

Universidad de Ciencias Médicas de la Habana
Facultad de Tecnología de la Salud
Licenciatura en Bioanálisis Clínico

“Mycobacterium leprae”

Autores:

Arnelis Batista Guerra

Taily Cáceres García

BAC 42

La Habana, diciembre, 2020

Resumen

El *Mycobacterium leprae*, la cual produce una enfermedad granulomatosa multisistémica crónica que recibe el nombre de Lepra, que afecta hígado, nódulos linfoides, adrenales, médula ósea, testículos, aunque también presenta manifestaciones en la piel en forma de nódulos u otras manifestaciones. Existen diferentes condiciones histológicas y clínicas que presenta la enfermedad causada por dicha bacteria donde podemos citar la lepra precoz o indeterminada, la tuberculoide, la lepromatosa y la intermedia así como se logra detectar en los pacientes debido a los estudios clínicos que se les realizan teniendo en cuenta diversas técnicas como lo son ELISA, Anticuerpos fluorescentes antilepra (FLAabs) la cual es sensible en las formas tempranas de la enfermedad y también la aplicación de las técnicas PCR que son mucho más rápidas. Es importante la prevención de al igual que una serie de medidas que deben cumplir aquellas personas que en algún momento determinado entren en contacto con algún paciente lepromatoso. Se consultaron alrededor de 12 bibliografías, llegando a la conclusión que esta es una enfermedad infecciosa la cual se encuentra difundida por el mundo y causada precisamente por la bacteria que estuvimos tratando llamada *Mycobacterium leprae*.

Palabras Claves: Lepra, *Mycobacterium leprae*, enfermedad, infecciosa.

Abstract

Mycobacterium leprae it presents a chronic multisystemic granulomatous disease that receives the name of leprosy, that affects the liver, adrenal lymphoid nodules, bone marrow, testes, although there are also manifestations on the skin in the form of nodules and other manifestations, there are different histological and clinical conditions caused by said bacteria. We can mention early or intermediate leprosy, tuberculoid or the lepromatous and intermediate as well as it is possible to present in patients due to the clinical studies that are carried out taking into account various techniques such as ELISA fluorescent antibodies and interferon gamma to which it is sensitive in the early form of the disease and also the application of PCR techniques which are much faster. The prevention of this disease is important as well as series of measures that must be fulfilled by those people who at some point come in to contact with a lepromatous patient, around 12 bibliographies were consulted, concluding that this is an infectious disease which it is spread throughout the World and is caused precisely by the bacterium we were treating called Mycobacterium leprae.

Introducción

Desde los papiros egipcios, escritos 4000 años antes de Cristo, se ha referido la lepra como una enfermedad que se manifiesta con nódulos en la piel y auto-amputación, a consecuencia de la pérdida sensorial neuropática. Por el aumento de volumen y rugosidad de la piel, los griegos la relacionaron con elefantiasis, mientras los árabes la denominaron “juzam” que significa edema o hinchazón. Por afectar a integrantes de la misma familia, desde esa época se consideró una enfermedad hereditaria, y quienes la padecían eran apartados de la sociedad. Gerhard Armauer Hansen en 1874, en su primera publicación científica producto de un trabajo de observación detallado, describió la patología de los nódulos linfoides y de la piel y estableció la etiología de la infección. Desde entonces ha sido llamada la enfermedad de Hansen. Posteriormente Albert Neisser observó las características tintoriales del *Mycobacterium leprae*. A pesar de ser curable, esta enfermedad causa severas malformaciones y/o amputaciones, y quienes la padecen soportan un estigma que conlleva a la marginación social, razón por la cual quienes la padecen prefieren ocultarla, enmascarándola y encubriéndola, hasta llegar al aislamiento. Esta situación genera desconfianza, depresión, hostilidad y ansiedad, entre otros comportamientos.

Dado el incremento de la enfermedad en los últimos años en muchos países del mundo y teniendo en cuenta las consecuencias negativas que conlleva para el ser humano, el presente trabajo describe aspectos de tipo biológico, inmunológico, clínico, y de diagnóstico sobre el *Mycobacterium leprae* describiendo sus condiciones patológicas y sus características clínicas.

