

Artículo de revisión

NI ERRADICADA, NI OLVIDADA: LEPROSA, UNA ENFERMEDAD TROPICAL ABANDONADA, PERO VIGENTE

NEITHER GONE NOR FORGOTTEN: LEPROSY, A CURRENT NEGLECTED TROPICAL DISEASE

Mónica R.A Pachar-Flores *, Jacqueline Levy °

* Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Santo Tomás, Ciudad de Panamá, Panamá.

° Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Ciudad de Panamá, Panamá.

RESUMEN

La lepra es una enfermedad crónica granulomatosa causada por *M. leprae* y *M. lepromatosis* que afecta la piel y los nervios periféricos. Además del ser humano, infecta también al *Dasypus novemcinctus* (armadillo de nueve bandas) y a otros mamíferos, destacando su potencial zoonótico y su relación antroponótica.

Se trata de una enfermedad tropical desatendida que afecta millones de personas en el mundo y de la que aún existen reportes de casos en Panamá. Su erradicación no ha sido posible a pesar de las campañas internacionales de erradicación. Además, aún existen interrogantes sobre la dinámica de transmisión, así como el rol de los reservorios naturales en la persistencia de esta enfermedad.

Poco se ha avanzado en técnicas y abordaje diagnóstico; el tratamiento consiste en poliquimioterapia con varios antibióticos que actúan a diversos niveles del *Mycobacterium*. Aunque se han logrado avances en los esquemas de tratamiento, la tasa de curación no es del 100% y existen reportes del surgimiento de resistencia antimicrobiana ante componentes de los esquemas.

ABSTRACT

Leprosy is a chronic granulomatous disease caused by *M. leprae* and *M. lepromatosis*, affecting the skin and peripheral nerves. In addition to humans, it infects *Dasypus novemcinctus* (nine-banded armadillo) and other mammals, highlighting its potential zoonotic and anthroponotic relationship.

It is a neglected tropical disease that still affects millions of people worldwide including case reports from Panama. Despite international eradication campaigns, this has not been possible; there are still questions concerning transmission dynamics, as well as the role of natural reservoirs in the persistence of this disease.

Little progress has been made in techniques and diagnostic approach, treatment consists of polychemotherapy with various antibiotics that act at different levels of the *Mycobacterium*. Although progress has been made in treatment regimens, the cure rate is not 100% and there are reports of the emergence of antimicrobial resistance.

Correspondencia:
dra.pachar@hotmail.com
Recibido: 14/06/2020
Aceptado: 05/05/2022

PALABRAS CLAVE:

Lepra, Panamá, Mycobacterium leprae, Poliquimioterapia, Zoonosis.

KEY WORDS:

Leprosy, Panama, Mycobacterium leprae, polychemotherapy, Zoonoses.

La lepra, conocida también como enfermedad de Hansen, por el descubridor del agente etiológico Gerhard Armauer Hansen en 1874, es una enfermedad rodeada de mitos y leyendas con una rica historia sobre la búsqueda del agente etiológico, erradicación, prevención y entendimiento de su patofisiología. Es una enfermedad infectocontagiosa bacteriana, crónica y granulomatosa causada por *Mycobacterium leprae* que afecta principalmente la piel y los nervios periféricos.^[1]

Aunque existe la percepción de que la lepra fue erradicada, las cifras oficiales estiman que por año se presentan más de 200 000 casos nuevos en todo el mundo, afectando aproximadamente 159 países de 6 regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^[2] La mayoría de estos países son de bajos y medianos recursos según el Banco Mundial, por lo que es considerada un serio problema de salud pública vigente asociado a estigma social y pobreza.

Los agentes etiológicos: *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis*

Tanto *M. leprae* como *M. lepromatosis* son las dos especies de micobacterias capaces de ocasionar lepra. *M. lepromatosis* produce un tipo específico de lepra denominada lepra de Lucio y Latapi que también se conoce como lepra lepromatosa difusa. Aunque ambas micobacterias tienen un espectro clínico y fisiopatología similar, los estudios de secuenciación genómica han demostrado que son especies distintas.^[3]

M. leprae, por su parte, es un bacilo gram positivo, obligado intracelular, que es ácido alcohol resistente (BAAR) cuando se tiñe por Ziehl-Neelsen o método superior de Fite, es micro aerófilo, no tiene motilidad y no es formador de esporas. Esta especie no se puede cultivar en medios artificiales, pero sí se puede mantener en cultivos anéxicos en un estado metabólico estable durante algunas semanas.^[4,5]

Morfológicamente, al microscopio de luz, se observa un BAAR con lados paralelos y bordes redondos (ver Figura 1). Aquellos bacilos que poseen una tinción BAAR uniforme y sólida son considerados viables, mientras que aquellos que son BAAR irregulares se consideran muertos o en proceso de degradación.^[4] En las muestras de biopsias se observa la presencia de masas de bacilos, intra y extracelulares, denominadas “globi” o “globias”, que consisten en

cúmulos de bacilos en material capsular y células espumosas.

La pared celular de *M. leprae* es compleja y rica en lípidos, lo que le confiere propiedades características a esta bacteria. Además de peptidoglicano, contiene un lipoarabinomano (LAM), arabinogalactano y ácidos micólicos. De esta pared celular, el lípido dominante PGL-1, por sus siglas en inglés de *phenolic glycolipid-1* o glucolípido fenólico-1 (PGL-1), le confiere al *M. leprae* especificidad inmunológica y facilita su interacción con la laminina de las células de Schwann de los nervios periféricos.^[6]

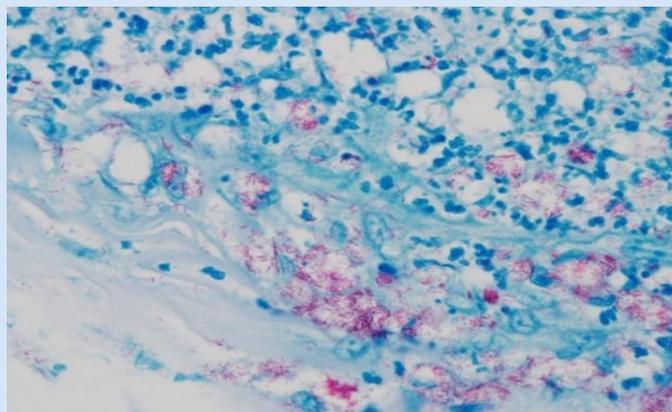


Figura 1. *M. leprae*.

