sri Lanka, 1,206 en China y 3,013 en Myanmar,⁴ todos países vecinos de Bangladesh. El principal reservorio y fuente de infección es el paciente no tratado.⁵ La forma multibacilar de la lepra se disemina subclínicamente antes de ser detectada.³

Actualmente, el principal objetivo es conseguir la detección precoz de la lepra para reducir la carga bacilar y especialmente las discapacidades que causa.² Aunque el diagnóstico clínico de la lepra es sencillo, no existe ninguna técnica ideal lo confirme.⁶ El retraso en el diagnóstico conlleva un riesgo aumentado de deterioro neural.¹ Como *M. leprae* no puede cultivarse *in vitro*, actualmente, el diagnóstico de lepra en Bangladesh se basa en la detección microscópica de bacilos ácido-alcohol resistentes en combinación con la evaluación histopatológica y clínica.

Las técnicas de baciloscopia y serología para la detección de la infección por *M. leprae* tienen menor especificidad y sensibilidad.⁷ Los tests serológicos reflejan infección pasada y no dan información sobre el estatus bacteriológico.⁸ El examen microscópico no es suficiente para detectar *M. leprae*, porque necesita al menos 10⁴ organismos per gramo de tejido para la detección de *M. leprae* mediante el método de tinción ácido-alcohol resistencia (BAAR).⁹ Sólo en el 35% de los casos precoces se observa en la histopatología características distintivas de lepra y en los casos restantes la histología revela solamente inflamación crónica, común a muchas afecciones dermatológicas.¹⁰ La amplificación DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utiliza para detectar *M. leprae* particularmente cuando los bacilos son escasos.¹¹⁻¹³

En Bangladesh todavía no se ha evaluado la capacidad diagnóstica de la PCR, lo cual parece esencial antes de aconsejar su uso para el diagnóstico de la lepra. El presente estudio pretende conocer la demografía actual de los pacientes de lepra, su presentación clínica y posible utilidad de la técnica PCR para detectar *M. leprae* en muestras de biopsias de casos clínicamente sospechosos de lepra, comparado con la tinción Z-N e histopatología.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

El estudio transversal se llevó a cabo en el departamento de Microbiología del Medical College de Dhaka, Bangladesh. Los pacientes que atienden el Hospital e Instituto para el Control de la Lepra, Mohakhali, en Dhaka constituyen la población de estudio. Se incluyen pacientes clínicamente sospechosos de padecer lepra mediante su consentimiento informado. Se excluyeron

pacientes de lepra ya en tratamiento. Los datos se obtuvieron mediante entrevistas personales con un cuestionario semi-estructurado. Se dieron de alta 55 casos.

TEMAS ÉTICOS

De acuerdo con la declaración de Helsinki para investigación médica en humanos (1964), todos los pacientes fueron informados sobre la naturaleza, propósito y procedimiento del estudio. Se obtuvo el consentimiento escrito de cada paciente. El aprobado ético se obtuvo del comité de revisión ética del Medical College de Dhaka, India.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico de la lepra se basa en distintos parámetros clínicos como el examen detallado de las lesiones cutáneas y los nervios periféricos. Individuos con presencia de uno o más de los siguientes signos cardinales se diagnosticaron como lepra, siempre que dichos signos fueran activos y definitivos, incluyendo una mácula hipo-pigmentada o eritematosa o máculas en la piel con pérdida o disminución de la sensibilidad y nervios periféricos o troncos neurales engrosados.

CLASIFICACIÓN DE LA LEPRAS

De acuerdo con las Directrices Nacionales y el manual técnico de lepra, 2005.¹⁴

Multibacilar (MB): Elevada carga bacilar. Incluye la lepra lepromatosa (LL), lepromatosa borderline (BL) y borderline-borderline (BB), en las que la baciloscopia es positiva y/o el número de lesiones cutáneas es mayor que cinco.

Paucibacilar (PB): La carga bacilar es escasa. Incluye las formas tuberculoide (TT), borderline tuberculoide (BT) indeterminada (I) y neurítica pura (PN), en las que el frotis cutáneo es negativo y/o el número de lesiones cutáneas es 1-5.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Se realiza biopsia y frotis cutáneos en todos los pacientes sospechosos de lepra.

EXAMEN MICROSCÓPICO DE FROTIS CUTÁNEOS

Se realiza una baciloscopia en las lesiones cutáneas, la zona izquierda de la frente y los lóbulos de las orejas para teñir con Ziehl-Neelsen (Z-N) y examinar al microscopio para detectar *M. leprae*. Se usa un bisturí esterilizado de punta redondeada, un portaobjetos de vidrio, una torunda de algodón mojada con alcohol metílico, un bastoncillo empapado en benzoína y un lápiz de diamante para marcar el portaobjetos. La piel se limpia con alcohol metílico. Se provoca isquemia pinzando la zona a examinar entre los dedos índice y pulgar y con el bisturí se practica una incisión de 0.5 cm de profundidad. Se rasca con la punta del bisturí dentro de la incisión y se extiende la linfa obtenida sobre el porta de forma circular hasta conseguir un círculo de 0.8 cm de diámetro. Se deja secar al aire durante 15-20 minutos y se fija pasando el porta sobre

una llama varias veces durante 2-3 segundos y se tiñe mediante el método Ziehl-Neelsen. Se examina al microscopio la muestra teñida con aceite de inmersión y objetivo 100x. Se observan bacilos rectos o ligeramente curvados de color rojo, separados o agrupados en forma de globos (*M. leprae*) contra un fondo azul.

CLASIFICACIÓN DE TINCIÓN Z-N

Se utiliza la clasificación propuesta por la OMS.¹⁴

| Nº BAAR (bacilo ácido-alcohol resistente) | Negativo |
|---|----------|
| 1 – 10 bacilos/100 campos | 1+ |
| 1 – 10 bacilos/10 campos | 2+ |
| 1 – 10 bacilos/campo | 3+ |
| 10 – 100 bacilos/campo | 4+ |
| 100 – 1000 bacilos/campo | 5+ |
| Más de 1000 bacilos/campo | 6+ |

BIOPSIA TIPO PUNCH

Se efectuaron biopsias tipo punch de las lesiones cutáneas (hasta la dermis). Se administraron 2 ml de HCl Lidocaína 2% de forma subcutánea alrededor de donde se tomó la muestra. Cada biopsia era de 6 mm y se cortó en dos mitades: una para inmersión en 10% formalina para histopatología y la otra a -20 °C hasta su procesamiento para extracción de DNA para PCR.

EXAMEN HISTOPATOLÓGICO

Se dejaron las biopsias fijadas con formalina durante 12-24 horas en el Laboratorio de Patología del Medical College de Dhaka. Se procesaron los tejidos, parafinaron y cortaron en secciones delgadas, con microtomo y finalmente se tiñeron con hematoxilina y eosina. Los portaobjetos fueron examinados por un histopatólogo y los informes interpretados como tuberculoide, borderline tuberculoide, borderline-borderline, borderline lepromatoso y lepra lepromatosa.

EXTRACCIÓN DE DNA *M. LEPRAE* POR PCR

Las biopsias cutáneas congeladas a -20 °C se cortaron en pequeños trozos con tijeras esterilizadas. Las muestras se homogeneizaron en un homogeneizador manual (mortero) con 300µl de agua destilada esterilizada. La suspensión se trasladó a un tubo de micro-centrifugación y se mezcló con 100 microlitros de tapón lisis (100mM, Tris-HCl, pH 8.5, 0.05% Tween 20 y 60 µg de proteinasa K per ml). El contenido del tubo se mezcla mediante vórtex y se mantiene a 60

°C durante 18 horas. Se cubre con 40 µl de aceite de parafina para prevenir la evaporación y se vuelve a homogeneizar con el vórtex. Las muestras se mantienen en un termo bloque a 97 °C durante 15 minutos y a continuación, se colocan los tubos sobre hielo. Se eliminan las células lisadas mediante centrifugación a 11,000x y durante 3 minutos y el sobrenadante se pasa a otro tubo de micro-centrifugado. El sobrenadante se almacena a -20 °C para PCR.⁵

AMPLIFICACIONES PCR

Se amplificó un fragmento de 530 bp de DNA *M. leprae* mediante PCR con los primers S13 5'-CTC CAC CTG GAC CGG CGA T-3' y reverso S62 5'- GAC TAG CCT GCCAAG TCG -3. El volumen final fue de 25 µl, con 1.5 µl de cada primer, 3 µl de DNA extraído, 12.5 µl mix y 6.5 µl de agua libre de nucleosomas (Promega Corporation, EE.UU.). Después de una primera fase de desnaturalización a 95 °C durante 10 minutos, la reacción se sometió a 36 ciclos (cada ciclo consistía en: desnaturalización a 95 °C durante 1 minuto, hibridación a 60 °C durante 45 segundos y elongación a 72 °C durante un minuto y medio) seguido por una extensión final a 72 °C durante 10 minutos. Los amplificadores PCR se detectaron mediante electroforesis en 1.5% gel de agarosa durante 30 minutos a 100 voltios, teñido con bromuro de etidio y visualizado mediante transiluminador UV.

ANÁLISIS DE DATOS

Los datos se analizaron con el programa Microsoft Excel (versión 2007), La sensibilidad y especificidad se calcularon mediante la fórmula estándar.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes era de 34.5 años y entre el más joven y el mayor la diferencia fue de 16 y 70 años, respectivamente (Tabla 1).

Del total de 55 casos diagnosticados clínicamente de lepra, 41 (75%) era varones y 14 (25%) mujeres con un ratio hombre/mujer de 2.9:1. Un cuarto del total (25%) de los pacientes eran indigentes seguido por 11 (20%) amas de casa (Figura 1).

Treinta y cuatro pacientes presentaron más de 5 lesiones cutáneas y 21 (38%) hasta 5 lesiones. Tres pacientes (6%) no presentaron afectación neural, 20 (36%) afectación de un solo nervio y 32 (58%) tenían dos o más nervios comprometidos.

Entre los casos multibacilares, siete (13%) eran lepromatosos (LL) y 27 (49%) borderline lepromatosos (BL). De los 21 casos paucibacilares, 10 (18%) presentaban lepra tuberculoide (TT) y 11 (20%) lepra tuberculoide borderline (BT). Mediante tinción Z-N todos los paucibacilares resultaron negativos. De los 27 BL, 2 (7%) eran Z-N positivos así como los siete casos LL (100%). En total, nueve casos (16%) fueron ácido-alcohol positivos. De los nueve casos baciloscopia positiva, 3 (33%) se clasificaron como 2+, 2 (22%) como 3+ y cuatro (44%) como 4+.

Un total de 52 casos (95%) presentaban características definitivas de lepra, mientras tres (5%) fueron negativos al examen histopatológico. De los pacientes de lepra histopatológicamente

positivos, un cuarto (25%) fueron diagnosticados como TT (Figura 2), 11 (20%) como BT, 22 (40%) como BL y 5 (9%) LL (Figura 3). Tres pacientes no fueron diagnosticados como lepra mediante la histopatología; dos de ellos presentaban resultados normales y uno padecía autolisis. De los 52 casos diagnosticados histopatológicamente, 9 (17%) también resultaron positivos para Ziehl-Neelsen (Z-N). La Tabla 2 refleja cómo la clasificación clínica e histológica no coincide en todos los casos.