Desarrollo

Morfología del *Mycobacterium leprae*.

Esta bacteria es un bacilo acidorresistente, de $0,25 \times 7 \mu\text{m}$, en forma de bastoncillo, y se multiplica muy lentamente, con un tiempo de generación de 12 a 14 días. La pared celular es compleja, está constituida por una capa interna densa de peptidoglicanos (PG) que compone la envoltura celular y mantiene la forma y el tamaño del bacilo. La pared difiere de las otras micobacterias, ya que la D-alanina es reemplazada por el aminoácido glicina con una membrana plasmática rígida, moderadamente densa, lo que la hace altamente patógena y le permite sobrevivir intracelularmente.

El *M. leprae* no crece en medios de cultivo artificiales, posiblemente por los efectos combinados de la reducción y/o mutación de genes que regulan la detoxificación, la reparación del DNA y la alteración del transporte de metabolitos. Los pseudogenes han sido mantenidos en cultivos axénicos por pocas semanas, donde permanecen metabólicamente activos. Esto ha llevado a establecer modelos experimentales de crecimiento del microorganismo usando animales como el armadillo y los ratones knockout, lográndose su crecimiento en patas de ratón entre los 11-13 días post inoculación. Este procedimiento fue estandarizado a temperaturas óptimas de crecimiento entre $27-30^{\circ}\text{C}$, y dado a conocer por primera vez por Sheperd en 1960, y luego por otros investigadores.

Características clínicas del *M. leprae*.

A diferencia de otras enfermedades infecciosas, para las que se ha establecido el modo de transmisión, este aspecto sigue siendo controvertido en la lepra. Es de notar que en pacientes con lepra-lepromatosa la mayor diseminación del bacilo al ambiente se realiza a través de la descarga nasal, el estornudo y la tos. Esto lo demostraron Roess y colaboradores, en 1977, quienes plantean que la principal ruta de infección es la vía aérea, particularmente el tracto respiratorio superior. Visschedijk J. y su equipo demostraron, en 2000, que la infección puede ser causada por la entrada y salida del *M. leprae* a través del sistema respiratorio, en especial por la nariz, y que la diseminación a través de la piel es menos importante. Esta explicación fue confirmada recientemente por otros investigadores, utilizando técnicas moleculares en pacientes multibacilares no tratados. Otros estudios sugieren que el *M. leprae* ingresa,

probablemente, por las fosas nasales, y luego se extiende a la piel y a los nervios por medio de la circulación. No obstante, existen controversias en torno a si la infección entra por el sistema respiratorio o lo hace a través de otras vías. Argaw y colaboradores demostraron que la infección se puede transmitir por contaminación ambiental o por un vector a partir de pacientes infectados. Naafs propone que la piel puede ser el área del cuerpo más importante para la entrada del *M. leprae*, lo cual ha sido también sugerido por otros científicos.

El sistema de invasión y desplazamiento de este agente en el organismo también es motivo de discusión. En 1964, V. R. Khanolkar planteó que se efectúa hacia los nervios, de manera semejante en la que los peces se desplazan corriente arriba.⁴¹ La bacteria no tiene actividad locomotora y su movimiento es el producto de diferentes mecanismos. Estudios realizados en armadillos demostraron que, inicialmente, la infección ocurre como una agregación de la bacteria en los vasos sanguíneos y linfáticos epineurales, para luego entrar al compartimiento endoneural. A pesar del gran número de investigaciones realizadas, no se ha llegado a un consenso respecto de la forma de transmisión e invasión del microorganismo. No obstante, estos estudios han posibilitado avances significativos en otros campos, especialmente los clínicos. La infección tiene un periodo de incubación de dos a cuatro años, o más. Es una enfermedad granulomatosa multisistémica crónica, que afecta hígado, nódulos linfoides, adrenales, médula ósea, testículos; causa disfunción sexual y atrofia, debido a un exudado inflamatorio agudo y al granuloma leproso. En los órganos sexuales femeninos se han reportado hallazgos de células infectadas en el endometrio, en trompas de Falopio, y en capilares de la mucosa vaginal, pero no se ha demostrado que pueda causar esterilidad.

