

## **Anticuerpos séricos antiglicolípido fenólico 1 en personal de centros de salud en contacto con pacientes con enfermedad de Hansen**

*Antiphenolic Glycolipid-1 Antibodies in Personnel in Health  
Centers in Contact with Hansen 'S Disease Patients*

**Arocha, Francisco<sup>1</sup>; Valero, Nereida<sup>2</sup>;  
Hassanhi, Manzur<sup>3</sup>; DeWard, Jacobus<sup>4</sup>;  
Rodríguez, Zulay<sup>2</sup>, Maldonado, Mery <sup>2</sup>;  
Espinoza, Fabiola<sup>1</sup> y Espina, Luz Marina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Cátedra de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. <sup>2</sup>Sección de Virología, Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. <sup>3</sup>Cátedra de Inmunología. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. <sup>4</sup>Instituto de Biomedicina. Universidad Central de Venezuela

### **Resumen**

La lepra es una enfermedad con diferentes formas clínicas, sin embargo, es poco el conocimiento que se tiene sobre portadores de *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), así como de su transmisión y los fenómenos inmunológicos que conllevan a la aparición de la enfermedad. El antígeno Glicolípido Fenólico 1 (PGL-1) es un factor de virulencia, específico del *M. leprae* que protege a la bacteria del ataque de los macrófago. El objetivo principal de la siguiente investigación fue detectar anticuerpos anti PGL-1 en el personal en contacto estrecho con pacientes con lepra, para conocer su grado de exposición al bacilo y su utilidad como factor de riesgo para sufrir la enfermedad. Se seleccionó un grupo de individuos (n: 52) en contacto frecuente con pacientes leprosos y un grupo control (n: 60) sin contacto demostrado. La presencia de anticuerpos séricos IgM anti PGL-1 se determinó por la técnica de ELISA. Del total analizado, se detectaron anticuerpos anti-PGL-1, en 22 muestras (42,3%) del grupo expuesto y 3 (5,0%) en el grupo control ( $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias en relación al sexo (45,5% vs. 41,5%). Se encontró un predominio de la seropositividad

en el personal entre 36 a 55 años, sin relación a los años de exposición. Se destaca una mayor frecuencia en el personal médico (73,3%) y un riesgo relativo de exposición al bacilo de la Lepra del 1.9 en la población expuesta. Estos resultados demuestran un mayor porcentaje de personas seropositivas al anti-PGL-1 en el personal de centros de salud, relacionado al grado de exposición al bacilo de Hansen, especialmente el personal médico. Hallazgos que sugieren riesgo incrementado de adquirir *M. leprae* con respecto a la población general. Se recomienda la toma de medidas de bioseguridad, así como realizar un seguimiento serológico de los casos positivos del presente estudio.

**Palabras clave:** Lepra, anti-glicolípido fenólico-1 (anti-PGL-1), personal de centros de salud, médicos y paramédicos, enfermedad de Hansen.

### Abstract

Although leprosy is a disease with a wide range of clinical manifestations, there is a lack of knowledge about the presence of carriers of *Mycobacterium leprae* (*M leprae*), as well as its transmission and the immunological phenomena that cause the onset of the illness. The glycolipid phenolic-1 antigen (PGL-1) is a *M. leprae* specific virulence factor, that protects the bacteria against attack by macrophages. Anti PGL-1 antibodies were detected in health center workers (physicians and paramedics) in close contact with leprosy patients to assess their degree of exposition to the bacilli and to determine their usefulness as a risk factor for developing clinical leprosy. Blood samples from 52 leprosy patients contacts and 60 healthy individuals without leprosy patients contact (control group) were collected. The presence of IgM anti-PGL-1 antibodies was determined using the ELISA technique. It was found that 42.3% (22) of the contacts and 5.0% (3) of the healthy individuals without leprosy patient contact were positive for anti PGL-1 antibodies ( $p < 0.05$ ). There were no significant differences related to sex among the studied groups (45.5% vs 41.5%). A higher frequency of sero-positive individuals were found in health centers workers of 36 to 55 years of age, especially medical personnel (73.3%), regardless of years of exposition to the same. A relative risk factor of 1.9 was found in the individuals in close contact with leprosy patients. These results show a higher sero-positive level among health centers workers, especially physicians, which is related to their degree of exposition to the Hansen bacilli. These findings suggest that they have an increased risk of developing clinical leprosy in comparison with the general population. It is recommended that proper basic bio-safety measures be taken as well as follow-up of the sero-positive cases found.

**Key words:** Leprosy, Phenolic Glycolipids-1 antibodies (anti-PGL-1), health center workers, physicians and paramedics, Hansen's disease.

---

### Introducción

La Lepra también conocida como enfermedad de Hansen es una enfermedad granulomatosa crónica que aparece en el hombre y se clasifica en las siguientes formas clínicas según los criterios de Ridley y Jopling (1) en Lepra tuberculoide caracterizada por placas en la piel,

eritematosas, con el centro hipopigmentado, insensibles, generalizadas y nervios periféricos tumefactos, la Lepra Boderline Tuberculide que se diferencia de la anterior porque la lesiones son escasas, la Lepra lepromatosa, se presenta como lesiones maculares, papulares o nódulos generalizados, infiltración difusa de la dermis y anestesia distal o en par-

ches, la lepra lepromatosa borderline las lesiones son menos numerosas y las manifestaciones neurológicas son incipientes, las lesiones iniciales se denominan Lepra indeterminada, ya que no se sabe si va a evolucionar hacia el polo lepromatoso o maligno o hacia el polo tuberculoso o benigno. Es una enfermedad infecciosa y social, esto último debido al rechazo que produce en la comunidad las lesiones deformantes que ésta produce. Es una enfermedad muy antigua y su descripción aparece en el papiro de Brugsch (2.400 años antes de Cristo) y en los códigos egipcios e hindúes 1.400 a.C. pero la descripción más exacta data de la India (Sushruta Samhita) 600 años antes de Cristo (2).