De los 55 pacientes, cuatro (40%) de los 10 casos TT, seis (55%) de los 11 BT, 23 (85%) de los 27 BL y los siete (100%) LL fueron positivos para DNA *M. leprae* por PCR (Tabla 2). En total, 40 (73%) fueron positivos mediante PCR (Figura 4)

Tabla 1. Distribución de pacientes por edad (n = 55)

| Edad (años) | Número (%) |
|-------------|------------|
| <20 | 3(5) |
| 21 – 30 | 22(40) |
| 31 – 40 | 11(20) |
| 41 – 50 | 13(24) |
| >50 | 6(11) |

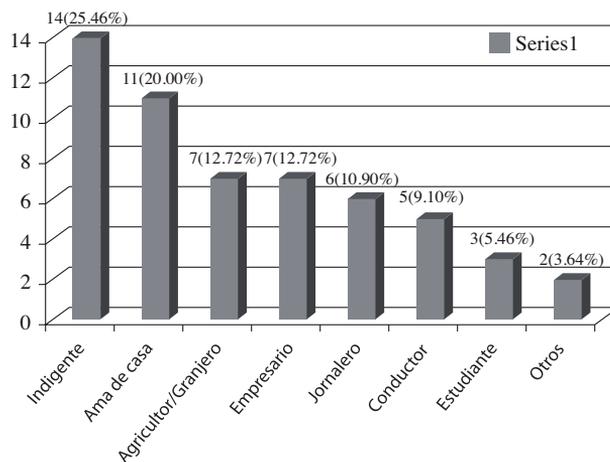


Figura 1. Distribución de pacientes por ocupación (n = 55)

DISCUSIÓN

Para conseguir la meta de eliminación de la lepra propuesta por la OMS para el año 2020, hay que diagnosticar y tratar precozmente la lepra para interrumpir la transmisión de la enfermedad. Sin embargo, ningún test ha mostrado suficiente sensibilidad y especificidad para servir como instrumento diagnóstico único de la lepra. En este estudio se ha evaluado la posible utilidad de la PCR para este diagnóstico.

En nuestro estudio, la edad media de los pacientes fue de 34.5 ± 12.08 años. Muchos pacientes (25%) formaban parte del grupo de los indigentes, seguido de un 20% entre las amas de casa. La lepra es una enfermedad de las poblaciones pobres y marginadas. La distribución de la edad y la clasificación de los casos es similar a los datos proporcionados por otros estudios.¹⁵⁻¹⁸

El 16% resultó positivo mediante la tinción Z-N, lo cual concuerda con otros trabajos¹⁹, aunque hay estudios que reportaron un 30% de casos Z-N positivos.^{15,20} La positividad de la tinción Z-N depende de la correcta obtención de las muestras, preparación, calidad de la tinción y observación microscópica. Una mayor positividad indica presencia de lepra multibacilar porque se requiere al menos 10^4 organismos per gramo de tejido para la detección de *M. leprae* mediante tinción BAAR.⁹ Además, muchos participantes en el estudio quizás iniciaron su tratamiento para la lepra antes de empezar el estudio, pero no informaron de ello durante la entrevista, lo cual puede ser el motivo de haber obtenido menos positividad con la tinción Z-N en este estudio comparado con otros.

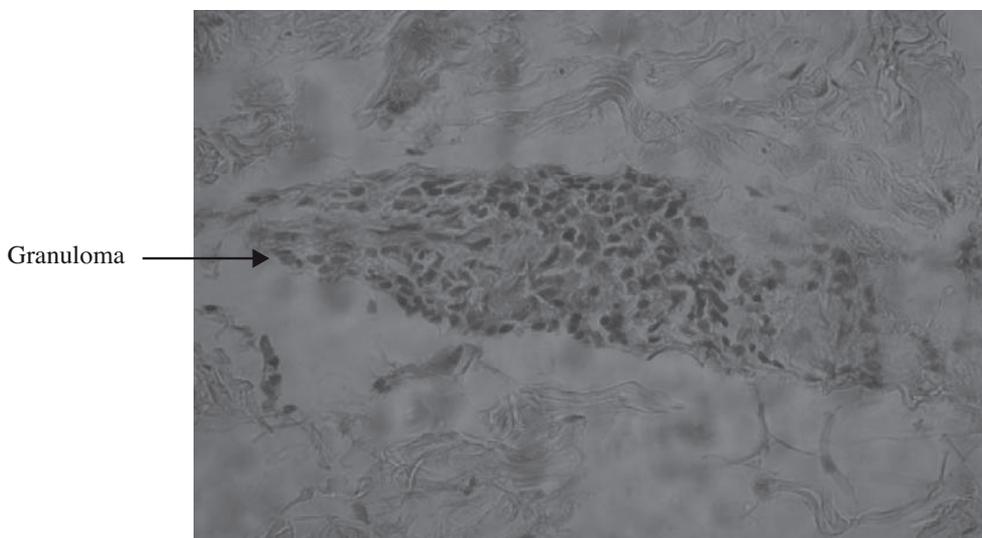


Figura 2. Lepra tuberculoide

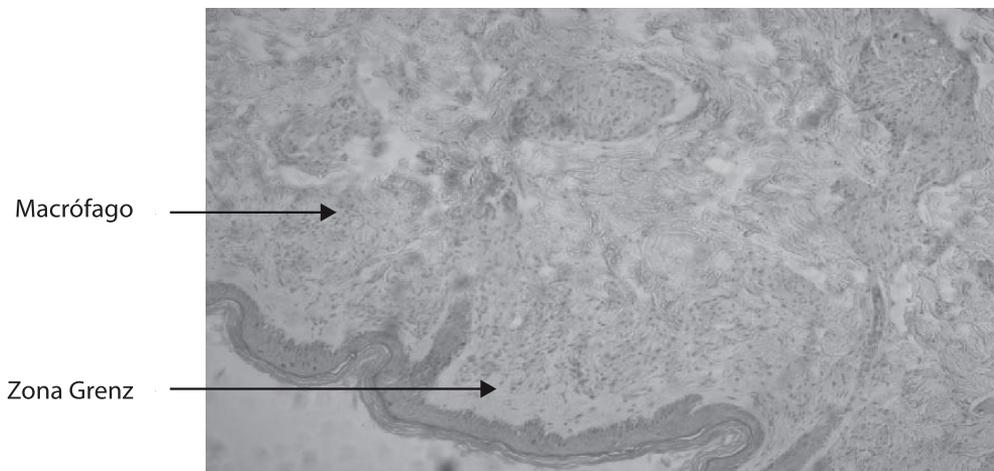


Figura 3. Lepra lepromatosa

Mediante histopatología, el 95% de los casos fueron positivos. Se obtuvo una concordancia total en la clasificación clínica/ histológica en el 75% de los casos.¹⁵ En otro estudio, la correlación clínico-histopatológica fue del 53% en total, con un máximo en los casos LL (76%), seguido por BL (59%), BT (53%), TT (47%) y tipo borderline borderline con el menor porcentaje (37%).²¹

La PCR diagnosticó el 73% de los casos de lepra clínica. Los resultados de otros estudios varían entre el 72-82%.^{3,19} En este estudio, el 40% de los casos TT, 55% de BT, 85% de BL y 100% de LL fueron PCR positivos, lo que es similar a otros estudios.^{19,22}

Tabla 2. Resultados de la tinción Z-N, histopatología y PCR entre 55 pacientes, según clasificación

| Tipología clínica | Diagnóstico clínico <i>n</i> (%) | Tinción Z-N positiva <i>n</i> (%) | Diagnóstico histopatológico <i>n</i> (%) | PCR positivo <i>n</i> (%) |
|-------------------------------|-------------------------------------|---|--|---------------------------------|
| Paucibacilar (<i>n</i> = 21) | | | | |
| TT | 10(18) | 0 | 14 | 4 |
| BT | 11(20) | 0 | 11 | 6 |
| Multibacilar (<i>n</i> = 34) | | | | |
| BL | 27(49) | 2 | 22 | 23 |
| LL | 7(13) | 7 | 5 | 7 |
| Total | 55 (100) | 9 (16) | 52(95) | 40(73) |

TT. Lepra tuberculoide; BT. Lepra Borderline tuberculoide; BL. Lepra borderline lepromatosa; LL. Lepra lepromatosa

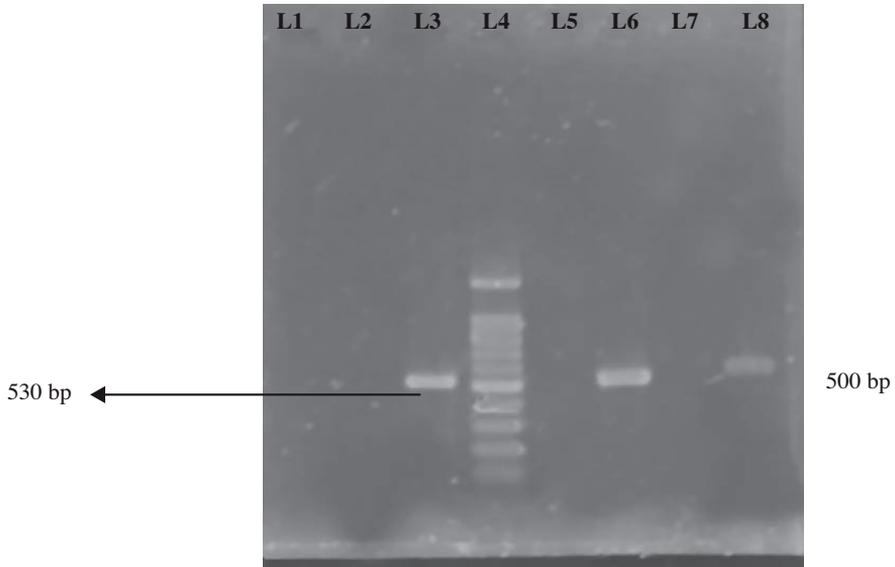


Figura 4. Gel electroforesis de DNA *M.leprae* amplificado por PCR; Escalera 100 pb DNA (tira 4); DNA amplificado de 530 pb del antígeno 36 kDa (tiras 3,6,8); control negativo *Escherichia coli* ATCC 25922 (tira1)

La identificación de *M. leprae* en un porta teñido constituye un test de confirmación. La desventaja de esta técnica es que se necesitan al menos 10^4 organismos per gramo de tejido para ser positiva. Por tanto, muchos paucibacilares y la mayoría de tuberculoides serán negativos con esta tinción.

En ausencia de un test diagnóstico definitivo, se recomienda confirmar un diagnóstico final mediante una combinación de signo y técnicas considerando sobretodo examen clínico, tinción Z-N, histopatología y PCR.^{7,23,24}

CONCLUSIÓN

La microscopía puede recomendarse para detectar lepra lepromatosa precoz y la PCR para diagnosticar casos difíciles que son baciloscopia negativos. En los casos baciloscopia negativos, los resultados del examen clínico, histopatología y PCR pueden combinarse para confirmar un diagnóstico final.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la autoridad del Leprosy Control Institute and Hospital, Mohakhali, Dhaka de Bangladesh por permitir la obtención de muestras de los pacientes de lepra y al Departamento de Patología del Medical College de Dhaka por apoyar las técnicas histopatológicas.