Las manifestaciones clínicas en la piel pueden aparecer en forma de maculas, pápulas, nódulos, placas o infiltraciones, afectando especialmente macrófagos. La hipopigmentación o eritema de la piel con déficit sensorial es uno de los signos clínicos más importantes en el diagnóstico. Se observan particularmente en la palma de la mano, o bien en la planta del pie, y los origina una invasión de la bacteria en las fibras nerviosas, entre 20%-30%. El daño en el sistema nervioso es una característica de la infección causada por el *M. leprae* que, a pesar de no tener la habilidad locomotora,

puede moverse en el endotelio a través del tejido conectivo y alcanzar las células de Schwann (CS), las cuales se derivan del desarrollo embrionario desde la cresta neural y después del nacimiento pueden encontrarse mielinizadas, o no.

El *M. leprae* tiene múltiples moléculas de unión a la región LN α 2G de la laminina tipo 2. Su interacción con las CS en esta zona parece ser la primera fuente de infección y la responsable de la diseminación bacteriana dentro de la circulación sanguínea, el sistema nervioso periférico y otros órganos del cuerpo. Lo anterior le permite alargar su supervivencia y, eventualmente, causar una respuesta irreversible mediada por el sistema inmune para producir daño en el tejido periférico y en el nervio, aspecto relacionado con la deformidad en las personas que padecen la enfermedad.

Esta enfermedad presenta un amplio espectro de manifestaciones histológicas y clínicas dada la gran variabilidad de la respuesta inmunitaria frente a la infección por *M. leprae*. Distinguiremos las siguientes:

Lepra precoz o indeterminada

Las lesiones de esta forma de lepra se limitan a la piel y se diagnostican durante la exploración física de los contactos de pacientes con lepra conocida. Es frecuente la existencia de lesiones maculosas o placas hipo o hiperpigmentadas, así como la existencia de zonas cutáneas de anestesia o parestesia. Estas lesiones pueden desaparecer espontáneamente al cabo de uno o 2 años, aunque siempre debe recomendarse un tratamiento específico.

Lepra tuberculoide

La lesión inicial de este tipo de lepra suele ser una mácula hiperpigmentada muy bien delimitada e hipoestésica. Más adelante, esta lesión aumenta de tamaño por expansión periférica y sus bordes adquieren un aspecto elevado y circinado o con circunvoluciones. A su vez, la zona central presenta atrofia y depresión. Las lesiones son anestésicas y presentan pérdida de los órganos cutáneos normales, como glándulas sudoríparas y folículos pilosos. La afección nerviosa se produce en la fase inicial, y los nervios superficiales que atraviesan las lesiones presentan un aumento de tamaño; los nervios periféricos de mayor calibre, como el cubital, peroneo y los más próximos a la lesión, pueden ser palpables y visibles. El paciente puede presentar dolor neurítico importante. La afección nerviosa puede causar atrofia muscular,

especialmente en los músculos de las manos y pies, y produce con frecuencia contracturas. Los traumatismos en estas zonas, especialmente las quemaduras, pueden dar lugar a infecciones secundarias y úlceras e incluso pérdida de falanges. Histológicamente las lesiones observadas consisten en granulomas no calcificantes con linfocitos, células epitelioides y células gigantes en algunos casos. Los bacilos están ausentes o es muy difícil demostrar su presencia.