Tinción Fite-Faraco original 400X en la que se observan *M. leprae* dentro de las células espumosas.

Fuente: Foto cortesía de Dr. Carlos Franco-Paredes.

M. leprae invade selectivamente los macrófagos de la piel y las células de Schwann de nervios periféricos. No produce toxinas y la lesión tisular es producto de la respuesta inmune del huésped o por la propia masa de bacilos infectantes.^[7]

Dos índices, que dependen de la observación de *M. leprae* en frotis Ziehl-Neelsen, son útiles al evaluar la carga de infección y la viabilidad de los organismos; dichos índices incluyen, el índice morfológico y el índice bacteriológico. Este último es la expresión de

la extensión de carga bacteriana y se calcula al contar de 6 a 8 frotis bajo el lente de 100x (aceite de inmersión). (Ver Tabla 1)

Tabla 1: Índices para evaluar la carga de infección por *M. leprae*

Índice Bacteriológico (IB)	Índice Morfológico (IM)
1+ 1 BAAR* en cada 100 campos	Se calcula al contar el número de bacilos ácido-alcohol resistentes sólidos (viable).
2+ 1 BAAR* en cada 10 campos	
3+ 1 BAAR* en cada campo	
4+ 10 BAAR* en cada campo	
5+ 100 BAAR* en cada campo	
6+ 1000 BAAR* en cada campo	

*Bacilo Ácido Alcohol Resistente

Fuente: Organización Mundial de la Salud.^[4]

El genoma de *M. leprae* fue secuenciado en el 2001. El material genético se obtuvo a partir de una muestra purificada procedente de lesiones en piel de un paciente con lepra multibacilar de Tamil Nadu, India (Cepa TN); subsecuentemente, fue expandido y purificado a partir del hígado de un armadillo de nueve bandas de donde se obtuvo el ADN para secuenciación.^[8]

Actualmente, se cree que *M. leprae* sufrió una evolución reductiva extensa, con una considerable reducción de su genoma en comparación con otras especies de micobacterias. Este consta de 3.3 mpb y contiene varios pseudo genes no funcionales que ocupan casi la mitad del genoma.^[9]

RESPUESTA DEL HUÉSPED

Luego del contacto con una dosis infectiva de *M. leprae*, usualmente se desarrolla inmunidad. Un menor porcentaje desarrolla enfermedad clínica; sin embargo, no todas las personas expuestas a *M. leprae* van a desarrollar la infección y aquellos que se infectan pueden tener un curso clínico y manifestaciones distintas.

Concomitantemente a los factores genéticos predisponentes, se encuentran el tipo y el grado de reacción inmune al *M. leprae* lo que va a determinar las manifestaciones clínicas.^[10,12]

DINÁMICAS DE TRANSMISIÓN

Como *M. leprae* no ha podido ser cultivado in vitro, la secuencia de eventos que deben ocurrir para una transmisión exitosa no se entiende completamente. Se considera que la transmisión persona-persona es a través de contacto con las lesiones en piel y secreciones nasales en donde la cantidad de BAAR que se pueden encontrar va desde 10 000 a 10 000 000 de microorganismos.^[12,13]

La lepra como zoonosis se ha demostrado por estudios filogenéticos en México, Brasil, Estados Unidos y en la región andina de Colombia, en donde se ha encontrado la misma cepa de *M. leprae* entre armadillos de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*) y pacientes que han estado en contacto directo con el animal o su madriguera.^[14] Otro reservorio novedoso son las ardillas rojas (*Sciurus vulgaris*) en Gran Bretaña; en estas se ha detectado ADN de *M. leprae* y *M. lepromatosis*.^[15,16]

Incubación

El tiempo mínimo reportado ha sido tan corto como una semana y ha sido en reportes de pacientes pediátricos, lo cual es muy inusual; el máximo tiempo de incubación ha sido tan largo como 30 años, observado en veteranos de guerra que fueron expuestos por periodos cortos de tiempo a áreas endémicas. De esta manera, el consenso del tiempo de incubación se ha estimado entre 3 a 10 años.^[12]

Factores de riesgo

Algunas asociaciones reconocidas son el contacto con armadillos (lepra zoonótica) y la procedencia de países latinoamericanos.^[17,18] También se han planteado factores de riesgo sociales como el bajo grado de escolaridad, el hacinamiento, la inadecuada salubridad, la desnutrición y un bajo nivel socioeconómico; condicionados por la desigual distribución de la salud y la enfermedad de la población.^[19]

En áreas endémicas de Brasil se han determinado como factores de riesgo adicionales haber experimentado alguna vez desabastecimiento de comida, exposición a cuerpos de agua abierta, como ríos o lagos, en los últimos 10 años y el bajo recambio de ropa de cama o hamaca. La asociación entre cuerpos de agua y *M. leprae* se debe a que esta última puede persistir y proliferar en plantas de agua como *Sphagnum spp.* Por otra parte, tener la cicatriz de vacunación contra la tuberculosis BCG (Bacillus Calmette-Guerin) constituye un factor protector. [19, 20]