REFERENCIAS

1. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis*, 2011; 11: 464–470.
2. World Health Organization. Leprosy Fact sheet updated on April, 2016. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/en/> accessed on July 4, 2016.
3. Banerjee S, Biswas N, Kanti Das N et al. Diagnosing leprosy: revisiting the role of the slit-skin smear with critical analysis of the applicability of polymerase chain reaction in diagnosis. *Indian J Dermatol*, 2011; 50: 1522–1527.
4. World Health Organization. Weekly epidemiological record. 30 AUGUST 2013, 88th No. 35, 2013; 88: 365–380. Available at <http://www.who.int/wer>, accessed on July 4, 2016.
5. Srisungngam S, Rudeeaneksin J, Wattanpokyakit S et al. Typing of Thai clinical isolates of *Mycobacterium leprae* and analysis of leprosy transmission by polymorphism of tandem repeats. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2007; 38: 714–720.
6. Williams L, Thomas P, Rojer J et al. The use of specific DNA probe and polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae*. *J Infect Dis*, 1990; 162: 193–200.
7. Van Beers S, Hatta M, Klatser PR. Seroprevalence rates of antibodies to phenolic glycolipid I among school children as an indicator of leprosy endemicity. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1999; 6: 243–249.
8. Wit MYL, Faber WR, Kriea SR et al. Application of polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae* in skin tissues. *J Clin Microbiol*, 1991; 29: 906–910.
9. Almeida EC, Martinez AN, Manicro VC et al. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by polymerase chain reaction in the blood & nasal secretion of Brazilian House hold contacts. *Men Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2004; 99: 509–512.
10. Dayal R, Agarwal M, Natrajan M et al. PCR and In-situ Hybridization for diagnosis of leprosy. *Ind J Paed*, 2007; 74: 49–52.
11. Woods SA, Cole ST. A rapid method for the detection of potentially viable *Mycobacterium leprae* in human biopsies: a novel application of PCR. *FEMS Microbiol Lett*, 1989; 65: 305–309.
12. Plikaytis BB, Gelber RH, Shinnick TM. Rapid and sensitive detection of *Mycobacterium leprae* using a nested primer gene amplification assay. *J Clin Microbiol*, 1990; 28: 1913–1917.
13. De Wit MYL, Faber WR, Krieg SR. A seroepidemiological study of leprosy in high-and low-endemic Indonesian villages. *Int J Lepr*, 1991; 59: 416–425.
14. National Guidelines and Technical Manual on Leprosy. 3rd edition. World Health Organization; 2005.
15. Premanshu B, Kabir S, Koranne RV, Choudhary M. Diagnosing multibacillary leprosy: A comparative evaluation of diagnostic accuracy of slit skin smear, bacterial index of granuloma and WHO operational classification. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2008; 74: 322–326.

16. Veena S. Histomorphological study of leprosy. *J Lab Physicians*, 2009; 3: 21–24.
17. Dayal R, Singh SP, Mathur PP et al. Diagnostic value of in-situ Polymerase chain reaction in leprosy. *Ind J Paed*, 2005; 72: 1043–1046.
18. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1966; 34: 255–273.
19. Kamal R, Natrajan M, Katoch K, Katoch VM. Evaluation of diagnostic role of in situ PCR on slit-skin smears in pediatric leprosy. *Indian J Lepr*, 2010; 82: 195–200.
20. Anderson H, Stryjewska B, Boyanton Jr BL, Schwartz MR. Hansen disease in the United States in the 21st Century: A review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*, 2007; 131: 982–986.
21. Anuja S, Rajesh KS, Goswami KC, Bardwaj S. Clinicohistopathological correlation of leprosy. *JK Science*, 2008; 10: 120–123.
22. Jesdawan W, Karnjan S, Siriphan S. Detection of *Mycobacterium leprae* infection by PCR. *J Clin Microbiol*, 1995; 33: 45–49.
23. Baumgart KW, Britton WJ, Mullins RJ et al. Subclinical infection with *Mycobacterium leprae* – a problem for leprosy control strategies. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1993; 87: 412–415.
24. Cho SN, Kim SH, Cellona RV et al. Prevalence of IgM antibodies to phenolic glycolipid I among household contacts and controls in Korea and the Philippines. *Lepr Rev*, 1992; 63: 12–20.

FONTILLES EN EL CONGRESO SOBRE ÚLCERA DE BURULI

INFORME DE LA REUNIÓN DEL COMITÉ TÉCNICO ASESOR SOBRE ÚLCERA DE BURULI EN LA SEDE CENTRAL DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, GINEBRA, SUIZA, 21 DE MARZO DE 2017

Durante tres días, el Congreso sobre úlcera de Buruli congregó a expertos y organizaciones que trabajan por la erradicación de esta enfermedad. La apertura corrió a cargo de Dirk Engels de la OMS, quien resaltó la importancia de coordinar acciones y recursos. Por parte de Fontilles asistieron los doctores Pedro Torres, José Ramón Gómez y Lucrecia Acosta.



A modo de conclusión del citado congreso —que se celebra en las instalaciones de la OMS en Ginebra de forma bianual—, los expertos acordaron las siguientes recomendaciones, redactadas por Mark Wansbrough-Jones (Presidente, Comité Técnico Asesor de la OMS sobre úlcera de Buruli)



1. A finales de diciembre de 2016 concluyó la admisión de participantes en el ensayo controlado para el tratamiento antibiótico de la enfermedad por *M. ulcerans* (RS vs RC) y los resultados preliminares revelan que la combinación rifampicina-claritromicina no es inferior a rifampicina-estreptomicina. Dado que actualmente no está disponible la estreptomicina, **la OMS decidió recomendar el cambio al tratamiento rifampicina-claritromicina hasta obtener todos los resultados del ensayo.**

Una institución sin ánimo de lucro de Holanda ha manifestado su intención de desarrollar una combinación fija de dos principios activos (rifampicina y claritromicina) para el tratamiento de la úlcera de Buruli.

Próximo paso: Tjip va der Werf, Richard Phillips y Kingsley Asiedu harán seguimiento de ello.

2. El porcentaje de casos UB confirmados en el laboratorio es inadecuada en la mayoría de países endémicos. Algunos miembros del TAG expresaron su preocupación por el tiempo que tardan los resultados en llegar desde el laboratorio a los clínicos que diagnostican a los pacientes. Este problema tiene que resolverse en los distintos países implicados entre los directores de los programas y los laboratorios. La detección de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) debe tenerse muy en cuenta cuando hay dificultades para analizar muestras por PCR.

En el futuro, los suministros de antibióticos estarán ligados al número de casos UB confirmados por el laboratorio.

Próximo paso: Seguimiento por parte de Kingsley Asiedu y los directores de programa.

3. Hay que destacar que mientras que algunos países han desarrollado buenos programas con la detección de casos y su control como Nigeria, otros han tenido muchos problemas, como el Congo, donde recientemente ha sido nombrado un coordinador nacional tras de un lapsus de 3 años. Los casos reportados por Guinea han sido sin confirmación del laboratorio.

Próximo paso: Kingsley Asiedu continuará apoyando los programas nacionales.

4. Se hace hincapié en la importancia de los laboratorios nacionales de referencia para asegurar la calidad interna y externa. Hay que afrontar el tema del costo del mantenimiento de estas actividades, ya que la capacidad del Instituto de Medicina Tropical de Amberes (ITM), Bélgica, para analizar grandes volúmenes de muestras es limitada. La OMS puede considerar identificar un centro de referencia en la Región Africana para complementar las actividades del ITM.

Próximos pasos:

- *Kingsley Asiedu y los directores de programa realizarán un seguimiento de los laboratorios nacionales de referencia.*

- *Kingsley Asiedu ayudará a identificar un laboratorio que sirva de referencia a la Región Africana.*

5. Se destaca el progreso en conseguir desarrollar una técnica de laboratorio de diagnóstico rápido para UB, particularmente mediante la captura antigénica y la detección de micolactonas. Sin embargo, se necesita todavía un largo período de tiempo para optimizar métodos y llegar a su utilización en el campo. Mientras tanto, **el TAG recomienda explorar la posibilidad de adaptar GeneXpert para detectar *M. ulcerans*.**

Próximo paso: Kingsley Asiedu contactará con FIND para revisar este asunto y el posible desarrollo de nuevos tests diagnósticos.

6. Durante la reunión se ha tratado el tema de la integración de la úlcera de Buruli con otras enfermedades cutáneas desatendidas, incluyendo lepra, pian, micetoma podoconiosis y leishmaniasis cutánea. Hay un apoyo dedicado a esta iniciativa, tanto en la reunión general como con los miembros de TAG. Este es un proyecto a largo plazo que requiere coordinación de los datos de seguimiento de cada enfermedad.

Próximo paso: Kingsley Asiedu lo debatirá en la OMS.

FONTILLES PRESENTE EN LA JORNADA NACIONAL DE SALUD DE NICARAGUA

Como en años anteriores hemos vuelto a colaborar en la Jornada Nacional de Salud de Nicaragua, desarrollada entre los días 24 y 29 de abril del 2017.

A través de una movilización masiva, que involucró a las familias, promotores voluntarios de salud y parteras con el fin de contribuir a mejorar la salud principalmente de los niños y niñas, las embarazadas y los adultos mayores, durante esos días el Ministerio de Salud nicaragüense, además de desparasitar y aplicar vacunas para proteger a la población contra 15 enfermedades infectocontagiosas entre las que se destacan la Tuberculosis, Tosferina, Difteria, Hepatitis B, Meningitis y el Sarampión, llevó a cabo actividades educativas y de sensibilización acompañadas de brigadas de atención médica.

En esta intensa jornada, apoyamos particularmente a las autoridades de salud del municipio de Somotillo con la impartición de charlas a las parteras comunitarias sobre los cuidados de la embarazada y las complicaciones en el embarazo, parto y puerperio; adiestramos a los técnicos de laboratorio del centro de salud en las técnicas para el diagnóstico microscópico de la Lepra y la Leishmaniosis cutánea, y brindamos consultas médicas a enfermos con diversas patologías.





Cabe señalar que las intervenciones de este tipo son prácticamente la única oportunidad de contacto que tiene la población que vive sobre todo en las comunidades más alejadas y de difícil acceso con los servicios preventivos de atención primaria en salud.

Dr. Nelson Caballero Jiménez.
Representante de Fontilles en Nicaragua

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

Como todos los años, los alumnos del Máster de Medicina Tropical de la Universidad Autónoma de Barcelona se han desplazado al Sanatorio de Fontilles para recibir las clases de dermatología tropical con una especial dedicación a la lepra y a la úlcera de Buruli.

Este año 2017 hemos recibido la visita de 50 profesionales sanitarios de diferentes ramas (médicos, enfermeros, farmacéuticos, fisioterapeutas,...) que durante tres días han permanecido en el centro. Estos profesionales tienen idea de orientar su trabajo en el mundo de la cooperación.

La docencia ha sido realizada por personal sanitario del Sanatorio y se les han explicado tanto aspectos clínicos en el control de estas enfermedades como aspectos laboratoriales.

Fontilles sigue colaborando tanto en este curso como en otros que se desarrollan en el país y fuera de nuestras fronteras en la formación, fundamentalmente en lepra y úlcera de Buruli, en las cuales tiene una amplia trayectoria de trabajo.