Durante años, los científicos han tratado de cultivar el bacilo de Hansen en medios artificiales, y hasta ahora no han tenido éxito. A principios de la década de los años 60, fue posible reproducir lesiones, con la multiplicación de bacilos de la lepra en animales de experimentación. Shepard y col. en 1961, descubrieron que el bacilo de la lepra crecía *in vivo*, cuando se inyectaba en las almohadillas plantares de ratones. Posteriormente la enfermedad se indujo en ratones inmunosuprimidos por timectomía e irradiación (3). A principios de los años 70, se lograron desarrollar lesiones nodulares en el armadillo de 9 bandas (*Dasypus novemcinctus*) que tiene una temperatura corporal baja y una inmunidad celular débil, por lo que los bacilos alcanzan cantidades importantes dado que su temperatura de crecimiento es de 25°C. Otros animales utilizados son las ratas y los erizos (4).

El *M. leprae* presenta una serie de sustancias que inhiben su destrucción por parte del macrófago una vez fagocitado, entre ellos el glicolípido fenólico-1 específico de superficie (PGL-1), que posee un trisacárido particular, aparentemente propio de este microorganismo. Éste está compuesto por 3,6-di-o-me-

til- $\beta$ -D-glucopiranosil-(1-4)-2,3-di-o-metil- $\alpha$ ,L-Ramnopiranosil-(12)-3-O-Metil- $\alpha$ -L-Ramnopiranosil, que induce una marcada respuesta de anticuerpos en pacientes con lepra multibacilar. Este compuesto se utiliza para las reacciones serológicas discriminativas que se realizan por inmunoensayo enzimático (ELISA). El PGL-1 ha sido implicado como mecanismo de defensa del bacilo de Hansen, a través de la inhibición de la destrucción oxidativa y la inactivación de las enzimas lisosómicas del macrófago (5).

El bacilo de Hansen es una bacteria de baja patogenicidad y hay evidencias de que la tasa de infección excede la tasa de enfermedad. Esto podría hacer pensar que existen diversas fuentes de infección. Además, los pacientes multibacilares que dispersan *M. leprae* desde la nasofaringe probablemente son fuente de infección desde antes de ser diagnosticados.

Hay dos tipos de reacción del aparato inmune al *M. leprae*. La reacción tipo I se debe a cambios rápidos en la respuesta inmune mediada por células, hacia uno u otro de los extremos del campo limítrofe o dimorfo del espectro, y ha sido etiquetada como lepra de respuesta inmune inestable, o sea, la lepra de la línea de borde entre el polo tuberculoso y el polo lepromatoso. Esta reacción de degradación recuerda el principio inmunológico de que la carga antigénica es directamente proporcional al efecto depresor de la inmunidad celular. La reacción de tipo 2 es una respuesta humoral, es decir una reacción antígeno-anticuerpo que involucra al complemento. Ocurre casi exclusivamente en la lepra lepromatosa. Se identifican nódulos como eritema nudoso lepromatoso y generalmente hay evidencias de manifestaciones sistémicas (6).

Con respecto a la inmunidad celular, los pacientes con LT, presentan hipersensibilidad retardada a las pruebas cutáneas realiza-

das con antígenos de *M. leprae*; sus linfocitos de sangre periférica presentan *in vitro* una transformación blástica en respuesta a estos antígenos. Por el contrario, el paciente con LL presenta una profunda anergia frente a los antígenos de *M. leprae* tanto *in vivo* como *in vitro* (7). La forma de evaluar la inmunidad celular contra el bacilo de Hansen es la prueba cutánea de la lepromina o Mitsuda, la cual es una preparación de *M. leprae* obtenida de nódulos de pacientes lepromatosos. Las reacciones positivas son bifásicas: la primera fase, es una reacción eritematosa transitoria, máxima a las 24-48 horas conocida como reacción de Fernández. Posteriormente la reacción se torna indurada y la induración alcanza su máximo tamaño en 3-4 semanas. La reacción positiva debe medir como mínimo 5 mm o ulcerarse, en este caso recibe el nombre de reacción de Mitsuda positiva, sin embargo esta prueba es de poca especificidad (8, 9).

Los pacientes con LT tienen niveles de anticuerpos normales, a diferencia de los pacientes con LL (Mitsuda negativos), quienes presentan una hipergammaglobulinemia policlonal, determinada por cromatografía. Estos pacientes con LL no sólo son Mitsuda negativos sino que presentan anergia u otras pruebas cutáneas (10).

El diagnóstico de lepra se basa en la evaluación clínica de las lesiones en piel, la observación de los bacilos ácido-resistentes y los cambios histopatológicos observados en la piel; sin embargo, las lesiones muchas veces no presentan características específicas de lepra. Los cambios histopatológicos en algunas ocasiones se pueden confundir con otras patologías como sarcoidosis y en los pacientes con enfermedad paucibacilar, no se pueden observar los bacilos en los tejidos o frotis, ya que se requiere como mínimo  $10^5$  microorganismos por gramo (m/g) para po-

der detectarlos. Se han tratado de ensayar procedimientos más sensibles y específicos, entre ellos la detección de anticuerpos séricos anti-PGL-1, por el método de ELISA y la reacción ha sido utilizada en muchos laboratorios para el diagnóstico, seguimiento durante la terapia, vigilancia post-terapéutica y estudios inmuno-epidemiológicos de la lepra (11, 12).