SITUACIÓN ACTUAL DE LA LEPRO

Anualmente, se detectan 200 000 casos de lepra en el mundo y el 80% de los mismos ocurre en tres países: Brasil, India e Indonesia. Del total de reportes, el 61% son de lepra multibacilar; el 36% de todos los casos son mujeres; y, a pesar de existir tratamiento estandarizado, se notifican 1 312 recaídas, aproximadamente en 46 países (ver Figura 2). [2]

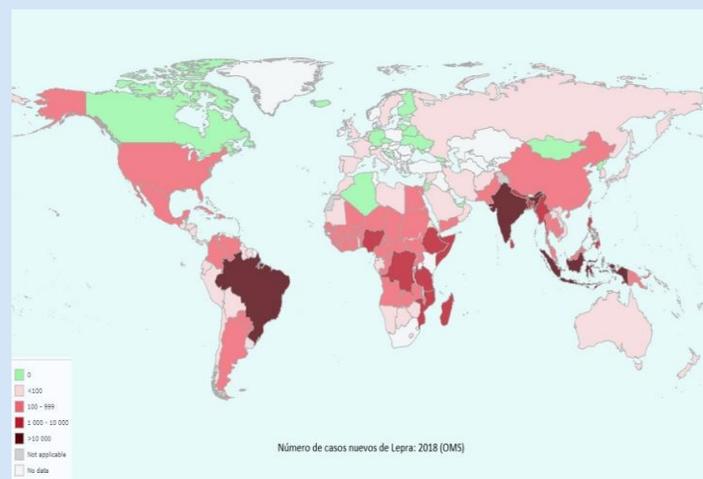


Figura 2. Mapa del mundo con la incidencia de lepra para 2018.

Fuente: Organización Mundial de la Salud. [4]

Las cifras oficiales reportan que la lepra ha sido eliminada como problema de salud pública en 23 países de las Américas, dado que en estas naciones hay menos de 1 caso por cada 10 000 habitantes

registrados para tratamiento con una prevalencia de 0.2/10 000 habitantes en el 2018; no obstante, estas cifras pudieran estar sesgadas ya que el número de pacientes registrados para tratamiento no refleja la verdadera carga de enfermedad. Esto ha ocasionado un aparente rápido descenso en poco tiempo de casos nuevos, lo que ha generado dudas sobre la calidad y sobre cuán completa es la información recolectada y publicada por la OMS en los últimos 10 años. [20,21]

La caída súbita en la transmisión (disminución de la incidencia mundial) impresiona biológicamente y no se corresponde con la incubación variable y prolongada de la lepra. Expertos plantean que puede que se trate de una reducción en la intensidad y cobertura de las actividades relacionadas con la detección de casos, de la conciencia comunitaria y del entrenamiento en el diagnóstico y tratamiento de la lepra. [20,21]

Lepra en Panamá

Los primeros registros que se tienen de los casos de lepra en el territorio panameño son de la Zona del Canal durante la década de 1940, cuando se detectó una serie de casos de lepra ocular en un hospital dentro del área. En dicho estudio, se estimaba un subregistro de los casos en el interior del país; además, probablemente, la enfermedad habría sido introducida durante el periodo de la conquista española aproximadamente alrededor del año 1500 y luego expandida por el negocio de esclavos desde Portobelo. [22]

Posterior a la firma de los Tratados Torrijos Carter el leproso, Hospital Palo Seco, pasó a administración panameña. Se consigna que en 1979 se recibieron 135 pacientes en esta institución. Desde entonces, se ha constatado que las regiones con mayor prevalencia de lepra son: Herrera, Darién, la región Metropolitana y Los Santos. [21] Según cifras oficiales,

de la Organización Mundial de la Salud, en Panamá se reportan aproximadamente 2 a 3 pacientes en tratamiento por lepra al año, desde el 2018.^[23] (Ver Figura 3)

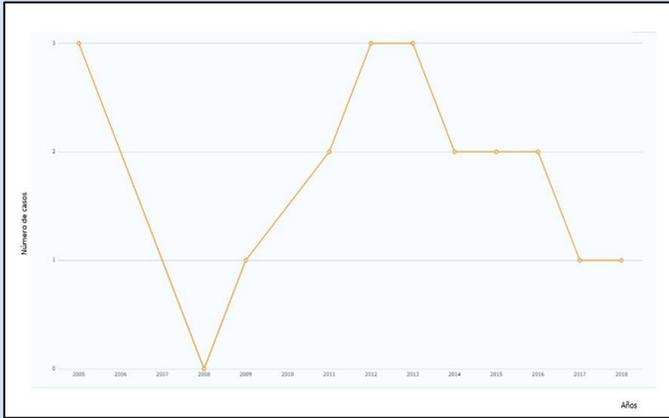


Figura 3. Prevalencia de casos de lepra en la República de Panamá hasta 2018.

Fuente: Ministerio de Salud de Panamá.^[21]

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA LEPPRA

La lepra es una enfermedad proteana que puede presentarse dentro de un amplio espectro de formas clínicas que se reflejan en diferentes clasificaciones según severidad y predominio de compromiso sistémico. En términos generales, las características clínicas se dividen en dos grupos: cutáneas y neurológicas.^[24] (Ver Tabla 2)

Clasificación de la lepra

Existen dos formas de clasificar la lepra, una es basada en indicadores bacilares y la otra es según el resultado de la integración de características clínicas, inmunológicas, bacteriológicas e histopatológicas conocida como clasificación de Ridley-Jopling (Ver Tabla 3).