*Dr. José Ramón Gómez Echevarría
Director Médico Lepra Fontilles*

fontilles

salud  desarrollo

60 *curso*

internacional de
LEPROLOGÍA

del 2 al 6 de octubre de 2017

EDICIÓN PERSONAL SANITARIO



fontilles

salud  desarrollo

54^{CURSO}

internacional de
LEPROLOGÍA

del 20 al 24 de noviembre 2017

EDICIÓN MÉDICOS



Clínica, Inmunopatología y Diagnóstico

De Andrade Silva BJ, García de Mattos Barbosa M, Ribeiro Andrade P, Ferreira H, da Costa Nery JA, Côrte-Real S, Sperandio da Silva GM, Sammarco Rosa P, Fabri M, Nunes Sarno E, Olmo Pinheiro R. La autofagia es un mecanismo innato asociado con la polarización de la lepra. [*Autophagy is an innate mechanism associated with leprosy polarization*]. PLoS Pathog. [en línea] 2017; 13(1):e1006103. [Citado el 31 de enero de 2017]. Disponible en Internet: <<http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006103>>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1006103>

Resumen:

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica que puede presentar diferentes formas clínicas de acuerdo con la respuesta inmunológica del huésped. Los niveles de IFN- γ están significativamente elevados en lepra paucibacilar tuberculoide (t-lep) al compararlos con los pacientes lepromatosos multibacilares (L-lep). El IFN- γ prima los macrófagos para incrementar su actividad inflamatoria e inducir el mecanismo de autofagia antimicrobiano. El mecanismo de la autofagia en la respuesta inmune frente al *Mycobacterium leprae* no se conoce con exactitud.. En este trabajo, se ha demostrado mediante distintos ensayos autofágicos que lo que mayormente se observó en T-lep fueron autofagosomas LC3-positivos cuando se compara con lesiones L-lep y macrófagos cutáneos. La acumulación de receptores autofágicos SQSTM1/p62 y NBR1, expresión de péptidos antimicrobianos lisosomales y el análisis de autolisosomas revelaron una afectación del flujo autofágico en células L-lep, restituido por IFN- γ o tratamiento con rapamicina. El análisis PCR microarray autofágico reveló una sobreexposición significativa de genes (BECN1, GPM3, ATG14, APOL1, y TPR) en células T-lep. Además, se detectó una sobreexposición de genes autofágicos (TPR, GFI1B, GNAI3) así como niveles LC3 en células de pacientes L-lep que desarrollaron reacción tipo 1 (T1R), un episodio agudo asociado con el incremento de niveles IFN- γ . Finalmente, se observó un aumento de la expresión BCL2 en células L-lep que podría ser responsable del bloqueo de la autofagia BECN1 mediada. Además, estudios *in vitro* demostraron que *M. leprae* inactivado, no vivo puede inducir la autofagia en monocitos humanos primarios y su linaje, y que micobacterias activas pueden reducir la activación de la autofagia iniciada por las micobacterias no viables, sugiriendo que *M. leprae* puede ralentizar la maquinaria autofágica como mecanismo inmunológico de escape. En conjunto, estos resultados revelan que la autofagia es un mecanismo innato repetido asociado con el control del *M. leprae* en macrófagos cutáneos.

Frade MA, de Paula NA, Gomes CM, Vernal S, Bernardes Filho F, Lugão HB, de Abreu MM, Botini P, Duthie MS, Spencer JS, Soares RC, Foss NT. Inesperada seroprevalencia incrementada de la lepra detectada mediante una estrategia de vigilancia al azar en el medio oeste de Brasil: Comparación de ELISA y un test diagnóstico rápido. [*Unexpectedly high leprosy seroprevalence detected using a random surveillance strategy in midwestern Brazil: A comparison of ELISA and a rapid diagnostic test*]. PLoS Negl Trop Dis. [en línea] 2017;11(2):e0005375. [Citado el 27 de febrero de 2017]. Disponible en Internet: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005375>>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005375>

Resumen:

Antecedentes: El diagnóstico de la lepra se fundamenta sobre todo en la clínica, aunque este planteamiento es difícil para médicos sin experiencia. Se llevó a cabo una campaña para detectar casos no diagnosticados de lepra en el medio oeste de Brasil y comparar los resultados obtenidos con distintos tests serológicos.

Métodos: En la estación central de autobuses de Brasilia, Brasil, se posicionó una unidad clínica móvil. Los voluntarios fueron examinados clínicamente para su categorización como pacientes o no-contacts y se obtuvo una muestra de sangre para determinar anticuerpos anti-PGL-I y anti-LID-1 serológicos mediante ELISA y el test rápido NDO-LID. Se evaluaron los nuevos casos de lepra y el impacto de realizar esta estrategia de vigilancia. Se analizaron los valores de exactitud y concordancia ente los resultados de todos los grupos.

Resultados: Se evaluaron 434 individuos y 44 (10.1%) fueron diagnosticados de lepra. La presentación más frecuente fue la forma borderline. Ambos tests resultaron más positivos en los individuos con forma multibacilar. Todos los test presentaron una especificidad de aproximadamente el 90%, pero una sensibilidad de menos del 20%. Se detectó una concordancia sustancial entre NDO-LID y ELISA con los resultados positivos hallados en los pacientes de lepra (índice Kappa = 0.79 CI95% 0.36-1.22).

Conclusiones: Esta inesperada prevalencia elevada de la lepra en la población indica una exposición continuada en la comunidad confirmada con antígenos *M. leprae* y elevados índices de infección subclínica. Todos los test revelan alta especificidad, pero baja sensibilidad y no pueden ser considerados como técnica única para el diagnóstico. Pero, teniendo en cuenta la positividad entre pacientes MB y no pacientes, estos test pueden considerarse instrumentos efectivos para cribar e identificar individuos en alto riesgo que pueden beneficiarse de un control y seguimiento regular.

Hungria EM, Bühner-Sékula S, de Oliveira RM, Aderaldo LC, Pontes AA, Cruz R, Gonçalves HS, Penna ML, Penna GO, Stefani MM. Leprorreacciones: Valor predictivo de la serología *Mycobacterium leprae* específica evaluada en un cohorte brasileño de pacientes de lepra (U-MDT/CT-BR). [*Leprosy reactions: The predictive value of Mycobacterium leprae-specific serology evalua-*

ted in a Brazilian cohorte of leprosy patients (U-MDT/CT-BR)]. PLoS Negl Trop Dis [en línea] 2017; 11(2):e0005396. [Citado el 6 de marzo de 2017]. Disponible en Internet: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005396>>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005396>

Resumen:

Antecedentes: Las leprorreacciones, de reversión/RR y eritema nodoso/ENL pueden causar afectación neural irreversible, con discapacidades de tipo permanente. El estudio de las respuestas *M. leprae* específicas en el diagnóstico del cohorte de pacientes registrados en el Ensayo Clínico para Multiterapia Uniforme para pacientes de lepra en Brasil/U-MDT/CT-BR es útil para evaluar el valor pronóstico del desarrollo de las reacciones.

Metodología: Se evaluaron las respuestas humorales IgM e IgG frente a PGL-I, LID-1, ND-O-LID mediante ELISA en 452 pacientes de lepra libres de reacciones en el momento del diagnóstico, y controlado por la posible aparición de leprorreacciones durante un total de persona-tiempo de 780,930 personas-días, por ej. 2139.5 personas-años, con un máximo de 6.66 años de seguimiento.

Hallazgos: Entre estos pacientes, 36% (160/452) desarrollaron reacciones durante el seguimiento: 26% (119/452) RR y 10% (41/452) ENL. Se detectó un umbral más elevado de índices seropositivos anti-PGL-I, anti-LID-1 y anti-ND-O-LID en pacientes que desarrollan ENL y RR comparado con los pacientes libres de reacción ($p < 0.0001$). La seroreactividad en pacientes reaccionales y libres de reacción se clasificó mediante el índice baciloscópico/IB. De entre los IB negativos, se detectaron mayores niveles anti-PGL-I en RR comparado con pacientes libres de reacción ($p = 0.014$). En pacientes con $0 < IB < 3$, (36 RR, 36 libres de reacción) se detectaron niveles séricos muy elevados de anticuerpos frente al PGL-I ($p = 0.014$) y LID-1 ($p = 0.035$) en RR, mientras que la diferencia con anti-LID-1 fue borderline ($p = 0.052$). Los pacientes con $IB \geq 3$ que desarrollaron ENL presentaron niveles más elevados de anticuerpos anti-LID-1 ($p = 0.028$) comparado con los casos sin reacción. La serología anti-PGL-I tiene un valor predictivo limitado de acuerdo con los análisis curva/ROC (área bajo la curva/AUC = 0.7). La serología anti-LID-1 en la línea base se reveló como la mejor para predecir ENL (AUC 0.85).

Conclusiones: En total, la detección de anticuerpos anti-PGL-I, anti-LID-1 y anti-ND-O-LID en el diagnóstico reveló baja sensibilidad y especificidad para predecir RR, indicando la poca utilidad de los tests serológicos para predecir RR. Por otro lado, la serología anti-LID-1 en el diagnóstico reveló un valor pronóstico para el desarrollo de ENL en pacientes IB positivos.

Polycarpou A, Walker SL, Lockwood DN. Revisión sistemática de los estudios inmunológicos sobre eritema nodoso leproso. [A systematic review of immunological Studies of erythema nodosum leprosum]. Front. Immunol [en línea] 2017; 8:233. [Citado el 31 de marzo de 2017]. Disponible en Internet: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00233/full>>. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00233>

Resumen:

El eritema nodoso leproso (ENL) es una complicación inflamatoria dolorosa de la lepra que se presenta en el 50% de los pacientes de lepra lepromatosa y el 5-10% de los pacientes lepromatosos borderline. Origina severos problemas económicos, morbilidad y mortalidad en los pacientes de lepra. Nuestra comprensión del fenómeno ENL es limitada. Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los trabajos publicados y evaluada críticamente la evidencia del papel de los neutrófilos, inmunocomplejos (ICs), células T, citocinas y otros factores inmunológicos que pueden contribuir al fenómeno del ENL. Se realizaron búsquedas en PubMed y se incluyeron estudios independientes de datos publicados, con muestras de pacientes con ENL. La búsqueda proporcionó más de 20,000 trabajos, de entre los cuáles se incluyeron 146 artículos para esta revisión. Los estudios revelan que el ENL puede estar asociado con un infiltrado neutrófilo, pero no queda claro si es un proceso mediado por ICs o que la presencia de ICs es un epifenómeno. Los niveles incrementados de factor de necrosis tumoral- α y otras citocinas pro-inflamatorias apoyan el papel de las citocinas en la fase inflamatoria del ENL, pero no necesariamente la iniciación. Los subgrupos de células T son importantes en el ENL ya que numerosos estudios reportan un incremento del ratio CD4⁺/CD8⁺ tanto en piel como en sangre periférica de pacientes con ENL. Los microarrays han identificado nuevas moléculas y rutas patofisiológicas asociadas al ENL y proporcionan nuevos puntos de vista en la patogénesis del ENL. Los estudios de ENL son difíciles de comparar por la falta de definiciones del mismo, estado del tratamiento y planificación de la toma de muestras, así como las distintas técnicas de laboratorio empleadas. ENL es una interacción compleja de distintos aspectos del sistema inmune. Se requieren descripciones clínicas más rigurosas, así como cohortes bien definidos de pacientes y un protocolo de muestras biológicas ha evaluar con las tecnologías disponibles de tipo genómica, epigenómica, transcriptómica, y proteómica.

Rada EM, Duthie MS, Bellorín D, Morales S, Crespo L. Presentación clínica y reactividad hormonal sérica de los pacientes de lepra de una Clínica Dermatológica de Caracas, Venezuela. [*Clinical presentation and serum antibody reactivity of leprosy patients attending a Dermatology Clinic in Caracas, Venezuela*]. *Lepr Rev.* 2017; 88(1): 131-141.