El glicolipido fenólico-1 (PGL-1) es un antígeno específico del *M. leprae* y se puede medir tanto en suero como en orina para el diagnóstico y la evaluación de la quimioterapia contra la lepra. El ensayo para detectar el antígeno es simple y tiene especificidad del 100%, pero su sensibilidad varía con el tipo de lepra: 92% para lepra lepromatosa, 56% para borderline lepromatosa, y 18% para borderline tuberculoide. Después de iniciada la terapia en pacientes con lepra lepromatosa el PGL-1 aumenta transitoriamente, seguido de una franca disminución. Durante los primeros 3 meses de poliquimioterapia, el nivel de PGL-1 se reduce de 1 a 10% y con frecuencia es imperceptible. Este ensayo parece tener gran potencial para evaluar las recaídas y las fallas de tratamiento de pacientes con enfermedad de Hansen (13).

El ELISA para la detección de anticuerpos anti-PGL-1, ha demostrado ser muy eficaz en el diagnóstico de exposición al bacilo de Hansen, tanto como las técnicas de aglutinación de partículas en gelatina (MLPA), con una correspondencia del 88% con respecto a frotis de piel según el estudio del Agdamag y col. (14), ó la técnica de aglutinación con látex realizada por Valshnavi y col. (15) con un 50% de correspondencia con los frotis de tejidos analizados. Esta prueba tiene una especificidad promedio del 97,7% y una sensibilidad de 98% como lo demostró Chan Taeau y col. (16) al estudiar pacientes con lepra multi-bacilar y paucibacilar en Polinesia.

Con la finalidad de conocer el riesgo ocupacional al que se expone el personal de salud al tratar con pacientes con lepra y entender mejor la relación entre portadores del bacilo de Hansen, su transmisión y desarrollo de anticuerpos en personas en riesgo, se determinó el porcentaje de trabajadores de centros hospitalarios, con diferentes grados de exposición a pacientes con lepra, que presentan en su suero anticuerpos anti-PGL-1.

### Pacientes y Métodos

Se tomaron 5 mL de sangre venosa, en un grupo de 52 individuos que laboran en diferentes centros de salud del Estado Zulia (Unidad de Dermatología Sanitaria del Estado Zulia del Ambulatorio Urbano Tipo II "Francisco Gómez Padrón", Hospital "Cecilia Pimentel" y Unidad de Dermatología del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM), a los que son remitidos y atendidos la mayoría de los pacientes con lepra en este Estado. Este grupo constituyó la población con exposición al bacilo de Hansen. Así mismo, se obtuvieron muestras de sangre de pacientes hospitalizados por otras patologías en los servicios de Medicina Interna del SAHUM, Hospital "Dr. Adolfo Pons" y de estudiantes voluntarios de la Universidad del Zulia (LUZ) (grupo sin contacto demostrado o control) que sumaron 60 muestras.

A toda la población estudiada se le llenó una ficha de datos personales incluyendo tiempo de exposición a los pacientes. En el caso de los pacientes hospitalizados, se descartó el contacto con pacientes leproso y se registró la patología por la cual fueron internados y el tratamiento recibido.

Se analizaron 52 muestras del grupo de personal expuesto a la lepra y 60 personas no expuestas (grupo control). El primero estuvo

conformado por 41 individuos del sexo femenino y 11 del masculino con edades comprendidas entre 24 y 63 años (media de 42,9 años). Tomando en cuenta la ubicación, 12 correspondieron a la Unidad de Dermatología Sanitaria, 30 al Hospital "Cecilia Pimentel" y 10 al servicio de Dermatología del SAHUM. Según su profesión se clasificaron en Médicos (n:15), Enfermeras (profesionales y auxiliares) (n:11), Bionalistas (n:5), Inspector sanitario (n:3) y Personal Auxiliar (trabajador social, secretaria, camarera, auxiliar de laboratorio, auxiliar de fisioterapia, técnicos en esterilización) (n:18). El mayor tiempo de exposición fue de 29 años y se dividió en periodos de 5 años, el grupo de 0 a 5 años (n:10), de 6 a 10 años (n:8), de 11 a 15 años (n:20), de 16 a 20 años (n:6) y más de 21 años (n:8). El grupo control estuvo conformado por 36 personas del sexo femenino y 24 del sexo masculino con edades que oscilaban entre 17 y 72 años (media de 39,8). Según la ubicación 24 correspondieron a pacientes del Hospital "Dr. Adolfo Pons", 12 al SAHUM y 24 a estudiantes de Medicina de LUZ. En los cuales se descartó el posible contacto con paciente con lepra durante la elaboración de la ficha clínica.

La presencia de anticuerpos anti-PGL-1 del tipo IgM fue detectada por ELISA. En esta prueba se emplea un trisacárido semisintético (NT-P-BSA) de PGL-1 como antígeno a una concentración de 2,0 µg/mL, según el protocolo desarrollado por Urlich y col. (17).