Clasificación basada en indicadores bacterianos utilizada por la Organización Mundial de la Salud y

por el Programa de Erradicación de Lepra en Panamá:

- *Lepra paucibacilar:* no hay presencia de micobacterias en las muestras de piel ni en el lóbulo de la oreja. Pueden tener desde 1 a 5 lesiones en piel y un nervio dañado con pérdida sensorial.
- *Lepra multibacilar:* hay presencia de micobacterias en los extendidos. Se observan más de 5 lesiones en piel y debe tener más de un nervio afectado y pérdida sensorial.^[25]

Existen otras formas de lepra que no entran en las clasificaciones previamente descritas, estas son:^[12,26]

- *Lepra neural pura:* es paucibacilar y solo tiene manifestaciones neurológicas sin lesiones en piel; es más común en India. El nervio más afectado es el cubital.
- *Lepra histioide:* variante rara con hallazgo histopatológico de arreglos densos de histiocitos que contienen *M. leprae* arreglado en un patrón estoriforme.
- *Lepra difusa de Lucio y Latapí:* se caracteriza por infiltración cutánea difusa, sin nódulos ni atrofia de acuerdo con el estadio de infiltración. Se asocia con disestesia, anhidrosis, alopecia, rinitis destructiva y telangiectasias; además, existe una variante de una reacción especial de lepra denominada fenómeno de Lucio o eritema necrotizante, la cual se manifiesta como máculas con disestesia que evolucionan a púrpuras que se necrosan. Los estudios de histopatología demuestran que es una enfermedad vascular secundaria a la invasión de *M. lepromatosis* en el endotelio vascular.^[26]

Tabla 2: Manifestaciones clínicas de lepra

Manifestaciones cutáneas	Manifestaciones neurológicas	Manifestaciones misceláneas
Máculas	Neuropatía periférica	Oculares • Uveítis, queratitis
Pápulas	-Pérdida de la sensibilidad (orden de pérdida: 1°temperatura, 2° dolor y 3° tacto) sobre las áreas de la piel afectadas (sobre todo manos y pies). -Engrosamiento de los nervios con o sin neuritis: ulnar, tibial posterior, peroneo común, radial y los nervios superficiales del cuello y faciales. Consecuencias de la neuropatía progresiva.	Nariz • Rinitis, epistaxis, colapso de las narinas
Nódulos (Lepromas)		Laringe • Fibrosis laríngea (disfonía)
Placas	Atrofia y parálisis muscular • Mano de simio en pacientes con compromiso n. cubital y n. mediano que ocasiona atrofia ten e hipotenar. • Lagofthalmos en compromiso de n. ciliar.	Cavidad oral • Úlceras, perforación de paladar blando, periodontitis Huesos y articulaciones • Artritis y osteomielitis de huesos acrales que pueden llevar a autoamputación
Color de las lesiones: rojizas, cobre o hipopigmentadas con bordes bien demarcados y con poca definición. Las lesiones pigmentadas no se blanquean al aplicar presión.		Genitourinario • Orquitis, epididimitis (causa infertilidad)
Hipoestesia en lesiones hipopigmentadas (en lepra tuberculoides). Las lesiones de lepra lepromatosa pueden mantener la sensibilidad.		Linfadenopatía

Fuentes: Adaptado de Ryan et al. [1], Sandord et al. [7], Marne et al. [12] y Van Hoang et al. [24]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de lepra es clínico y se basa en los hallazgos de: lesiones hipopigmentadas/rojizas con posible pérdida sensorial, engrosamiento de nervios periféricos y presencia de BAAR en piel/biopsias.

La toma de muestras en piel es por dos métodos, uno es el raspado de fluido dérmico o linfa y el otro es biopsia de las lesiones. Las tinciones utilizadas son las de Ziehl Neelsen y Fite-Faraco para identificar los BAAR y calcular los índices bacterianos y la tinción de hematoxilina y eosina (en biopsia) para evaluar extensión del infiltrado y compromiso nervioso. [27]

Se han desarrollado biomarcadores de infección, progresión de enfermedad y de respuesta al

tratamiento, como PGL-1, que sirven para confirmar diagnóstico, monitorizar eficacia de tratamiento, infección subclínica e identificar individuos infectados durante investigación de contactos caseros.[27,28] Otras pruebas serológicas de detección de antígeno que están siendo estudiadas son: NDO-BSA (natural disaccharide octyl-bovine serum albumin), LID-1 ml0405 y ml2331 (Leprosy IDRI diagnostic protein) y el conjugado NDO-LID. [29-30]

Existen pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) para la detección de *M. leprae* y *M. lepromatosis* en tejido en estudio, como apoyo diagnóstico y para estudios epidemiológicos de contactos. [2,32,33]