Resumen:

La lepra es una enfermedad estigmatizante que sigue siendo un problema de salud pública en las Américas, Asia y África. Para evaluar la magnitud de su problemática en Venezuela, llevamos a cabo un estudio transversal de 57 pacientes de lepra atendidos en una clínica especializada del Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit, Caracas. La mayoría presentaba cinco o más lesiones en el momento del diagnóstico, la más frecuente nódulos (66.7%) seguido de máculas (36.8%) pápulas y placas (28.1% cada una). Siguiendo las Directrices de la Organización Mundial de la Salud para la clasificación clínica, el 77.3% de los pacientes fueron clasificados como multibacilares (MB). Por la clasificación Ridley-Jopling, 47.4% era LL, 24.6% BL y 5.3% BB

y el resto son formas paucibacilares: 12.3% BT, 8.8% indeterminada y 1.8% TT. Con respecto del índice bacteriológico, 42 pacientes (77.7%) presentaron dos o más, mientras que no se detectó *M. leprae* en las baciloscopias del 26.3% restantes. En la evaluación serológica mediante ELISA se detectaron anticuerpos en pacientes MB frente a ND-O-HSA, LID-1 y el conjugado de estos antígenos, ND-O-LID en porcentajes similares. Los datos indican que muchos pacientes que atienden la clínica presentan infección *M. leprae* avanzada y con síntomas clínicos de la enfermedad. Nuestros resultados proporcionan mayor evidencia de que LID-1, ND-O-HSA y ND-O-LID conjugado representan importantes parámetros para el control de la lepra, y que la detección de anticuerpos circulantes presenta el potencial de facilitar el diagnóstico clínico de la lepra en Venezuela.

Saini C, Tarique M, Rai R, Siddiqui A, Khanna N, Sharma A. Células T facilitadoras en lepra: una actualización. [*T helper Cells in leprosy: An update*]. Immunol Lett [en línea] 2017;184:61-66. [Citado el 7 de marzo de 2017]. Disponible en Internet: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165247817300937>>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imllet.2017.02.013>

Resumen:

La lepra es una enfermedad antigua causada por un bacilo gram positivo, con forma de bastón llamado *Mycobacterium leprae*. Los pacientes presentan una clínica patológica variada dependiendo de la respuesta del sistema inmunológico del huésped frente al *Mycobacterium leprae*. Por tanto, la forma tuberculoide (TT) y la lepromatosa (LL) representan dos extremos del espectro donde la primera presenta afectación limitada, inmunidad mediada por células T (CMI) elevada y bajos niveles de anticuerpos séricos. Por el contrario, la segunda tiene bajos niveles de células T y elevada respuesta inmunológica humoral con formación de anticuerpos. Se han investigado los mecanismos detrás de estos dos tipos polares; sin embargo, no hay consenso sobre su base inmunológica primaria. Durante tres décadas, se ha pensado que los paradigmas Th1 y Th2 estaban detrás del tipo tuberculoide y lepromatoso, respectivamente. Pero muchos pacientes presentan patrones mixtos Th1/Th2 de citocinas (IFN- γ /IL-4). Esta revisión pretende comprender la desregularización de células T y citocinas en lepra. Durante los últimos años, las subclases de células T de carácter regulatorio (Treg) han estado implicadas en enfermedades inmunes, observándose que suprimían determinadas funciones de las células T. Además, las células Th17 secretoras de IL-17A, IL17F, están implicadas en la inflamación inmunológica. En conjunto, las células T reguladoras pueden desempeñar un papel importante en las respuestas inmunológicas en la lepra.

Sasidharanpillai S, Govindan A, Riyaz N, Binitha MP, Parambath SP, Khader A, Pavithran P, Sureshan DN, Chandrasekhar N, Haridas N. Histopatología de las lesiones cutáneas de la

lepra antes y después del tratamiento de duración fija. [*Histopathology of skin lesions of leprosy before and after fixed duration treatment*]. *Lepr Rev.* 2017; 88(1): 142-153.

Resumen:

Objetivos: Estudiar y comparar las características histopatológicas de las lesiones cutáneas de la lepra antes y después del tratamiento de duración fija.

Métodos: Estudio prospectivo. Se incluyeron en este estudio 30 nuevos pacientes diagnosticados de lepra desde julio de 2012 que habían completado el tratamiento de duración fija de nuestro hospital y que aceptaron que se les efectuara una biopsia cutánea post tratamiento, mediante consentimiento escrito. Los que aceptaron ya la biopsia pre tratamiento fueron dados de alta en el estudio. Se compararon las características histológicas de las biopsias pre y post tratamiento de las lesiones cutáneas de la lepra.

Resultados: Los pacientes que presentaron un incremento o una ligera reducción en los granulomas post tratamiento de las lesiones cutáneas comparado con el estatus pre tratamiento presentaron evidencia clínica y/o histológica de leproreacción al completar el tratamiento o presentaron leproreacción durante el tratamiento de duración fija que no fue controlado con esteroides. Dos pacientes cuya biopsia pre tratamiento reveló sólo infiltrado inflamatorio manifestaron granulomas en la biopsia post tratamiento. 18/30 desarrollaron fibrosis dérmica después del tratamiento, más frecuente en los que presentaban una reducción post tratamiento más evidente en la inflamación. Cinco pacientes presentaron restauración post tratamiento de la pigmentación de la membrana basal, detectada en la biopsia pre tratamiento.

Conclusiones: La persistencia o el incremento de granulomas después del tratamiento no es un mal signo pronóstico. Se necesitan más estudios prospectivos con una muestra mayor para analizar la resolución histológica conseguida por el tratamiento de duración fija mejoraría nuestro conocimiento sobre la lepra.

Epidemiología y Prevención

Gillini L, Cooreman E, Wood T, Pemmaraju VR, Saunderson P. Prácticas globales para implementar medidas preventivas para la lepra. [*Global practices in regard to implementation of preventive measures for leprosy*]. *PLoS Negl Trop Dis* [en línea] 2017;11(5): e0005399. Disponible en Internet: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005399>>. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005399>

Resumen:

Aunque la incidencia global de la lepra disminuye lentamente, no se conocen las causas. Se

sugieren motivos como la mejora generalizada de las condiciones de vida, el incremento de la cobertura de la vacunación de niños con Bacilo Calmette-Guérin (BCG) durante los últimos 90 años y medidas específicas implementadas para detectar y tratar pacientes durante los últimos 60 años. Ninguno de ellos presenta un gran impacto y existe un interés en encontrar otras maneras de acelerar este declive de la incidencia desarrollando medidas más específicas para interrumpir la transmisión de la lepra en la comunidad.

Romero Montoya M, Beltrán Alzate JC, Cardona Castro N. Evaluación y control de la transmisión del *Mycobacterium leprae* en convivientes de pacientes con la enfermedad de Hansen en Colombia. [*Evaluation and monitoring of Mycobacterium leprae transmisión in household contacts of patients with Hansen´s disease in Colombia*]. PLoS Negl Trop Dis [en línea] 2017; 11(1):e0005325. [Citado el 24 de enero de 2017]. Disponible en Internet: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005325>>. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005325

Resumen:

La lepra en Colombia está en fase de post-eliminación desde 1997, y la prevalencia es menos de 1/10000 habitantes. Sin embargo, la incidencia de la lepra ha permanecido estable con 400-500 nuevos casos anuales, de los cuales el 70% son de lepra multibacilar (MB) y el 10% de los nuevos casos se diagnosticaron con discapacidad grado 2. Por tanto, la transmisión de la lepra está activa y los convivientes (HHC, siglas en inglés) de los pacientes de lepra constituyen una población de alto riesgo de contraer y padecer los efectos de la enfermedad durante su vida. Este estudio transversal, con el objetivo de evaluar la transmisión de la lepra en los grupos familiares (FGs) de cuatro departamentos colombianos: Antioquía, Bolivia, Córdoba y Sucre. El estudio incluía 159 FGs, formados por 543 HHCs; 45 FGs se controlaron dos veces, la primera en 2003 y la otra en 2012. No se evaluó a todos los FGs la segunda vez por problemas de migración, desplazamientos forzosos por violencia, pérdida de contacto con el centro de salud y falta de acuerdos para su participación. En cada HHC se efectuó un examen clínico, se obtuvieron datos epidemiológicos, se determinó el índice bacteriológico, se aisló DNA para la detección de *M. leprae* por PCR anidado y se determinaron los niveles séricos de IgM anti-glicolípido fenólico-I (PGL-I). Además, las muestras de DNA *M. leprae* se tipificaron y compararon entre FGs. Veintidós (4.1%) de los 543 HHCs presentaron niveles de anticuerpos IgM anti-PGL-I positivos, indicando infección. El 16% de las torundas nasales de 113 HHC resultaron positivas para DNA *M. leprae* mediante RLEP PCR; 18 (16%) resultaron DNA *M. leprae* positivos y se detectaron dos nuevos casos entre los HHC. De los HHC confirmados con lepra se genotiparon las cepas bacterianas tanto del caso índice como de sus HHC. Los genotipos de estas dos cepas revelaron que estaban infectados por la misma cepa, indicando transmisión familiar. Los HHC de pacientes de lepra no sólo son la población en mayor riesgo de contraer la enfermedad sino que actúan como portadores sanos y son fuente de transmisión e infección. Nuestros resultados confirman transmisión familiar y sugieren que el seguimiento de los HHCs constituye una buena estrategia para el diagnóstico precoz de la lepra y controlar su transmisión.

Valentín DC, Candelario N, Carrasquillo OY, Figueroa L, Sánchez JL. Lepra en puerto Rico: perspectivas en el nuevo milenio. [*Leprosy in Puerto Rico: insight into the new millennia*]. Int J Dermatol [en línea] 2017; [Citado el 6 de marzo de 2017]. Disponible en Internet: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.13496/abstract>>. DOI: 10.1111/ijd.13496

Resumen:

Antecedentes: La lepra o enfermedad de Hansen es una infección crónica causada por el bacilo *Mycobacterium leprae*. En el año 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la eliminación de la enfermedad como la prevalencia global menor de un caso por 10,000 habitantes. Sin embargo, la transmisión de la enfermedad continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial, como lo evidencian los más de 220,000 nuevos casos diagnosticados cada año.

Métodos: Este trabajo es una puesta al día de la incidencia y prevalencia de la lepra en Puerto Rico durante el período 2000-2014. El análisis retrospectivo de la información se obtuvo de la Clínica de Enfermedades Tropicales (TDC, siglas en inglés) de la Facultad de Medicina de Puerto Rico.

Resultados: Se describen 63 casos nuevos de lepra en este trabajo. La incidencia y prevalencia era de 1.65 y 5.26 por 100,000 habitantes (en la isla de Puerto Rico), respectivamente, y un promedio de 4,2 nuevos casos al año. La mayoría de varones padecían lepra lepromatosa ($P = 0.026$). En total, 47 (74.6%) de los pacientes nacieron en Puerto Rico y 29 (46%) también tenían un familiar afectado o habían tenido contacto cercano con alguien afectado por la enfermedad.

Conclusiones: Comparado con otros estudios, estos resultados demuestran una disminución tanto en incidencia o prevalencia de lepra en Puerto Rico durante los últimos 15 años. La relativa alta prevalencia de lepra en Puerto Rico significa que sigue siendo endémica en la isla y se realizan esfuerzos por conseguir la meta de eliminación de esta antigua y estigmatizante enfermedad.