Lepra lepromatosa

En esta forma las lesiones cutáneas son extensas y simétricas. Suele tratarse de máculas, nódulos, placas o pápulas. Los bordes están mal definidos y la parte central de las lesiones está elevada e indurada y es convexa en lugar de cóncava, como en los casos de lepra tuberculoide. Las localizaciones más frecuentes son la cara (mejillas, nariz, cejas), pabellones auriculares, muñecas, codos, nalgas y rodillas. Es frecuente la pérdida de las partes laterales de las cejas y, en estadios avanzados, la piel de la cara y de la frente presentan engrosamiento y arrugamiento (facies leonina), mientras que los lóbulos de los pabellones auriculares aumentan de tamaño y muestran un aspecto de péndulo. Los síntomas más frecuentes que presentan los pacientes son congestión nasal, epistaxis y dificultad respiratoria y, en ocasiones, laringitis y ronquera. La perforación del tabique y la deformidad nasal causan la denominada nariz en silla de montar. La afección de la porción anterior del ojo puede dar lugar a queratitis e iridociclitis. También pueden aparecer adenopatías inguinales y axilares indoloras. Es frecuente la ginecomastia y, en los hombres, la afección con cicatrización del parénquima testicular causa esterilidad. En esta forma la afección de los troncos nerviosos importantes es menos llamativa que en la forma tuberculoide. Histológicamente las lesiones se caracterizan por la existencia de reacción granulomatosa difusa con presencia de macrófagos, células espumosas (de Virchow o células de la lepra) y abundantes masas intracelulares de bacilos que adoptan una morfología esférica (globos). En estos casos no se observan células gigantes.

Lepra intermedia o limítrofe.

Esta forma de lepra se encuentra entre la lepra tuberculoide y la lepra lepromatosa, por ello se conoce también como lepra dimórfica. En este caso, las lesiones aumentan en número y en heterogeneidad, y su tamaño disminuye a medida que se aproxima a la

forma lepromatosa. La afección de los troncos nerviosos periféricos múltiples es más frecuente que en la forma tuberculoide. La mayor variabilidad en el aspecto de las lesiones cutáneas es característico de la lepra limítrofe. En estos pacientes pueden coexistir pápulas, placas y lesiones de tipo macular, y la anestesia no es tan importante como en los casos de lepra tuberculoide. Los lóbulos de los pabellones auriculares pueden estar ligeramente engrosados, pero las cejas y la región nasal están conservadas. Las lesiones cutáneas son más numerosas en la forma lepromatosa limítrofe, pero su distribución carece de la simetría bilateral típica de la forma lepromatosa. Las lesiones anatomopatológicas de esta forma de lepra se caracterizan por la presencia de granulomas con predominio de células epiteloideas en la forma tuberculoide limítrofe hasta un predominio de macrófagos a medida que se aproxima a la forma lepromatosa. El número de linfocitos es variable, y en los granulomas cutáneos abundan los bacilos. Por ello, esta forma y la forma lepromatosa se conocen como lepra multibacilar, y la forma intermedia tuberculoide y tuberculoide limítrofe se denomina lepra paucibacilar. Las formas limítrofes de la lepra son inestables y pueden evolucionar hacia la forma lepromatosa en los pacientes no tratados o hacia la forma tuberculoide en los pacientes que reciben tratamiento. El desplazamiento desde una de las formas hasta otra es extremadamente infrecuente. A veces, aunque es muy raro, puede existir afección nerviosa, en ausencia de lesiones cutáneas; a esta forma se la denomina lepra nerviosa pura.

Diagnóstico

La lepra se puede diagnosticar teniendo en cuenta una variedad de síntomas clínicos. Entre ellos destacan la presencia de lesiones en piel y alteraciones nerviosas. Éstas pueden generar uctuaciones espontáneas, conocidas como reacciones leprosas, o estar asociadas a otras enfermedades. Las pruebas inmunológicas son muy limitadas, presentan mayor sensibilidad cuando los pacientes son MB, y para todas las formas de lepra se requieren pruebas antigénicas que determinen tanto los anticuerpos como la cuantificación de la respuesta inmune celular. A pesar de contar con varios métodos de diagnóstico, no existe un examen confirmatorio. A lo anterior se suma la poca cantidad de clínicos expertos en la identificación de la enfermedad, cuyos síntomas pueden ser confusos. Entre las pruebas inmunológicas para el diagnóstico del M.