Tabla 3: Hallazgos de los tipos de lepra según clasificación de Ridley-Jopling

Tipo de Lepra	Manifestaciones en piel	Manifestaciones neurológicas	Comentarios
Indeterminada (I)	Máculas hipopigmentadas rojizas con bordes pobremente definidos en rostro, tronco, superficies extensoras de las extremidades.	No	Forma más temprana. Puede sanar espontáneamente o progresar.
Tuberculoide (TT)	Hipopigmentadas, máculas bronce-rojizas y placas con borde definido; pueden ser atróficas, secas, escamosas, con pérdida de los vellos.	Engrosamiento irregular de nervios periféricos.	Frotis de piel negativo. Lepromina +++ Responden bien al tratamiento. Micobacterias pueden ser detectadas en el frotis de la piel.
Borderline tuberculoide (BT)	Lesiones en piel similares a TT* con placas rojizas, hipopigmentadas con bordes definidos. Pero muestra desarrollo progresivo con mayor infiltración a la piel y la presencia de lesiones satélites.	Pérdida parcial o total de la sensibilidad en las lesiones de piel. Múltiples nervios periféricos afectados asimétricamente con engrosamiento irregular.	Lepromima + Biopsia de piel: granulomas tuberculoideos. Se asocia más a reacciones tipo 1 (reversa). Progresar a BB [†] o LL [‡] con deformidades físicas asociadas.
Borderline- Borderline (BB)	Numerosas lesiones hipopigmentadas, rojizas con formas y tamaños variables. Lesiones satélites distantes. Forma de dona con concavidad central y borde externo irregular con un borde interno bien definido.		Micobacterias en la piel Lepromima – Curso clínico desfavorable Reacciones tipo 1
Borderline lepromatosa (BL)	Múltiples lesiones, máculas, pápulas, nódulos y placas. Distribución asimétrica en todo el cuerpo. Placas anulares con una apariencia dianas invertidas con el centro elevado y bordes aplanados.	Pérdida parcial o total de la sensibilidad en el centro de la lesión. Múltiples nervios afectados. Pérdida de sensibilidad en manos y pies.	Micobacterias en la piel Lepromima – Curso clínico no favorable Reacción tipo 1 (reversa) y eritema nodosum leprosum.
Lepromatosa (LL)	Numerosas lesiones, desde máculas, pápulas, nódulos y placas con color rojizo, infiltración difusa y bordes no diferenciados. Están elevadas en el centro y aplanadas gradualmente en la periferia. Simétricas en todo el cuerpo, con preferencia en el rostro, lóbulos de las orejas, manos y pies. En fases avanzadas los nódulos crecen (lepromas) e infiltran la piel, hay engrosamiento de la piel en pliegues (facies leoninas). Hay pérdida de las cejas y pestañas.	No hay pérdida sensorial en las fases iniciales, incluso hay hiperestesia. Hipoestesias en manos, antebrazos, patrón de guantes y botas. En fases más avanzadas, si se puede observar manifestaciones neurológicas.	Epistaxis, colapso de las narinas, orquitis Micobacterias abundan en la piel Lepromima – Biopsia de piel revela células espumosas (células de lepra) con citoplasmas vacuolados que contienen <i>M. leprae</i> en tinciones de BAAR*.

*Tuberculoide, †Borderline-borderline, ‡Lepromatosa, •Bacilo ácido-alcohol resistente.

Fuentes: Adaptado de Ryan et al. [1], Sandord et al. [7], Marne et al. [12] y Van Hoang et al. [24]

TRATAMIENTO

Históricamente, la lepra fue considerada un castigo divino y que conllevaba un estigma social permanente e incurable. Durante siglos fue tratada con plantas nativas y no fue sino hasta el siglo XX cuando aparecen las primeras intervenciones farmacológicas. [32-34]

El primer avance fue el desarrollo de dapsona en 1940; sin embargo, 20 años después se dieron los primeros reportes de resistencia (gen folP1) y a la vez se descubrieron otros medicamentos (rifampicina y clofazimina) que fueron agregados al esquema, por lo que se les denominó tratamiento multimedicamentoso (TMM) o poliquimioterapia (PQT) que sigue siendo el estándar hasta la actualidad. [35-39]

TRATAMIENTO MULTIMEDICAMENTOSO O POLIQUIMIOTERAPIA (PQT) DE LA OMS

Actualmente, los fármacos de primera línea son la rifampicina, la clofazimina y la dapsona. El tratamiento tiene una duración de 6 meses en los casos paucibacilares (PB) y de 12 meses en los multibacilares (MB). [26,34,38,39] Vienen en paquetes calendarizados de tiras o “blíster” para un mes y en cuatro presentaciones: PB adultos, PB niños, MB adultos y MB niños, con su respectivo calendario de toma diaria (ver Figura 4). En casos de intolerancia a la PQT, está indicado utilizar medicamentos de segunda línea: minociclina, ofloxacino y claritromicina. [40-44]

Es muy importante que el paciente entienda la forma correcta de tomar los tratamientos. En el caso de los niños, se debe educar al padre o encargado (ver Figura 4).

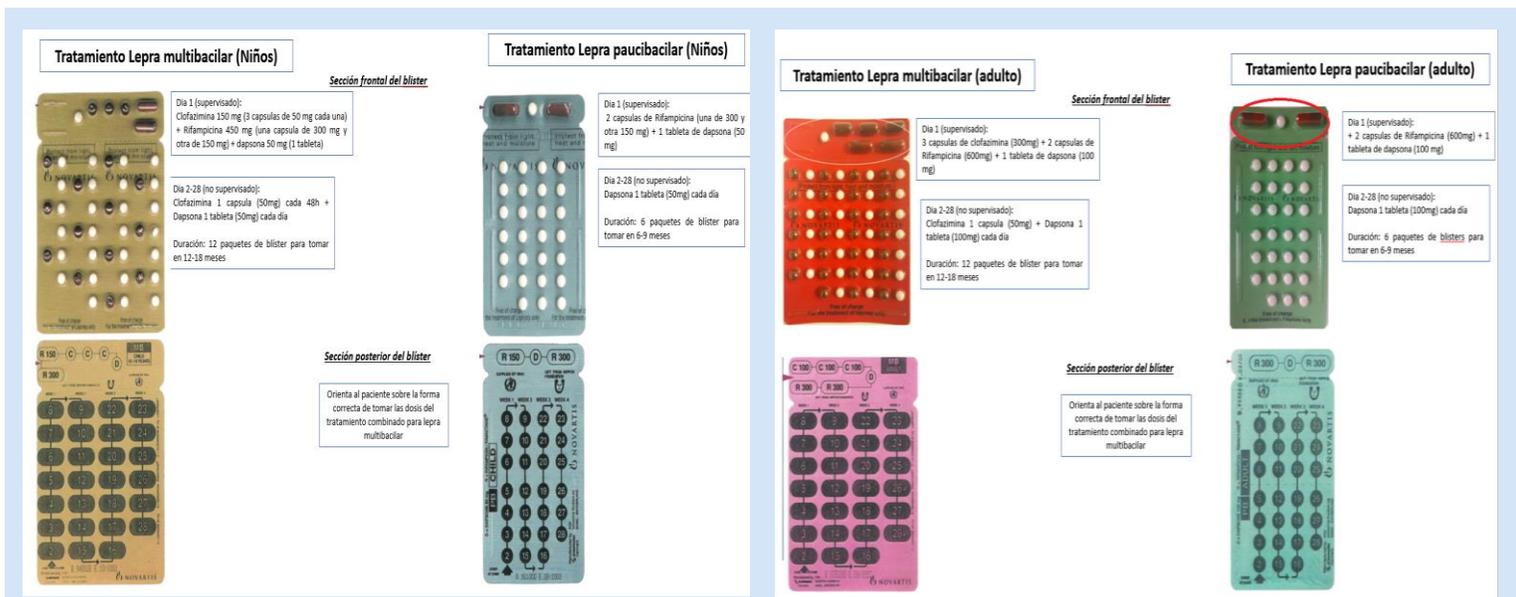


Figura 4. Regímenes de PQT, según la OMS, utilizados en la República de Panamá y su posología.