Estudios Experimentales, Genética, Microbiología y Biología Molecular

Amako K, Iida K-I, Saito M, Ogura Y, Hayashi T, Yoshida S-ichi. Crecimiento no-exponencial de cepa Thai-53 de *Mycobacterium leprae* cultivado *in vitro*. [*Non-exponential growth of Mycobacterium leprae Thai-53 strain cultured in vitro*]. Microbiol Immunol [en línea] 2016; 60(12):817-823. [Citado el 23 de enero de 2017]. Disponible en Internet: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5299511/>>. DOI: 10.1111/1348-0421.12454

Resumen:

Para intentar determinar por qué no se puede cultivar el *Mycobacterium leprae* in vitro, se ha intentado cultivar esta bacteria en medio suplementado con una gran variedad de componentes biológicos. Se detectó un leve aumento en la cantidad de células suplementadas en el medio con plasma humano y un extracto de tejido de ratón desnudo después de 3 meses de cultivo a 30 °C. Para comprobar que se trataba de un incremento real se analizó por PCR. El análisis obtuvo dos resultados: un lento incremento de la cantidad de DNA asociado a las células y la liberación de DNA en el medio de cultivo procedente de las células bacterianas durante el cultivo. Estos resultados se combinaron con el examen por microscopio electrónico del *M. leprae* en tejidos infectados de ratón, el cual reveló que la mayoría de las bacterias replicantes degeneran y sólo sobrevive una pequeña cantidad. Basándonos en estos resultados, creemos que durante el crecimiento del *M. leprae* muchas de las células implicadas degeneraron y solamente unas pocas de las que permanecieron participaron en la siguiente fase de crecimiento. Esto significa que el crecimiento del *M. leprae* no es exponencial como el de otras bacterias y que el incremento en el número de células es, por tanto, extremadamente lento. Por tanto, para juzgar el posible éxito del cultivo del *M. leprae* hay que observar el crecimiento durante largos periodos y evaluar con cuidado el incremento en la cantidad de células viables.

Lee PL. Amplificación DNA en el campo: hazte a un lado PCR, que aquí llega la LAMP. [*DNA amplification in the field: move over PCR, here comes LAMP*]. Mol Ecol Resour. [en línea] 2017;1782;138-141. [Citado el 8 de marzo de 2017]. Disponible en Internet: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1755-0998.12548/abstract;jsessionid=FA45B19FE8FB36863FD12AB5B1A9AA9C>>.

Resumen:

No sería exagerado afirmar que de entre las técnicas moleculares, la PCR es la que predomina actualmente. Con esta técnica, ha sido posible conseguir la amplificación de fragmentos seleccionados de DNA, que posteriormente pueden analizarse por distintos métodos. La capacidad de la PCR de amplificar DNA desde unas pocas copias significa que conservacionistas y ecólogos pueden obtener muestras de DNA con mínimas alteraciones medioambientales. Sin embargo, una de sus desventajas es que no es transportable, y consta de protocolos largos y laboriosos. LAMP (amplificación isotérmica mediada por bucle) ofrece un protocolo mucho más sencillo: tiene lugar una relativamente rápida amplificación DNA a una sola temperatura y se visualizan los amplificados mediante un cambio de color con la LAMP. Para un estudio ecológico, Centeno-Cuadros et al. (2016) demuestra cómo se puede utilizar LAMP para determinar el sexo de tres especies de aves rapaces. Mediante amplificación DNA in situ y "real-time", LAMP promete revolucionar el modo de determinar la ecología molecular en el campo.

Louzada da Silva RL, Santos MB, Almeida PLS, Barros TS, Magalhães L, Cazzaniga RA, Souza PRM, Luz NF, França-Costa J, Borges VM, Lima-Junior DS, Lipscomb MW, Duthie MS, Reed SG, Pacheco Almeida R, Ribeiro Jesus A. Niveles de sCD163 como biomarcadores de la gravedad de lepra y leishmaniasis visceral. [*sCD163 levels as a biomarker of disease severity in leprosy and visceral leishmaniasis*]. PLoS Negl Trop Dis [en línea] 2017; 11(3): e0005486. [Citado el 31 de marzo de 2017]. Disponible en Internet: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005486>>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005486>

Resumen:

Antecedentes: CD163, receptor del complejo haptoglobina-hemoglobina se expresa en monocitos/macrófagos y neutrófilos. Se asocia la forma soluble de CD163 (sCD163) con el fenotipo de macrófago M2, y se ha demostrado que los macrófagos M2 contribuyen a la disminución de las respuestas inflamatorias. En particular, estudios previos han demostrado que M2 está asociado con la presentación clínica más severa de la lepra (p. ej. lepra lepromatosa (LL)), así como con la tuberculosis. Se cree que sCD163 se correlaciona con la gravedad de las enfermedades asociadas a patógenos intracelulares.

Metodología/Principales hallazgos: Para evaluar esta hipótesis, se evaluaron los niveles de sCD163 en el suero de pacientes de lepra y leishmaniasis visceral (VL) agrupados según la gravedad de la presentación clínica. Los niveles de sCD163 estaban significativamente más elevados en pacientes con estas enfermedades que los observados en controles sanos. Los análisis revelaron una clara asociación entre los niveles de sCD163 con las presentaciones clínicas de lepra y VL. Los cultivos *in vitro* revelan que la infección por leishmania induce la expresión CD163 en la superficie de monocitos/macrófagos y neutrófilos, sugiriendo que estas células son una posible fuente de sCD163. Los análisis FACS revelan que las células que expresan CD163 producen TNF- α e IL-4.

Conclusiones: Los resultados revelan que sCD163 puede ser un potencial biomarcador para evaluar la gravedad de las enfermedades causadas por patógenos intracelulares como *M. leprae* y *Leishmania* spp. y tiene un papel modulador con una combinación de propiedades inflamatorias inducidas por la liberación de TNF- α , pero que potencialmente inducen una respuesta de las células T anti-inflamatorias, relacionada con la liberación de IL-4.

General e Historia

Beldarraín-Chaple E. Revisión histórica del control de la lepra en Cuba. [*Historical overview of leprosy control in Cuba*]. MEDICC Rev. [en línea] 2017;19(1):23-30. [Citado el 27 de febrero de 2017]. Disponible en Internet: <<http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=42&id=575&a=va>>.

Resumen:

Introducción: La lepra, enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium leprae*, afecta el sistema nervioso, órganos internos, extremidades y membranas mucosas. Su incidencia y transmisión están influenciadas por factores biológicos, sociales y medioambientales. El primer tratamiento efectivo data de 1930 con el desarrollo de la dapsona, una sulfona. Los componentes principales de una estrategia de control y eliminación son la detección precoz y la administración de multiterapia.

Objetivos: Revisar la historia del control de la lepra en Cuba, enfatizando los resultados del Programa Nacional para el Control de la Lepra, sus modificaciones e influencia sobre el control de la enfermedad.

Obtención de evidencias: Se aplicó el método histórico mediante la revisión de documentos, complementada por entrevistas con expertos en lepra y su control. Se revisaron documentos archivados, historias médicas, censos de prevalencia realizados desde 1942, y estadísticas sobre incidencia y prevalencia desde 1960-2015 de la División de Estadística del Ministerio Nacional de Salud Pública. También se revisaron informes y literatura científica publicada sobre el programa e historia de la lepra en Cuba.

Desarrollo: La lepra ha sido documentada en Cuba desde 1613. En 1938, se creó la Fundación para la Lepra con diez dispensarios en todo el país para su diagnóstico y tratamiento. El primer Programa Nacional para el Control de la Lepra se establece en 1962, implementado en 1963 y revisado e cinco ocasiones. En 1972, se clausuran las colonias para afectados y el tratamiento pasa a ser ambulatorio. En 1977, se introduce la rifampicina. En 1988, el Programa introduce la multiterapia de forma controlada, descentralizada y basada en la comunidad y establece el criterio para considerar curado al paciente. En 2003, se incluyen intervenciones con el propósito de conseguir una detección precoz y un tratamiento profiláctico de los contactos. Desde 2008, se priorizan las acciones dirigidas a la población en riesgo, manteniendo un seguimiento de cinco años con examen dermatológico y neurológico. Los centros de salud se encargan del diagnóstico y la administración del tratamiento. La menor incidencia de 1.6 por 100,000 habitantes se consiguió en 2006. Desde 2002, la prevalencia ha permanecido estable en 0.2 por 10,000 habitantes. La lepra dejó de considerarse un problema de salud pública en Cuba en 1993. En 1990-2015, el 1.6% de los nuevos pacientes de lepra fueron <15 años. Actualmente, el diagnóstico tardío excede el 20%, lo que conlleva a un elevado porcentaje de discapacidad grado 2. El 70% de los nuevos casos diagnosticados ente 2010-2015 fueron ya casos asintomáticos.

Conclusiones: Las acciones emprendidas después de la detección inicia de la lepra en Cuba no consiguieron controlarla. El control efectivo se inició en 1963, con la implementación del Programa Nacional para el Control de la Lepra, cuyas acciones han tenido un impacto en las tendencias de la lepra, reflejando en la declaración de la OMS de 1993 que la lepra ya no es un problema de salud pública.

Palabras clave: Lepra, *Mycobacterium leprae*, historia de la medicina, epidemiología, enfermedades de declaración obligatoria, Cuba.

Rehabilitación

Coelho Rodrigues N, Castro LE, Silva JG, Fontana AP, Couto Nero B, Sá VW, Gomes MK. Discapacidad física y sus repercusiones sociales y funcionales en pacientes de lepra después de finalizar la multiterapia. [*Physical disability and its social and functional repercussions in patients with leprosy after discharge from multidrug therapy*]. *Lepr Rev.* 2017; 88(1): 85-94.

Resumen:

Objetivo: Este trabajo analiza las características clínicas, inserción social y limitaciones funcionales de los pacientes con lepra, evaluados en un hospital universitario del sureste de Brasil entre 1998 y 2013.

Métodos: Participaron 136 pacientes de lepra (con edades ente 12-82 años) en un estudio descriptivo después de ser dados de alta de su tratamiento farmacológico. Se realizaron las evaluaciones clínicas y funcionales y las características de las restricciones que impiden la inclusión social, por medio del SALSALSA (Cribaje de las Limitaciones de la Actividad y Percepción de la Seguridad) y Escala de Participación.

Resultados: La edad media de los pacientes (79 varones, 57 mujeres) fue de 44.67 ± 15.05 años. Las principales características fueron varones (79%), multibacilar (86%) y alguna discapacidad (91.2%). El 33.8% de las discapacidades fueron de grado 2. Durante la evaluación, el 56.5% de los pacientes presentaron dolor y al 27.2% se les administró tratamiento con corticoides. Se realizó descompresión neural o cirugía de transferencia del tendón en 95 pacientes. Tener menos de 64 años y dolor representa un mayor riesgo para la limitación de la actividad. De acuerdo con SALSALSA y Evaluación de la Participación, el 75% de los pacientes presentaron limitación funcional y el 52.2% restricción social.

Conclusión: A pesar de efectuarse en el contexto de un hospital de referencia, es importante señalar el diagnóstico tardío detectado en este estudio. Los hallazgos sugieren que tener más de 64 años es un factor de protección para las limitaciones de la actividad y que estas causan con un mayor impacto en los jóvenes. No hay asociación entre la escala SALSALSA y las discapacidades. El tratamiento con multiterapia MDT erradica el *M. leprae* pero no elimina las deformidades físicas ya adquiridas.