Lepae se encuentra la detección de anticuerpos anti-PGL-I, donde se presentan grandes cantidades de IgM en respuesta a este antígeno en los pacientes con LL y reacción tipo I.106 Con la determinación de este anticuerpo se contribuye a la disminución del daño causado en el nervio. Es de notar que en la LT la concentración de IgM es baja. Para la determinación de esta inmunoglobulina existen diferentes técnicas.

- **ELISA:** su sensibilidad y especificidad es baja, debido a que se pueden presentar uniones no específicas a otras proteínas, o encontrar biomoléculas en la muestra.
- **Inmunocromatografía ML Dipstick®:** compuesta de antígenos PGL-I en la fase sólida de nitrocelulosa adheridas a un soporte plástico. No requiere refrigeración ni equipos especializados. Es una técnica sencilla, de gran utilidad cuando se requiere realizar estudios epidemiológicos, pues se pueden evaluar muchos antígenos en un mismo ensayo. Sin embargo, no se encuentra disponible comercialmente
- **Inmunocromatografía lateral:** Se usa IgM marcada con oro coloidal. Entre las ventajas de esta prueba está que requiere muy poca cantidad de muestra (sangre total o suero), y el resultado se obtiene en 5-10 minutos.
- **Hemoaglutinación pasiva:** sirve para determinar la reacción tipo I o II durante el tratamiento. No es muy eficiente, porque se pueden encontrar resultados similares entre la población sana.
- **Anticuerpos fluorescentes antilepra (FLAabs):** La cual es sensible en las formas tempranas de la enfermedad.

Aunque las pruebas serológicas no son de diagnóstico ni son suficientemente específicas, se pueden usar si están asociadas a la clínica del paciente. También pueden contribuir al seguimiento del tratamiento, o bien emplearse para identificar contactos y transmisión en la comunidad. Se han utilizado proteínas recombinantes para valorar la respuesta inmune celular y humoral teniendo en cuenta la homología con otras Mycobacterias que potencialmente infectan a humanos. Dentro de éstas se encuentran las proteínas ML0405, ML2055 y ML2331, reconocidas específicamente en pacientes que padecen de lepra y sus contactos. Otra manera de valorar la respuesta inmune celular del paciente mediante la prueba intradérmica de Mitsuda, que no se usa

para el diagnóstico de la enfermedad, sino para clasificar las diversas formas de la lepra. Consiste en una inyección intradérmica de 0.1 mL de lepronina (4x10⁶ bacilos/mL).

La reacción positiva se manifiesta después de la primera semana post-inyección, pero su lectura se realiza de 21 a 28 días después. Ésta es positiva en 80% de la población mayor de 19 años en áreas endémicas y, para ayudar al diagnóstico, se requiere realizar biopsia de piel o del nervio afectado. El diagnóstico histopatológico es obligatorio para el pronóstico de la enfermedad y de esta manera favorecer el tratamiento. Las formas PB no son fácilmente detectadas; mientras que en las MB, como LL y BL, se observan infiltrados en la dermis, hipodermis y órganos internos tales como células de Virchow, que son macrófagos con muchos bacilos y gotas de lípidos en su citoplasma con apariencia de espuma cuando son coloreados con hematoxilina-eosina. Las coloraciones de Sudan III y Scarlet R tiñen la grasa que se encuentra en las células de Virchow, mostrando una banda de aspecto normal llamada banda Uann, zona Grenz o “retención de la pared”, que separa la epidermis de los infiltrados compuestos de linfocitos y plasmocitos; los nervios cutáneos muestran laminación de la perineurina, produciendo una apariencia de rodajas de cebolla. En las secreciones nasales y cutáneas el hallazgo del bacilo aislado en forma de globia puede ser detectado con coloración de Ziehl Neelsen o coloración de Wade, positiva en 100% de pacientes con LL, en 75% con BL, y rara vez en pacientes con LT. Otra forma de evaluación clínica son las pruebas sensibilidad táctil, térmica y al dolor; y también las pruebas como histamina y pilocarpina relacionadas con la función del nervio periférico. Realizar el diagnóstico a través de los métodos histopatológicos e inmunológicos en la identificación del bacilo ácido alcohol resistente en los estadios tempranos de la enfermedad resulta difícil. Las técnicas de PCR son mucho más rápidas; detectan y cuantifican pequeñas cantidades de bacilos en especímenes como sangre, piel, tejido nervioso, mucosa nasal, entre otros, tanto en los pacientes como en sus contactos, resultando esta técnica de gran importancia para el diagnóstico de la infección. Sin embargo, con esta metodología hay que tener en cuenta el número de bases y la región que se desea amplificar para poder ofrecer un diagnóstico que pueda tener