Paquetes calendarizados de tiras o “blisters” para un mes y en cuatro presentaciones: PB adultos, PB niños, MB adultos y MB niños, con el calendario de toma diaria.

Fuentes: Ministerio de Salud de Panamá [26] y Nunzi et al. [45]

Antes de comenzar la PQT se deben realizar laboratorios de rutina como: hemograma, pruebas de función hepática, prueba de VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y tamizaje para deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Es importante descartar coinfección con *Mycobacterium tuberculosis*.

Tratamiento alternativo en situaciones especiales

El embarazo, la lactancia y la coinfección con VIH no contraindican la PQT; sin embargo, las reacciones de lepra pueden ser más graves en estos pacientes.^[39]

Si el paciente no puede tomar rifampicina, ya sea por efectos adversos, hepatopatía o resistencia de *M. Leprae*, se recomienda usar clofazimina 50 mg cada día sumando dos de las siguientes drogas: moxifloxacina 400 mg/día, minociclina 100 mg/día o claritromicina 500 mg/día por 6 meses; seguido de administración diaria de clofazimina 50 mg + minociclona 100 mg o moxifloxacina 400 mg por 18 meses.^[39,46]

COMPLICACIONES

Reacciones inmunológicas y su tratamiento: Existen dos tipos de reacciones: tipo 1 (reacción reversa) y tipo 2 (eritema nodoso lepromatoso). Su diagnóstico es clínico y llegan a afectar de 30-50% de los pacientes con lepra multibacilar; son particularmente comunes durante los años iniciales del tratamiento, pero pueden ocurrir en ausencia de terapia. [46,47] En la tabla 4 se muestran los dos tipos de reacciones posibles según la clasificación de la OMS y la de Ridley – Joplin, siendo esta última usada para propósitos de operaciones y basada en la cantidad de lesiones en la piel (ver Tabla 4).

Tabla 4: Clasificación de lepra según la Organización Mundial de la Salud, según Ridley – Joplin y las reacciones paradójicas de la lepra.

OMS	Paucibacilar		Multibacilar		
	TT†	BT‡	BB•	BL	LL▶
Clasificación de Ridley-Joplin					
Reacción tipo 1	No	Sí	Sí	Sí	No
Reacción tipo 2	No	No	No	Sí	Sí

*Organización Mundial de la Salud, †Tuberculoide, ‡borderline tuberculoide, •borderline borderline, ||borderline lepromatosa, ▶lepromatosa

Fuente: Adaptada de Franco Paredes C, et al.^[48]

El tratamiento de elección de ambas reacciones dependerá de la severidad de estas. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento de los dos tipos de reacciones se muestran en la siguiente tabla (ver Tabla 5).

Otros medicamentos que se pueden utilizar en casos de reacciones leprosas refractarias a corticoides son: talidomida, metotrexato, infliximab y etanercept.^[44]

Discapacidad física: A toda persona que se le diagnostique lepra se le debe evaluar y clasificar el grado de discapacidad por medio de una evaluación dermato-neurológica. Según la OMS, esta es desde los grados 0 a 2 y es una herramienta utilizada para medir la magnitud del problema y para organizar actividades de rehabilitación a nivel individual y de la comunidad.^[26] (Ver Tabla 6)

Neuritis: El deterioro de la función nerviosa (DFN) resulta de una variedad de procesos patológicos e inmunológicos que tienen lugar en los nervios periféricos. La presencia de deterioro de la función nerviosa de larga data en el momento del registro y la clasificación de la lepra MB, son los principales factores de riesgo para el desarrollo posterior de daño nervioso grave en la lepra. La proporción de casos nuevos con DFN en el momento del diagnóstico puede llegar al 20%. Forma parte de las manifestaciones clínicas de las reacciones tipo 1 y

tipo 2, siendo la primera la principal causa de DFN, la cual se desarrolla en los primeros 6 meses de tratamiento.^[50]

con persistencia de dolor y progresión de la parálisis se realiza la liberación quirúrgica de los troncos nerviosos inflamados.^[22,46]

Tabla 5: Características distintivas de las reacciones de lepra tipo 1 y tipo 2

Estadio de la lepra	Reacción tipo 1 – Reacción reversa	Reacción tipo 2 – Eritema nodoso lepromatoso
Piel	Inicio agudo de eritema e inflamación en las lesiones leprosas existentes que pueden llegar a ulcerarse. Puede ocurrir edema de cara, manos y/o pies. No aparecen nuevas lesiones.	Nuevas pápulas o nódulos eritematosos, dolorosos e indurados que pueden aparecer en conglomerados en extremidades, tronco o cara. Los nódulos pueden ulcerarse. Puede ocurrir edema de cara, manos y pies. Los parches leprosos preexistentes se mantienen igual.
Nervios	Nuevo daño nervioso manifestado como adormecimiento, debilidad muscular en la cara, manos o pies. Dolor o induración en uno o más nervios, con o sin pérdida de la función nerviosa*.	Nuevo daño nervioso manifestado como adormecimiento, debilidad muscular en la cara, manos o pies. Dolor o induración en uno o más nervios con o sin pérdida de la función nerviosa.
Sistémico	Inusual	Común, incluye fiebre, malestar, linfadenitis, uveítis, neuritis, artritis, dactilitis, orquitis.
Diagnóstico	Clínico	Clínico
Tratamiento	Esteroides [†]	Esteroides [†]

* En ocasiones puede haber neuritis silente, manifestado como daño en la función nerviosa (pérdida de sensación y/o debilidad muscular) sin inflamación de la piel.