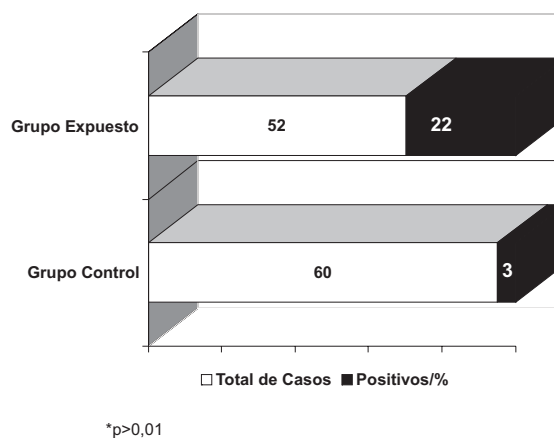
Los datos obtenidos fueron analizados mediante distribución de frecuencias para las variables de edad, sexo, ubicación, profesión y tiempo de exposición. Se estableció la significancia estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado con valores de  $p < 0,05$ , utilizando el software EpiInfo 2000. Para comparar los resultados obtenidos en el grupo expuesto con el control, se utilizó la t de Student para propor-

ciones. El riesgo relativo se determinó mediante la fórmula:  $RR = A \times D / B \times C$ , donde: RR: Riesgo Relativo, A: Personas del grupo expuesto sexo masculino ó edad entre 15 y 40 años positivos a la prueba de ELISA anti PGL-1, B: Personas del grupo expuesto sexo masculino ó edad 41 o más años positivos a la prueba de ELISA anti PGL-1, C: Personas del grupo no expuesto de sexo masculino ó edad entre 15 y 40 años positivos a la prueba ELISA anti PGL-1 y D: Personas del grupo no expuesto sexo femenino ó edad de 40 años positivos a la prueba ELISA anti PGL-1.

## Resultados

En el presente estudio se encontró que un 42,3% (22/52) de las personas en contacto frecuente con pacientes con enfermedad de Hansen, poseen anticuerpos IgM anti-PGL-1. Este porcentaje resultó significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) al obtenido en la población no expuesta 5% (3/60). En el grupo control 3 casos resultaron positivos, correspondiendo a pacientes hospitalizados (1 asmático y 2 con artritis reumatoidea). Al analizar el riesgo relativo se obtuvo un valor de 1,9 con una intervalo de confianza de 0,835–1,040; lo que quiere decir que las personas en contacto con pacientes con lepra tienen casi 2 veces más probabilidad de poseer anticuerpos anti-PGL-1 al compararlos con el 95% de la población general (Figura 1).

En el grupo expuesto, cuando analizamos los casos positivos según el sexo, no se observaron diferencias entre los grupos. El 45,5% (5/11) correspondió al sexo masculino, mientras en el sexo femenino resultaron positivas 17 de 41 (41,5%), con un riesgo relativo de sólo 0,233 con un intervalo de confianza de 0,053–1,033. Con respecto al oficio se observó que los médicos arrojaron 73,33% de seropositividad (11/15) ( $p < 0,05$ ), sin embar-



**Figura 1.** Distribución Porcentual de la Seropositividad de anticuerpos anti-PGL-1 en la población estudiada.

go el riesgo relativo estimado fue de 0,247 (0,057–1,062) lo cual es igual a la población general (Tabla 1).

Según la edad los grupos con mayor positividad fueron el de 46 a 55 años con 10 casos positivos (45,5%) y el grupo de 36 a 45 años con 8 casos positivos (36,4%); en ambos grupos se observaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con el resto de los grupos etarios (Figura 2). La mayor positividad de acuerdo al sitio de trabajo, se obtuvo en el Hospital “Cecilia Pimentel” con un 54,5% (12/22), seguido por el Servicio de Dermatología del SAHUM con 27,3% (6/22) y el Ambulatorio FGP con un 18,2% (4/22) (Figura 3).

Al evaluar el tiempo de exposición se observó homogeneidad entre los grupos con un ligero incremento en el grupo con rango entre 11 y 15 años de exposición a la enfermedad (15,38%, 8/52) (Figura 4).

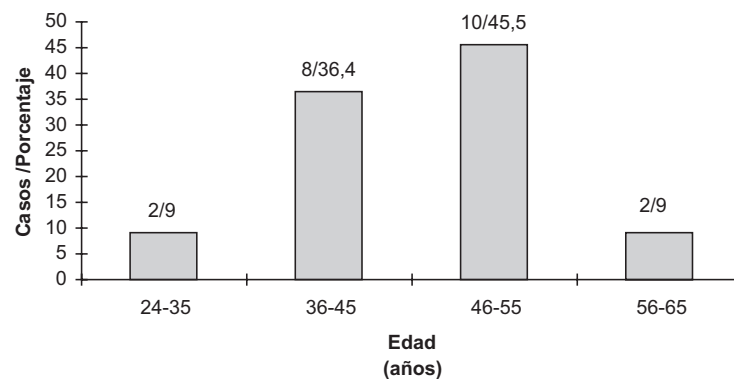
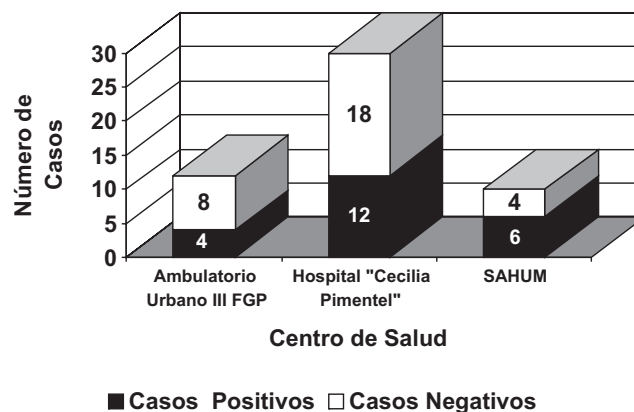
## Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio demuestran un mayor porcentaje de presencia de anticuerpos PGL-1 en el personal médico y paramédico en contacto con pacientes con lepra (42,3%) en comparación

**Tabla 1.** Distribución de anticuerpos IgM anti PGL-1 en el personal en contacto con enfermedad de Hansen según ocupación y sexo.