grandes implicaciones en la epidemiología y el control de la enfermedad, así como en el impacto ético y social.

Prevención

Es muy importante la detección precoz de la enfermedad, debido a que la capacidad infectante se puede suprimir rápidamente con la quimioterapia. Se recomienda el lavado de manos a todas las personas que entren en contacto con pacientes lepromatosos y la desinfección de las secreciones nasales, pañuelos y otros fomites hasta que se haya establecido el tratamiento. Los allegados deben ser examinados de inicio y, posteriormente, a intervalos anuales durante un mínimo de 5 años, en particular los contactos de pacientes con enfermedad multibacilar. Los contactos domiciliarios de pacientes con lepra lepromatosa o dimorfa menores de 25 años deben recibir dapsona profiláctica durante 3 años, a las mismas dosis que se utilizan para el tratamiento. Hay que consultar las normativas sobre la lepra establecidas por la dirección de salud pública de cada país, ya que pueden mostrar variaciones. En la actualidad, no existe una vacuna efectiva, aunque la vacuna con BCG parece que protege más de la lepra que de la tuberculosis. Posiblemente la clonación de los genes de los principales antígenos de *M. leprae* posibilita la elaboración de una vacuna eficaz en un futuro próximo

Conclusiones

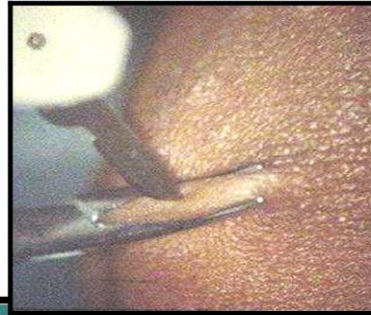
- La Lepra es una enfermedad infecciosa difundida por todo el mundo, causada por una bacteria con forma de bastón, el *Mycobacterium leprae*, un bacilo acidorresistente, identificado en el año 1873. Este germen no ha podido cultivarse en medios artificiales ni tisulares, pero puede ser propagado por algunos animales como el armadillo, el chimpancé y el ratón, lo que ha facilitado estudios inmunológicos, genéticos y de tratamiento.
- Esta enfermedad presenta un amplio espectro de manifestaciones histológicas y clínicas dadas la gran variabilidad de la respuesta inmunitaria frente a la infección por *M. leprae*. Las manifestaciones clínicas en la piel pueden aparecer en forma de maculas, pápulas, nódulos, placas o infiltraciones, afectando especialmente macrófagos. La hipopigmentación o eritema de la piel con déficit sensorial es uno de los signos clínicos más importantes en el diagnóstico. Además puede causar diferentes afecciones en el sistema nervioso. El período de incubación de la enfermedad es, en promedio, de cinco años. Los síntomas pueden tardar hasta veinte años en aparecer.
- La demostración de la existencia de los bacilos acidorresistentes en los frotis de la piel sugieren la presencia de la enfermedad. La biopsia cutánea es otra de las posibilidades diagnósticas para la identificación de los bacilos (fig. 3), así como de la afección histológica de los nervios periféricos. Recientemente también se han aplicado para el diagnóstico la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y ELISA.