Otras Enfermedades

Aboagye SY, Ampah KA, Ross A, Asare P, Otchere ID, Fyfe J, Yeboah-Manu D. Modelo estacional de *Mycobacterium ulcerans*, el agente causal de la úlcera de Buruli, en el medioambiente

de Ghana. [*Seasonal pattern of Mycobacterium ulcerans, the causative agent of Buruli ulcer, in the environment in Ghana*]. Microb Ecol. [en línea] 2017; [Citado el 10 de marzo de 2017]. Disponible en Internet: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00248-017-0946-6>>. DOI: 10.1007/s00248-017-0946-6

Resumen:

Este trabajo intenta comprender mejor la ecología del *Mycobacterium ulcerans* (MU) al analizar tanto las muestras clínicas como medioambientales obtenidas en 10 comunidades junto a dos ríos (Offin y Densu) asociados con la úlcera de Buruli (UB) en distintas estaciones. Se obtuvieron muestras de pacientes con UB y muestras medioambientales de diez comunidades. Después de la extracción de DNA, las muestras clínicas se confirmaron mediante IS2404 PCR y las medioambientales por genes específicos-MU, IS2404, IS2606 y la keroreductasa (KR) mediante PCR a tiempo real. Las muestras medioambientales se analizaron primero con IS2404, y después todas las muestras positivas IS2404 se volvieron a analizar con IS2606 y gene KR. Nuestros hallazgos indican un declive total en la incidencia UB junto a los ríos, aunque la incidencia en Densu es mayor que la de Offin. En total, se cribaron 1600 muestras medioambientales junto al río Densu (434,27%) y Offin (1166,73%) y se detectó MU en 139 (9%) de las muestras cribadas. La positividad de MU junto al río Densu fue de 89/434 (20.5%), mientras que en Offin fue de 50/1166 (4.3%). El DNA se detectó sobretodo en caracoles (5/6, 83%), musgo (8/40, 20%), tierra (55/586, 9%) y vegetación (55/675, 8%). La proporción de muestras positivas MU era mayor durante la época más lluviosa (126/1175, 11%) que durante los meses más secos (13/425, 3%). Este estudio revela por primera vez que hay un patrón estacional en la presencia de MU en el medioambiente que puede relacionarse con lluvias recientes o agua sobre la tierra.

Combe M, Velvin CJ, Morris A, Garchitorena A, Carolan K, Sanhuesa D, Roche B, Couppié P, Guégan JF, Gozlan RE. Cambios medioambientales globales y locales como conductores de la emergencia de úlcera de Buruli. [*Global and local environmental changes as drivers of Buruli ulcer emergence*]. Emerg Microbes Infect. [en línea] 2017; 6(4):e22. [Citado el 12 de mayo de 2017]. Disponible en Internet:<<https://www.nature.com/emi/journal/v6/n4/pdf/emi20177a.pdf?origin=ppub>>. DOI: doi:10.1038/emi.2017.7

Resumen:

Muchas de las enfermedades infecciosas emergentes están causadas por patógenos que infectan y transmiten a múltiples huéspedes por distintas rutas de diseminación, complicando la comprensión de las vías de transmisión del patógeno desde reservorios silvestres a humanos. La emergencia de estos patógenos en poblaciones humanas se asocia frecuentemente con cambios globales como socio-económicos, climáticos o modificaciones de la biodiversidad al permitir a patógenos invadir y persistir en nuevos nichos ecológicos, infectar nuevas especies y cambiar la naturaleza de las vías de transmisión. Con la enfermedad de úlcera de Buruli,

hemos revisado el modo en que los cambios en el uso de la tierra, los modelos climáticos y las alteraciones de la biodiversidad contribuyen a la emergencia de la enfermedad en muchas partes del mundo. En este estudio demostramos que *Mycobacterium ulcerans* sigue un patrón medioambiental caracterizado por dinámicas de transmisión multi-huésped y sus vías infecciosas hacia los humanos dependen de los efectos de los cambios medioambientales globales. Demostramos que el intercambio entre modificaciones del hábitat (por ejemplo, deforestación y cambios en los usos agrícolas) y patrones climáticos (episodios torrenciales) aplicados en un contexto local pueden conllevar cambios medioambientales y funcionales en la biodiversidad que favorecen la prevalencia del patógeno en el medioambiente y pueden explicar la emergencia de dicha enfermedad.

Koh WJ. Micobacterias no tuberculosas – Revisión. [*Nontuberculous Mycobacteria – Overview*]. Microbiol Spectrum [en línea] 2017; 5(1):TNMI7-0024-2016. [Citado el 14 de marzo de 2017]. Disponible en Internet: <<http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016>>. DOI: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016

Resumen:

Las micobacterias no tuberculosas (NTM) son patógenos emergentes que afectan tanto a los pacientes inmunocomprometidos como a los inmunocompetentes. El desarrollo de métodos moleculares ha permitido la caracterización de nuevas especies y la identificación de NTM a niveles de especies y subespecies. La incidencia y prevalencia de NTM pulmonar está incrementada a nivel mundial y este síndrome es el responsable de la mayoría de casos clínicos de NTM. Los agentes causales de infección pulmonar son micobacterias de carácter lento, *Mycobacterium avium complex* y *Mycobacterium kansasii*, y los de crecimiento rápido como *Mycobacterium abscessus complex*. La NTM pulmonar normalmente afecta a personas mayores con enfermedad pulmonar crónica y puede constituir una manifestación de un desorden genético complejo determinado por interacciones entre múltiples genes, así como a exposición medioambiental. Para ser diagnosticado de NTM pulmonar, los pacientes deben reunir todos los criterios clínicos y microbiológicos, pero la decisión de iniciar el tratamiento es compleja y requiere unos análisis personalizados de los posibles riesgos y beneficios. Los clínicos deben conocer los aspectos particulares de la enfermedad pulmonar por NTM, incluyendo la necesidad de un diagnóstico adecuado, disponibilidad de métodos moleculares para especies y subespecies, y los beneficios y limitaciones de los tratamientos recomendados.

Moliva JI, Turner J, Torelles JB. Respuestas inmunológicas a la vacunación con el bacilo Calmette-Guérin: ¿Por qué no protege frente a *Mycobacterium tuberculosis*? [*Immune responses to Bacillus Calmette-Guérin vaccination: Why do they fail to protect against Mycobacterium tuberculosis?*] Front Immunol. [en línea] 2017; 8:407. [Citado el 24 de abril de 2017]. Disponible en Internet: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00407/full>>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00407

Resumen:

El *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*), el agente causal de la tuberculosis (TB) es el agente infeccioso que causa más fallecimientos en el mundo. Aunque es curable, la amplia gama de cepas resistentes de distintos tipos de *M. tb* ha complicado los esfuerzos para intentar erradicar este patógeno. Además, modelos informáticos predicen que una cuarta parte de la población mundial está infectada con *M. tb* en fase latente, comportándose así como el mayor reservorio de patógenos humanos con capacidad de cambiar y presentar una morbilidad y mortalidad significativas. La Organización Mundial de la Salud ha priorizado nuevas estrategias para mejorar los programas de vacunación; sin embargo, la falta de comprensión de la inmunidad micobacteriana ha dificultado el desarrollo de nuevas vacunas. Actualmente, *Mycobacterium bovis* bacilos Calmette-Guérin (BCG) es la única vacuna aprobada para prevenir la TB. El BCG es muy eficaz para prevenir TB meníngea y miliar, pero en el mejor de los casos es un 60% efectiva frente al desarrollo de TB pulmonar y disminuye con la edad. En esta revisión, facilitamos un resumen detallado de la respuesta inmune innata de macrófagos, células dendríticas y neutrófilos en respuesta a la vacunación BCG. Además, revisamos las respuestas adaptativas inmunológicas generadas por la vacunación BCG enfatizando sus contribuciones específicas a la inmunidad micobacteriana. El éxito de las vacunas futuras frente a la TB dependerá de nuestra comprensión de la inmunidad micobacteriana.

Moya SL, Giuliani MG, Santini MS, Quintana MG, Salomón OD, Liotta DJ. DNA *Leishmania infantum* detectado en especies de flebotomos de Puerto Iguazú, provincia de Misiones, Argentina. [*Leishmania infantum* DNA detected in phlebotomine species from Puerto Iguazú City, Misiones province, Argentina]. *Acta Trop* [en línea] 2017; 172:122-124. [Citado el 12 de mayo de 2017]. Disponible en Internet: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X17302255>>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.05.004>

Resumen:

Desde el año 2010 se ha detectado leishmaniasis humana y canina en la ciudad de Puerto Iguazú con *Leishmania infantum* como agente etiológico y *Lutzomyia longipalpis* como su principal vector. En este trabajo se ha utilizado la reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación para detectar DNA *L. infantum* en el 3.9% de flebotomos hembras capturados en Puerto Iguazú. Este es el primer informe de detección DNA *Leishmania infantum* en *Micropygomya quinquefer*, y el segundo en *Lu. longipalpis* y *Nyssomyia whitmani* para Argentina. Aunque la detección solamente de DNA *Leishmania* no es suficiente para determinar que una especie de flebotomo es un vector, estos resultados son significativos para orientar más investigaciones sobre la capacidad y competencia del vector, necesario para definir los roles de diferentes especies como vectores específicos o permisivos en la transmisión del ciclo VL.

Nausch N, Antwi-Berko D, Mubarik Y, Abass KM, Owusu W, Owusu-Dabo E, Batsa Debra L, Yaw Debrah A, Jacobsen M, Phillips RO. Análisis de citocinas celulares T *Mycobacterium ulcerans* específico para el diagnóstico de la úlcera de Buruli y como indicador potencial de la progresión de la enfermedad. [Analysis of *Mycobacterium ulcerans*-specific T-cell cytokines for diagnosis of Buruli ulcer disease and as potencial indicador for disease progression]. PLoS Negl Trop Dis [en línea] 2017; 11(2):e0005415. [Citado el 14 de marzo de 2017]. Disponible en Internet: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005415>>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005415>

Resumen:

Antecedentes: La úlcera de Buruli (UB) está causada por el *Mycobacterium ulcerans* y es la tercera enfermedad micobacteriana más común después de la lepra y la tuberculosis. La UB causa lesiones cutáneas necróticas y constituye un problema significativo de salud en los países afectados. Así como en otras enfermedades micobacterianas, las respuestas inmunológicas mediadas por células T son importantes para la protección y mejoría durante el tratamiento, pero los estudios muy concisos que investigan estas respuestas inmunológicas en pacientes UB son escasos. En este estudio, hemos propuesto caracterizar respuestas de células T CD4+ *M. ulcerans* específico en pacientes UB y analizar células T que produzcan citocinas específicas en el contexto de la gravedad de la enfermedad y su progresión.