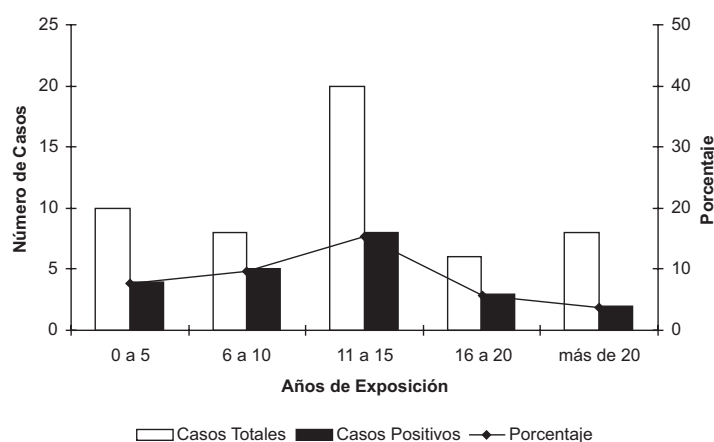
| Ocupación           | Femenino |       | Masculino |      | Total |        |
|---------------------|----------|-------|-----------|------|-------|--------|
|                     | +/n      | %     | +/n       | %    | +/n   | %      |
| Médico              | 6/10     | 60    | 5/5       | 100  | 11/15 | 73,33* |
| Enfermera           | 1/10     | 10    | 0/1       | 0    | 1/11  | 9,1    |
| Bioanalista         | 1/5      | 20    | 0/0       | 0    | 1/5   | 20     |
| Personal Auxiliar   | 9/16     | 56,25 | 0/2       | 0    | 9/18  | 50     |
| Inspector Sanitario | 0/0      | 0     | 0/3       | 0    | 0/3   | 0      |
| Total               | 17/41    | 41,5  | 5/11      | 45,5 | 22/52 | 42,3   |

\* p&lt;0,05.

**Figura 2.** Presencia de anticuerpos anti-PGL-1 por grupos de edad en personal en contacto con pacientes con enfermedad de Hansen seropositivos.**Figura 3.** Positividad en el personal en contacto con pacientes con enfermedad de Hansen de acuerdo al sitio de trabajo.

con las personas no expuestas (5%), asimismo podemos resaltar que este porcentaje es ligeramente superior al encontrado por Van

Brees y col. (18) quienes al investigar la presencia de IgM PGL-1 en contactos familiares en South Sulawesi, reporto una positividad



**Figura 4.** Porcentaje de positividad en el personal en contacto con pacientes con enfermedad de Hansen de acuerdo a los años de exposición.

del 32% y muy superior al de Gonzalez-Abreu y col. (19) quienes reportan 9,3% de personas positivas, este autor no encontró diferencias significativas en la presencia de anticuerpos entre la población conformada por los familiares de los pacientes, sus compañeros de trabajo y sus vecinos.

Cho y col. (20) realizaron un estudio en Korea y Filipina donde obtuvieron una seroprevalencia de 8% en los contactos y de 4,8% en el grupo control, estos autores aunque consiguen diferencias significativas entre los grupos, sus cifras de positividad son inferiores a las nuestras. En Sao Pablo, Brasil, Foss y col. (21) y Soares y col. (22) encontraron una positividad del 25% entre las personas con contacto domiciliario con los pacientes y del 3% entre las muestras de donantes voluntarios de sangre, con cifras más altas de positividad y con diferencias significativas entre el grupo expuesto y el control.

En Venezuela, el único estudio publicado sobre seroepidemiología de la lepra y determinación de anticuerpos PGL-1, fue realizado por la Dra. Maria Ulrich y col. (17) analizando 13.020 muestras de suero de personas en contacto con pacientes leprosos y sin contacto, en un seguimiento de 4 años. En este trabajo la mayor incidencia se encontró en

mujeres, mientras que en el presente estudio se observó homogeneidad en ambos sexos. Además se observó una declinación de los anticuerpos con la edad, a diferencia de nuestros hallazgos en el cual se observó una mayor seropositividad en los grupos de 36 a 55 años, no obstante, en el grupo de 56 a 65 años el descenso fue evidente. Es importante señalar que no se encontró diferencias en la positividad de anticuerpos entre los contactos de pacientes paucibacilares y los contactos con multibacilares. El hallazgo más importante de la Dra. Ulrich es que las personas con niveles elevados (más de 75%) de anticuerpo PGL-1 tienen 40% más de probabilidades de desarrollar lepra en los siguientes 4 años que los contactos con niveles inferiores al 25% con respecto al control positivo, a pesar de que las personas incluidas en este estudio estaban vacunadas con la BCG o una mezcla de BCG con *M. leprae* muertos. También es importante señalar que el estado donde se obtuvieron los niveles más altos fue el estado Apure que es el de más alta incidencia de lepra en nuestro país.