Bibliografía

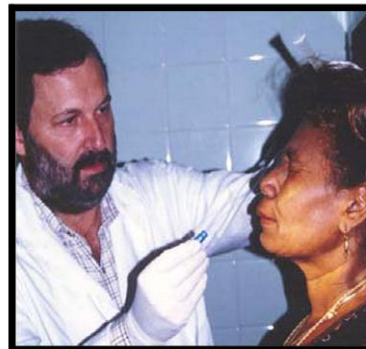
1. Fleta J, Bueno M. Enfermedades importadas. Bol Pediatr Arag Rioj Sor 1999; 29: 56-57.
2. Brubaker ML, Meyers WM, Bourland J. Leprosy in children one year of age and under. Int J Lepr 1985; 53: 517-523.
3. Meyers WM. Leproxy. En: Feigin RD, Cherry JD, editores. Pediatric Infectious Diseases. Vol. I. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1992; 1149-1166.
4. Powel DA. Micobacterias no tuberculosas. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editores. Nelson. Tratado de pediatría. Vol. I. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana, 1997: 10691073.
5. Miller RA. Lepra (Enfermedad de Hansen). En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. I. McGraw-Hill, Madrid: Interamericana, 1998: 1162-1167.
6. Sehgal VN, Srivastava G. Leprosy in children. Int J Dermatol 1987; 26: 557.
7. Sanz B. Lepra. En: Rozman C, editor. Medicina Interna. Vol. II. Madrid: Harcourt-Brace, 1998: 2371-2376.
8. Giménez JM. Lepra. En: Verger G, editor. Enfermedades Infecciosas. Vol. I. Barcelona: Ediciones Doyma, 1988: 218-222.
9. Miller RA. Leprosy and AIDS. Int J Lepr Other Mycobact Disk 1991; 59: 639.
10. Comité de Enfermedades Infecciosas. Academia Americana de Pediatría. Libro Rojo. Barcelona: Medical Trends, 1998; 371373.
11. Cambau E. Multidrug-resistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in Mycobacterium leprae. Lancet 1997; 349: 103-104.
12. Noorden SK. Eliminating leprosy a public health problem; why the optimism is justified. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1995; 63: 559.

Anexos:

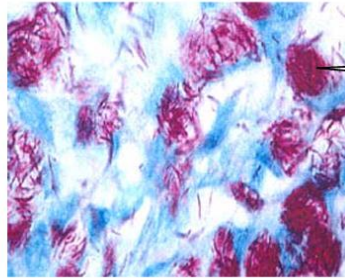
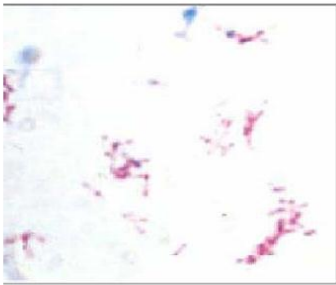
Anexo 1. Pinzado para animizar la zona y corte para obtención de linfa, en aurícula, codo y lesión



Anexo 2. Toma de muestra de mucus nasal



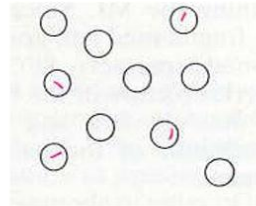
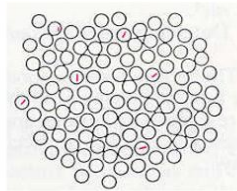
Anexos 3 y 4. Bacilos en la lámina y globis



Globis

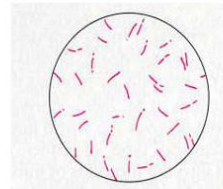
Anexo 5. Índice Bacteriológico

IB=1



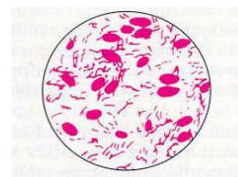
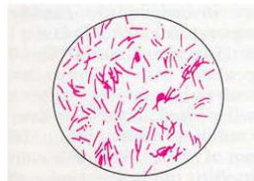
IB=2

IB=3



IB=4

IB=5



IB=6