†Para las reacciones leves, los antiinflamatorios no esteroideos pueden ser suficientes. La prednisona o prednisolona son utilizados para signos y síntomas severos.

Fuente: Adaptado de Franco Paredes C, et al. ^[48]

El tratamiento de la neuritis es prednisona según el tipo de reacción (1 o 2) por la cual sufra la neuritis. La dosis inicial es de 0.5 a 1 mg/kg/día manteniéndose por mínimo 2 semanas, luego se disminuye gradualmente según evolución clínica. En caso de tratamiento médico refractario, contando un período de 48 horas desde su inicio, Rev Méd Cient. 2021;34(2):32-44

Tabla 6: Clasificación de los Grados de Discapacidad según la OMS

Definición de Discapacidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2
Manos y pies	Sin hipoestesia ni daño o deformidad visible	Hipoestesia sin daño ni deformidad visible	Daño o deformidad visible
Ojos	Ningún problema ocular atribuible a la lepra, sin indicios de pérdida de visión	Problema ocular atribuible a la lepra, pero sin afección grave	Deterioro visual grave, lagofthalmia, iridociclitis, opacidades corneales

Fuente: Ministerio de Salud de Panamá ^[49]

MEDIDAS DE CONTROL

En la actualidad, no existe una vacuna efectiva, aunque la vacuna BCG parece tener un rol protector.^[51] Un candidato en estudio de vacuna segura y efectiva es LepVax, una mezcla de tres antígenos (ML2055, ML2380 y ML2028) en una emulsión de lípido glucopiranosil adyuvante (GLA-SE) que se ha utilizado como profilaxis pre y post exposición por *M. leprae*. Ha demostrado reducción en la carga y retraso en el daño neuronal en modelos animales con armadillo de nueve bandas.^[52]

En abril del 2016, la OMS publicó un documento titulado “Estrategia global contra la Lepra 2016-2020: Acelerando hacia un mundo libre de lepra”, en donde se propone crear estrategias para erradicar esta enfermedad. Se basa en tres objetivos: 1. Cero discapacidades grado 2 en niños con lepra, 2. Reducción de nuevos casos de lepra con discapacidad 2 a menos de 1 caso/millón de habitantes y 3. Cero países con leyes que permitan discriminación a pacientes con lepra. Otros objetivos secundarios incluyen la detección temprana de casos activos por medio de búsqueda

activa por campañas de salud en áreas con alta endemicidad y fortalecer la vigilancia de resistencia antimicrobiana a los tratamientos de lepra. ^[53,54]

CONCLUSIONES

La lepra sigue siendo un problema a nivel mundial que afecta principalmente a poblaciones pobres. A pesar de los avances científicos, no contamos con pruebas de punto de atención para el diagnóstico rápido y, en lugares como Panamá, aún realizamos pruebas como los frotis de fluido dermal y biopsias cutáneas en casos sospechosos.

El tratamiento sigue siendo la poliquimioterapia, que ha demostrado tasas de curación arriba del 80% y el mismo se administra de acuerdo con el tipo de lepra, ya sea paucibacilar o multibacilar. Sin embargo, ya se han identificado cepas con resistencia a los antimicrobianos de primera línea, por lo que parte de los programas de eliminación de lepra tienen como objetivo endurecer la vigilancia de este problema emergente, así como también la aparición de casos zoonóticos de los cuales no se entienden la transmisión. Aunque hay avances en investigación, no contamos con vacuna y las medidas de prevención se centran en la detección temprana de los casos con inicio rápido de la PQT.

De manera que este 2021, año en que se evalúan las metas de eliminación de lepra a nivel mundial, es importante recordar que en países como Brasil e India, esta enfermedad aún es endémica y que, en la República de Panamá, aún tenemos casos en que los pacientes cursan con problemas de discapacidad tales como secuelas de la enfermedad, discriminación y pobre seguimiento de los contactos en casa.

A pesar de ser una enfermedad antigua y conocida desde hace siglos, seguimos con las mismas interrogantes a las que se le suman nuevos

problemas. El estudio de la lepra es un amplio campo de investigación para una enfermedad infecciosa que, aunque tiene cura, no podemos considerar erradicable; ya que, nunca se ha establecido con certeza la dinámica de transmisión. A menos que cambiemos los dogmas existentes alrededor del estudio de la lepra, esta enfermedad seguirá siendo poco entendida y verdaderamente desatendida.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Carlos Franco-Paredes. Universidad de Colorado, Aurora, EUA y Hospital Infantil de México, Federico Gómez, Cd. de México.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ryan E, Hill D, Solomon T, Aronson N, Endy T, Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 10th ed. USA: Elsevier; 2020.
- [2] Leprosy [Internet]. World Health Organization. 2019 [citado 14 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>
- [3] Singh P, Benjak A, Schuenemann V, Herbig A, Avanzi C, Busso P, et al. Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of *Mycobacterium lepromatosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015;112(14):4459–4464.
- [4] Microbiology of *M. leprae* [Internet]. Leprosy elimination program. World Health Organization. [citado el 14 de marzo 2020] Disponible en: <https://www.who.int/lep/microbiology/en/>
- [5] Scollard D, Adams L, Guillis T, Krahenbuhl J, Truman R, Williams D. The Continuing Challenges of Leprosy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(2):338–381.
- [6] Ng V, Zanazzi G, Timpl R, Talts J, Salzer J, Brennan B, et al. Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. *Cell.* 2000;103:511–524.