Sin embargo, la utilidad de la prueba de ELISA IgM PGL-1 como valor predictivo de sufrir la enfermedad de Hansen es controversial. Saad y col. (23, 24, 25) es el que



más ha investigado esta relación, en 1991, utilizando la técnica de dot-ELISA IgM PGL-1 en 136 profesionales de la salud en contacto con pacientes leprosos y familiares de estos pacientes, encontró que sólo 3 resultaron positivos a la prueba y sólo 1 desarrollo lepra borderline lepromatosa 28 meses después. Luego cuando comparo los resultados de ELISA IgM PGL-1 con las reacciones de Mitsuda en 290 contactos familiares, 107 resultaron Mitsuda positivos y 25 presentaron IgM PGL-1 positivos de los cuales ninguno sufrió la enfermedad luego de 2 años de seguimiento, en cambio de las 17 personas con Mitsuda negativo, 2 presentaron anticuerpos IgM positivos y ambos desarrollaron Lepra uno borderline lepromatosa y otro indeterminada. Estos resultados demuestran que el estado inmunológico de la lepra puede aparecer previo a los síntomas y que la serología más la prueba de Mitsuda pueden ser útiles en la búsqueda de nuevos casos preclínicos, sin embargo este autor cuando estudio las muestras de 1.123 contactos concluyo que la prueba IgM ELISA PGL-1 es un método de bajo rendimiento y de costo efectividad bajo. Después de 5 años, la proporción de personas que desarrollaron la lepra fue el mismo entre los seronegativos que entre los seropositivos. Sólo el 17,5% de los casos nuevos de lepra tiene relación con resultados positivos de IgM PGL-1, la última palabra sobre este punto queda por establecerse.

En cambio, cuando lo que se determino fue IgG PGL-1, su utilidad, resulto definitivamente baja, como lo demostró Kumar y col. (26) cuando estudio 698 sueros de pacientes con lepra, tuberculosis, enfermedades autoinmunes, mieloma múltiple y enfermedades de transmisión sexual, obtuvo que sólo el 60,5% de los pacientes con lepra resultaron positivos a la prueba, además, del 6,95% de los pacientes no leprosos, de estos el 43,8%

tenían tuberculosis, 40,9% sufrían enfermedades autoinmunes y 37,9% otras enfermedades, por lo tanto la IgG ELISA tiene un bajo nivel predictivo para el diagnóstico de infección activa por *M. leprae*.

En lo referente a la distribución por sexo no se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-PGL-1, a diferencia de lo observado por Van Brees (18) en Indonesia, donde encontró una mayor incidencia en el sexo femenino (37,3%) y a lo obtenido por Fine y col. (27), en el Norte de Malawi quien también reportó una mayor incidencia de enfermedad de Hansen en el sexo femenino.

En este estudio se encontró una mayor frecuencia de anticuerpos anti-PGL-1 en los Médicos y el resto del personal de salud que en la población general, otros autores como Ilan-gumaran y col. (28), en la India en 1994 utilizando ELISA anti-PGL-1, y contra otros isoantígenos como el rML 65 (65-Kda), rMB 65 (65 Kda de *Micobacterium bovis*) y VMT 70 (*M. Tuberculosis* 70 Kda) encontraron una mayor incidencia de estos isoantígenos en los pacientes con lepra lepromatosa que en los contactos familiares, el personal hospitalario en contacto y la población control; sin embargo los niveles de los anticuerpos anti- ML 65 fueron mayores en el personal hospitalario y los pacientes con lepra. Estos últimos presentaron niveles elevados de anti-PGL-1 en un 85%, los contactos familiares un 39% y los no contactos un 4%. Por lo tanto es posible que la respuesta de anticuerpos pueda estar influenciada por la carga bacteriana presente en las lesiones de los pacientes y/o relacionado con micobacterias del ambiente, en el caso de contactos sanos y no contactos (29).

Analizando otros de los hallazgos obtenidos, se encontró que dentro del personal expuesto el que presentó tendencia a un incremento en el riesgo de presentar anti-

PGL-1, fue el personal médico con un 73,3%, debido posiblemente a que mantiene un contacto estrecho y prolongado con los pacientes con lepra, incluyendo muchas veces la toma o recolección de muestras a estos pacientes. En relación con el sitio de trabajo, observamos que el Hospital "Cecilia Pimentel" reportó el porcentaje más alto (54,5%), tal como se esperaba, debido a que en este lugar se atiende un mayor número de pacientes con LL, que presentan una mayor cantidad de bacilos en su nariz y lesiones; a diferencia del SAHUM y la Unidad Sanitaria de Maracaibo, donde se atienden pacientes crónicos, la mayoría con tratamiento anti-leproso múltiple y posiblemente con menor cantidad de bacilos en sus fosas nasales.

En el grupo control no se observaron diferencias significativas con respecto a la incidencia de anticuerpos anti-PGL-1, en cuanto a grupos etarios y sitio de toma de la muestra, lo que habla de una distribución uniforme de estos anticuerpos en la población no expuesta, por ser estudiantes de Medicina y pacientes sin exposición demostrada. La positividad en dos pacientes con artritis reumatoidea podría corresponder a una prueba falsa positiva, ya que estos pacientes pueden desarrollar gammaglobulinas policlonales con anticuerpos que pueden dar reacción cruzada con el PGL-1 en un 1%, hecho que fue confirmado al resultar positivos en la prueba de factor reumatoideo.