Metodología/Hallazgos principales: Se estimularon muestras de sangre entera de pacientes UB en este estudio de casos-control (N=36, 1.5-17 años de edad) y contactos sanos (N=22, 3-15 años de edad) con antígenos preparados de *M. ulcerans* y células CD4+ para determinar la expresión de TNF α , IFN γ y CD40L por citometría de flujo. Se compararon los porcentajes y perfiles de células CD4+ productoras de citocinas entre los dos grupos y se correlacionaron con la progresión de la enfermedad y su severidad. Las proporciones de subgrupos celulares T CD4 productoras de citocinas doble positivo IFN γ +TNF α +, TNF α +CD40L+, IFN γ + CD40L+ ($p=0.014$, $p=0.010$, $p=0.002$, respectivamente) y triple positivo IFN γ +TNF α + CD40L+ ($p=0.010$) estaban incrementadas en pacientes UB. Además, TNF α +CD40L-IFN γ - células T CD4+ diferían entre pacientes y controles ($p=0.034$). TNF α +CD40L-IFN γ - células T CD4+ se correlacionaban con el tamaño de la lesión ($p=0.010$) y la proporción fue mayor en los que se curaban "despacio" comparado con los que lo hacían "rápido" ($p=0.030$).

Conclusiones: Se identificaron subgrupos de células T CD4+ *M. ulcerans* específicas con perfiles de citocinas específicos. En particular, un subgrupo de células T CD4+, que producía TNF α , pero no IFN γ y CD40L, reveló una asociación entre el tamaño de la lesión y el progreso de curación. Se requieren más estudios para investigar si el subgrupo identificado de células T CD4+ tiene potencial como biomarcador para el diagnóstico, severidad y/o progresión de la enfermedad.

O'Brien DP, Wynne JW, Buultjens AH, Michalski WP, Stinear TP, Friedman ND, Hugues A, Athan E. Riesgo de exposición para la infección y ausencia de transmisión entre humanos

de la enfermedad por *Mycobacterium ulcerans*, Australia. [*Exposure risk for infection and lack of Mycobacterium ulcerans disease, Australia*]. Emerg Infect. Diseases [en línea] 2017; 23(5): 837-840. [Citado el 21 de abril de 2017]. Disponible en Internet: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/5/16-0809_article>. DOI: 10.3201/eid2305.160809

Resumen:

Se han llevado a cabo análisis epidemiológicos y genéticos de grupos familiares de afectados por enfermedad por *Mycobacterium* (úlceras de Buruli) en el sureste de Australia. Se halló un aumento de la incidencia de enfermedad por *Mycobacterium ulcerans* entre miembros familiares. Sin embargo, el riesgo de exposición es de corto plazo y no está relacionado con la transmisión entre humanos.

Owusu E, Newman MJ, Addo KK, Addo P. Susceptibilidad *in vitro* de las cepas de *Mycobacterium ulcerans* en determinados antimicrobianos. [*In vitro susceptibility of Mycobacterium ulcerans isolates to selected antimicrobials*]. Can J Infect Dis Med Microbiol [en línea]. 2017: 5180984. [Citado el 12 de mayo de 2017]. Disponible en Internet: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368360/>>. DOI: 10.1155/2017/5180984

Resumen:

Antecedentes: El tratamiento actual de la úlcera de Buruli con antibióticos hace imprescindible considerar el tema de la resistencia antimicrobiana. Este es el resultado del mal uso por parte del personal sanitario y de la falta de adherencia al tratamiento del paciente. El control de estos factores y el cribaje de nuevos antimicrobiales efectivos son cruciales para un control efectivo de la úlcera de Buruli.

Métodos: Este estudio investiga la efectividad de algunos antibióticos frente a 12 cepas de *M. ulcerans* (2 cepas de referencia y 10 cepas clínicas). Las actividades *M. ulcerans* se evaluaron por el método de dilución en agar y las concentraciones mínimas inhibitorias (MICs) se determinaron por el método de proporción de agar.

Resultados: Todos los antimicrobianos investigados presentaron actividad frente a las cepas de *M. ulcerans*. Los MIC variaron entre 0.16 µg/mL y 2.5 µg/mL. La azitromicina registró la mayor actividad inhibitoria en un MIC promedio de 0.39 µg/mL, mientras que la clofazimina, un medicamento para la lepra, registró la más baja con un MIC promedio de 2.19 µg/mL. De entre los cuatro medicamentos antituberculosis, la rifampicina presentó la mayor actividad con un MIC promedio de 0.81 µg/mL.

Conclusión: La azitromicina puede considerarse como alternativa a los tratamientos actuales para inhibir *M. ulcerans* en Ghana.

Tanywe A, Fernandez RS. Efectividad del tratamiento rifampicina-estreptomocina para la úlcera de Buruli: una revisión sistemática. [*Effectiveness of rifampicina-streptomycin for treatment*

of Buruli ulcer: a systematic review]. JBI Database System Rev Implement Rep. [en línea] 2017; 15(1):119-139. [Citado el 24 de enero de 2017]. Disponible en Internet: <http://journals.lww.com/jbisrir/Abstract/2017/01000/Effectiveness_of_rifampicin_streptomycin_for.13.aspx>. DOI: 10.11124/JBISRIR-2016-003235

Resumen:

Antecedentes: La úlcera de Buruli (UB) es una enfermedad cutánea crónica y de carácter ulcerativo causada por el *Mycobacterium ulcerans*, el cual provoca una importante destrucción de la piel, tejidos blandos y ocasionalmente los huesos. Aunque algunos antibióticos han demostrado actividad bactericida frente a *M. ulcerans in vitro*, no se ha alcanzado todavía ningún consenso sobre su eficacia clínica frente al *M. ulcerans* en humanos.

Objetivos: El objeto de la revisión sistemática era examinar la efectividad clínica de varias pautas antibióticas para el tratamiento de la UB.

Criterios de inclusión del tipo de participantes: La revisión actual ha incluido pacientes de todas las edades con UB.

Tipos de intervención: La revisión ha considerado los ensayos que evaluaron tratamientos con y sin antibióticos o cirugía en pacientes con UB.

Tipos de estudios: Se revisaron ensayos controlados aleatorios y no aleatorios (RCTs). En ausencia de RCTs se consideraron los ensayos de tipo antes/después y ensayos clínicos.

Resultados: El principal resultado de interés fue el índice de éxito terapéutico entre los distintos antibióticos administrados. Los resultados secundarios incluyen cambios en el tamaño de la lesión, recurrencia de úlceras e incidencia de eventos adversos.

Estrategia de búsqueda: La estrategia de búsqueda intentó encontrar ensayos tanto publicados como sin publicar. Se utilizó una estrategia de tres pasos en esta revisión que incluyó todos los ensayos en lengua inglesa publicados en 1990. La búsqueda en las principales bases de datos se llevó a cabo en diciembre de 2014.

Calidad metodológica: Dos revisiones independientes evaluaron la calidad metodológica de los ensayos utilizando la técnica estandarizada del Instituto Joanna Briggs (JBI). Quedaba disponible una tercera revisión por si las dos revisiones asignadas no llegaban a ningún acuerdo. No hubo desacuerdo en los hallazgos de las dos revisiones independientes.

Obtención de datos: Los datos se obtuvieron mediante el sistema JBI estandarizado.

Síntesis de datos: El análisis estadístico no fue posible debido a la heterogeneidad y se presentaron los datos en forma narrativa.

Resultados: Se incluyeron en la revisión final siete estudios con un total de 712 pacientes. Los índices de éxito terapéutico variaron entre 90-100% a los 6 meses de seguimiento entre los pacientes tratados con rifampicina-estreptomicina durante 8 semanas (RS8) en dos estudios. El éxito con rifampicina-estreptomicina durante 12 semanas y con cirugía a las 12 semanas de

seguimiento era del 91%. Dos estudios investigaron el efecto de la rifampicina-estreptomicina durante dos semanas seguido por rifampicina-claritromicina durante seis y rifampicina-estreptomicina durante cuatro semanas seguido de rifampicina-claritromicina durante cuatro semanas y el éxito terapéutico fue del 93% y 91% respectivamente, a los 12 meses de seguimiento. Se reportó una disminución significativa del tamaño medio de la lesión a las ocho semanas de seguimiento en pacientes tratados con RS8 y una disminución del 10-30% en el tamaño de la lesión en los tratados con RS12 a las cuatro semanas de seguimiento.

Conclusiones: El éxito terapéutico y la reducción del tamaño de la lesión era mayor en pacientes tratados con RS8 en el único RCT rifampicina-estreptomicina de cuatro semanas seguidas por rifampicina-claritromicina durante seis hasta RS8 y no habían diferencias en los resultados, lo que reveló que el resultado puede depender de la alternativa local de tratamiento. La evidencia obtenida confirma que sería necesaria cirugía en algunas úlceras. Sin embargo, la detección de lesiones precoces y el tratamiento con antibióticos tendría un gran impacto sobre el control de la enfermedad. Se necesitarían urgentemente más estudios RCT multicéntricos para investigar el tipo y duración óptima del tratamiento oral antibiótico.



La cirugía reconstructiva y la rehabilitación física les van a permitir caminar de nuevo, volver a la escuela y llevar una vida normal.

150€



La educación les dará la oportunidad de decidir sobre su futuro.

130€



La rehabilitación socio-económica les permitirá salir del círculo de enfermedad y pobreza y tener las mismas oportunidades que otros jóvenes no enfermos.

Microcréditos:

de 80 a 120€



Campanas de educación y sensibilización en las escuelas para promover la detección precoz de la lepra y un cambio en la imagen de la enfermedad y los afectados.



La formación como agente local de salud le permitirá ayudar a otros miembros de su comunidad a superar la lepra y sus consecuencias.

200€

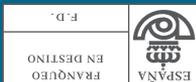
Fontilles es una asociación sin ánimo de lucro fundada en 1902, para atender a los enfermos de lepra en España. Declarada de Utilidad Pública en 1966, desde 1969 es miembro de ILEP (Federación Internacional de Entidades de Lucha contra la Lepra) y en 1986 inicia su primer proyecto de cooperación en Harapanahalli (India). Hoy nuestro objetivo sigue siendo acabar con la lepra y sus consecuencias, así como luchar contra las enfermedades ligadas a la pobreza, con proyectos de cooperación sanitaria y desarrollo sostenible.

Además de la cooperación internacional, Fontilles trabaja en investigación y formación de personal sanitario especializado en lepra y otras enfermedades ligadas a la pobreza. En España realiza también acciones de sensibilización y educación para el desarrollo.

* Si ya nos ayudas o no te es posible hacerlo en este momento, por favor, haz llegar esta información a alguna otra persona que pueda estar interesada. Gracias.

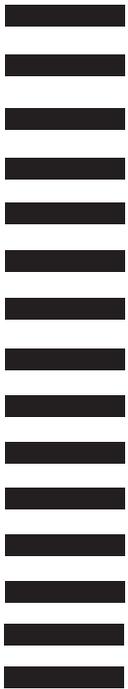
Fontilles
Apartado 112 FD
46080 Valencia

Fontilles
salud + desarrollo
Plaza de Tetuán, 6 bajo
46003 Valencia España
Tel. 96 351 15 83
www.fontilles.org



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

No
necesita
sello



fontilles
salud  desarrollo

Apartado 112 FD- 46080 Valencia



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

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

Nombre/ Name

Apellidos/ Surname

Dirección/ Address

Población/ City C.P/ P.O.Box

País/ Country

e.mail: Teléfono/ Phone

N.I.F/ Passport number

Suscripción anual a la Revista Leprología

- España 30 €/año Extranjero vía ordinaria 42 €/año
 vía aérea 60 €/año

Solicitud del n.º atrasado

- España 8 € Extranjero 16 €

Forma de Pago

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

SABADELLCAM

Cuenta: 0081-1052-29-0001001208

IBAN / BIC: ES42 0081 1052 2900 0100 1208 / BSAB ESBB

fecha y firma