Existen evidencias de que la tasa de infección excede la tasa de enfermedad. Ramaprasad y col. (34) tratan de explicar este hecho debido a la presencia de anticuerpos anti *M. leprae* de tipo IgA en saliva, los cuales le podrían brindar protección contra la enfermedad. Estos autores encontraron anticuerpos en un 76% del personal que trata pacientes con lepra, 72% de las personas con contacto domiciliario y sólo 33% de las personas

no expuestas; por otra parte la patogenicidad del *M. leprae* es probablemente muy baja.

Poco se conoce acerca de la distribución y transmisión de la infección y de otros factores que conducen a la enfermedad, principalmente debido a la imposibilidad de hacer crecer el microorganismo causal en medios de cultivo artificiales. El empleo de pruebas serológicas basados en la detección de anticuerpos contra antígenos de *M. leprae* brindan una oportunidad del estudio de la epidemiología de esta enfermedad.

Este es el primer estudio seroepidemiológico realizado en nuestra región para detectar posibles personas con riesgo aumentado de contacto con el bacilo de la lepra y aunque autores como Chanteau y col. (35) han planteado que el ELISA IgM PGL-1 tiene poco valor para predecir que personas van a sufrir de lepra, nosotros recomendamos realizar un seguimiento serológico de las personas que resultaron positivas en este estudio, por lo menos por 5 años determinando niveles de anticuerpos (pruebas cuantitativas) y prácticas de reacción de Mitsuda a todos los involucrados en el estudio para conocer tanto su estado de inmunidad humoral como celular y tener una mejor visión sobre su riesgo real de padecer de la enfermedad de Hansen.

Finalmente, se recomienda a todo el personal (Médico, paramédico, administrativo y obrero) de centros de salud que atienden pacientes con enfermedad de Hansen, que tomen las medidas básicas de bioseguridad, dado el riesgo en el que se encuentran y que muchas veces es subestimado.

## Agradecimiento

Los autores agradecen a la Dra. María Ulrich por la donación de los antígenos utilizados para el desarrollo de la prueba de ELISA.

## Referencias Bibliográficas

- (1) Ridley D.S.; Jopling W.H. Classification of leprosy according to immunity. *International Journal Lepra*. 1966; 31:255.
- (2) Mandell G.; Douglas G.; Bennett J. *Manual de Enfermedades Infecciosas*. Tercera Edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires; 1991, p 220-229.
- (3) Lennette E.; Ballows A.; Hausler W.; Shadomy J. *Manual de Microbiología Médica*. Cuarta Edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires; 1991, p 1300-1306.
- (4) Lopez-Antuñamno, Francisco. Vigilancia epidemiológica de la lepra. *Lepra*. Vol. 4. No. 1. 2004. p. 1-14.
- (5) Brennan P.; Barrow W. Evidence of species-specific lipid antigens in *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr* 1980; 49: 382 – 387.
- (6) Lahiri R.; Randhawa B.; Krahenbuhl J. Application of a viability-staining method for *Mycobacterium leprae* derived from the athymic (nu/nu) mouse foot pad. *J Med Microbiol*. 2005; 54(Pt 3):235-42.
- (7) Hatta M. Distribution and Persistence of *Mycobacterium Leprae* nasal carriage among a population in which Leprosy is endemic in Indonesia. *Transactions of Royal Society of trop Med Hyg* 1995; 89: 381-385.
- (8) Rada E, Ulrich M, Aranzazu N, Santaella C, Gallinoto M, Centeno M, Rodriguez V, Convit J. A longitudinal study of immunologic reactivity in leprosy patients treated with immunotherapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994; 62(4): 552-558.
- (9) Macfarlane A.; Mondragon-Gonzalez R.; Vega-Lopez F.; Wieles B.; de Pena J.; Rodriguez O.; Suarez y de la Torre R.; de Vries R.R.; Ottenhoff TH; Dockrell HM. Presence of human T-cell responses to the *Mycobacterium leprae* 45-kilodalton antigen reflects infection with or exposure to *M. leprae*. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001; 8(3):604-11.
- (10) Makino M.; Maeda Y.; Ishii N. Immunostimulatory activity of major membrane protein-II from *Mycobacterium leprae* Cell Immunol. 2005; 233(1):53-60.
- (11) Roche M. Serological monitoring of the response to chemotherapy in leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61: 35-43.
- (12) Kampirapap K.; Singthon N.; Klaster P.; Wiriyawipart S. DNA ~ Amplification for Detection of leprosy and Assessment of efficacy of leprosy chemotherapy. *Int J Leprosy*; 66 (1):16-21.
- (13) Mahon A.C.; Nurlign A.; Kebede B.; Becx-Bleumink M.; Lefford M.J. Urinary phenolic glycolipid 1 in the diagnosis and management of leprosy. *J Infect Dis* 1991;163(3):653-656.
- (14) Agdamag A.; Endoh M.; Kawatsu K.; Izumi S. A serologic *Mycobacterium leprae* gelatin particle agglutination (MLPA) in the diagnosis of leprosy comparison with conventional enzyme-linked immune and bacterial index. *Nippon Rai Gakkai Zasshi* 1996; 65 (2): 100-105.
- (15) Valshnavi C.; Agnihotri N.; Kumar B.; Kaur S.; Ganguly NK. Field utility of phenolic glycolipid coated latex agglutination test for rapid detection of bacilliferous leprosy cases. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1992; 36 (2): 169-173.
- (16) Chan Teaeu S.; Cartel J.L.; Spiegel A.; Plichart R.; Roux. J. The detection of IgM antibodies to phenol glycolipid-1 for serodiagnosis of Hansen's disease and monitoring the contact population in Polynesia. Five year evaluation. *Bull Soc pathol exot* 1990; 83 (5): 649-657.
- (17) Ulrich M.; Smith P.G.; Sampson C.; Zuniga M.; Centeno M.; García V.; Manrique X, Salgado A, Convit J. IgM antibodies to native phenolic glycolipid-1 in Venezuela. Epidemiological observations and prospective study of the risk of leprosy. *Int J Lepra* 1991; 59: 405- 415.
- (18) Van Brees L.; Izumi V.; Madjid B.; Maede Y.; Day R.; Katser. P. An epidemiological study of leprosy infection by serology and polymerase chain reaction. *Int J Leprosy* 1994; 62(1): 1- 9.
- (19) González-Abreu E.; Mora N.; Pérez M.; Pereira M.; Pérez J.; González AB. Serodiagnosis of leprosy in patient's contacts by en-

- zyme linked immunosorbent assay. *Leprosy Rev* 1990; 61 (2): 145-150.
- (20) Cho S.N.; Kim S.H.; Cellona R.U.; Chan G.P.; Fajardo T.T.; Walsh G.P.; Kim J.D. Prevalence of IgM antibodies to phenolic glycolipid-1 among household contacts and control in Korea and the Philippines. *Leprosy Rev* 1992; 63(1): 12-20.
- (21) Foss N.T.; Callera F.; Alberto F. Anti PGL-1 levels in leprosy patients and their contacts. *Brazil J Med Biol Rev* 1993; 26 (1): 43-51.
- (22) Soares DJ, Failbus S, Chalise Y, Kathet B. The role of IgM antiphenolic glycolipid-1 antibodies in assessing household contacts of leprosy patients in a low endemic area. *Leprosy Rev* 1994; 65(4): 300-304.
- (23) Saad M.H.; Medeiros M.A.; Gallo M.E.; Gontijo-Filho P.P.; Fonseca L.S. The dot-ELISA test for the detection of anti-PGL-1 IgM in leprosy patients and their contacts. *Braz J Med Biol Res.* 1991;24(5):441-8.
- (24) Saad, M.H.F.; Medeiros, M.A.; Gallo, M.E.N.; Fonseca, L.S. Use Of The Anti-Pgl-1 Antibody Elisa And The Mitsuda Reaction In Early Diagnosis Of Leprosy.. *Brazilian Journal of Medical And Biological Research. Assoc. Bras. Divulgacao Cientifica, V.24, P.801 - 805, 1991.*
- (25) Saad M.H.; Medeiros M.A.; Gallo M.E.; Gontijo P.P.; Fonseca L.S. IgM immunoglobulins reacting with the phenolic glycolipid-1 antigen from *Mycobacterium leprae* in sera of leprosy patients and their contacts. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1990 Apr-Jun;85(2):191-4.
- (26) Kumar B.; Sinha R.; Sehgal S. High incidence of IgG antibodies to phenolic glycolipid in non-leprosy patients in India. *J Dermatol* 1998 Apr;25(4):238-41
- (27) Fine P.E.; Ponnighaus J.M.; Burgess P.; Clarkson J.A.; Draper C.M. Seroepidemiological studies of leprosy in northern Malawi based on enzyme-linked immunosorbent assay using synthetic glycoconjugate antigen. *Int J Leprosy* 1988; 56: 243-254.
- (28) Ilangumaran S.; Shankerunaryan N.; Ramu G.; Muthukkaruppan V. Antibody response to recombinant 65-Kda, 70 Kda y 18 Kda mycobacterial antigens in leprosy patients and healthy contacts in a leprosy patients population. *Int J Leprosy* 1994; 62 (2): 245-255.
- (29) Fiallo P.; Cardo P.; Nunzi E. Higher specificity in the serodiagnosis of leprosy by combined titration of antiphenolic glycolipid 1 and antiphospholipid antibodies. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61(3):464-466.
- (30) SoeBono H.; Katser P.R. Seroepidemiological study of leprosy in high and low endemic Indonesian Villagae. *Int J Leprosy* 1991; 59: 416-425.
- (31) Fiwe, P.E. Reflections on the elimination of leprosy. *Intl J Leprosy* 1992; 60:71-80.
- (32) Douglas J.T.; Steven L.M.; Hirsh D.S.; Fujiwara T, Nelson KE, Madirang M, Cellona RV. Evaluation of four semi-synthetic *Mycobacterium leprae* antigens with sera healthy populations in endemic and non-endemic areas. *Leprosy Rev* 1992; 63(3): 199-210.
- (33) Kampirapap K.; Singtham N. Anti PGL-1 antibody levels in Thai leprosy patients. *South Asia J Trop Med Public Health* 1996; 27(4): 728-733.
- (34) Ramaprasad P.; Fernando A.; Madhale S.; Rao J.R.; Edward V.K.; Samson P.D.; Klatser P.R.; De Wit M.Y.; Smith W.; Cree TA. Transmission and protection in leprosy indications of the role of mucosal immunity. *Leprosy Rev* 1997; 68 (4): 301-315.
- (35) Chanteau S.; Glaziou P.; Plichart C.; Luquaud P.; Plichart R.; Faucher J.F.; Cartel J.L. Low predictive value of PGL-I serology for the early diagnosis of leprosy in family contacts: results of a 10-year prospective field study in French Polynesia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993 Dec;61(4):533-41.