- [7] Sandord C, Pottinger P, Jong E. Leprosy en: *The Travel and Tropical Medicine Manual*. 5.ª ed. Oxford: Elsevier; 2016.
- [8] Cole S, Eiglmeier K, Parkhill J, James K, Thomson J, Wheeler P, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*. 2001; 409(6823):1007–1011.
- [9] Truman R, Sharma R, Pena M, Stryjewska B, Figarola J, Scollard D. *Mycobacterium leprae*, the cause of leprosy. *Microbiol Today*. [Internet] 2014 [citado 14 marzo 2020]. Disponible en: <https://microbiologysociety.org/publication/past-issues/mycobacteria/article/mycobacterium-leprae-the-cause-of-leprosy.html>
- [10] Santos A, Suffys P, Vanderborgh P, Moraes M, Vieira L, Cabello P, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis*. 2002;186(11):1687-91.
- [11] Mira M, Alcaïs A, Van Thuc N, Moraes M, Di Flumeri C, Hong V, et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature*. 2004;427:636–640.
- [12] Marne R, Prakash C. Leprosy: An Overview of Pathophysiology. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012; 2012:1-6
- [13] Shepard C. Acid-fast bacilli in nasal excretions in leprosy, and results of inoculation of mice. *Am J Epidemiol*. 1960;71 (2):147–157.
- [14] Domozych R, Kim E, Hart S, Greenwald J. Increasing incidence of leprosy and transmission from armadillos in Central Florida: A case series. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2016;2(3):189–192.
- [15] Da Silva M, Portela J, Li W, Jackson M, Gonzalez-Juarrero M, Hidalgo A, et al. Evidence of zoonotic leprosy in Pará, Brazilian Amazon, and risks associated with human contact or consumption of armadillos. *PLOS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):e0006532.
- [16] Ploemacher T, Faber W, Menke H, Rutten V, Pieters T. Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(4): e0008276.
- [17] Aslam S, Peraza J, Mekaiel A, Castro M, Casanas B. Major risk factors for leprosy in a non-endemic area of the United States: A case series. *IDCases*. 2019;17:e00557.
- [18] Moreira I, Moreno E, Sotolongo A, Rivera A, Carballea Y. Enfoque de los factores de riesgo de la lepra con las determinantes sociales de la salud. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2014;52(1):4-14.
- [19] Kerr-Pontes L, Barreto M, Evangelista C, Rodrigues L, Heukelbach J, Feldmeier H. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case–control study. *Int. J. Epidemiol*. 2006;35(4):994–1000.
- [20] Smith W, van Brakel W, Gillis T, Saunderson P, Richardus J. The Missing Millions: A Threat to the Elimination of Leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4): e0003658.
- [21] Normas de Vigilancia epidemiológica de la Lepra en Panamá [internet]. Ministerio de Salud de Panamá. 2017 [citado el 10 de mayo 2020]. Disponible en: http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/normas_de_vigilancia_de_lepra.pdf
- [22] Harley R. Ocular leprosy in Panama, a study of 150 cases. *Am J Ophthalmol*. 1946;29(3):295-316.
- [23] Neglected Tropical diseases data: Leprosy [internet]. World Health Organization. 2019 [Citado el 10 de mayo 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leprosy/leprosy.html
- [24] Van Hoang M, Van Bui D, Phung T. Clinical Characteristics and Treatment of Leprosy. *Curr Trop Med Rep*. 2016;3(4):138–143.
- [25] Vargas-Ocampo F. Diffuse leprosy of Lucio and Latapí: a histologic study. *Lepr Rev*. 2007;78(3):248–260.
- [26] Guía para el abordaje integral de los pacientes con lepra.[Internet] Ministerio de Salud de Panamá. 2019. [Accesado el 19 de mayo 2020] Disponible en: http://gacetas.procuraduria-admon.gob.pa/28786_2019.pdf
- [27] Penna M, Penna G, Iglesias P, Natal S, Rodrigues L. Anti-PGL-1 Positivity as a Risk Marker for the Development of Leprosy among Contacts of Leprosy Cases: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5): e0004703.
- [28] Cardoso L, Boamorte D, Aparecida E, Cândido A, Benevides S. Leprosy: prevalence and factors associated with seropositivity for anti-NDO-LID antibodies in children under 15 years of age. *An Bras Dermatol*. 2019;94(4):405-10.
- [29] Jian L, Xiujian S, Yuangang Y, Yan X, Lianchao Y, Duthie M, et al. Evaluation of antibody detection against the NDO-BSA, LID-1 and NDO-LID antigens as confirmatory tests to support the diagnosis of leprosy in Yunnan province, southwest China. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 2020;114(3):193–199.
- [30] Espinosa O, Benevides S, Longhi F, Boamorte D, Ignotti E. Accuracy of Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISAs) in Detecting Antibodies against *Mycobacterium leprae* in Leprosy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2018. 2018:1-11

- [31] Manta F, Barbieri R, Moreira S, Santos P, Nery J, Duppre N. Quantitative PCR for leprosy diagnosis and monitoring in household contacts: A follow-up study, 2011–2018. *Sci Rep*. 2019;9:1-8.
- [32] Botero-Jaramillo, N, Padilla-Pinzón LT, Beltrán-Serrano MA, Ossa-Trujillo RH. Tratamiento de la enfermedad de Hansen en Colombia: medicalización y control de la enfermedad a lo largo del siglo XX. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*. 2017;35(3): 358-368.
- [33] Eichelman K, González-González S, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(7):554-563.
- [34] Lazo-Porras M, Prutsky G, Barrionuevo P, Tapia C, Ugarte-Gil C, et al. World Health Organization (WHO) antibiotic regimen against other regimens for the treatment of leprosy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20:1-14
- [35] Prakash N, Lavania M, Singh I, Nashi S, Preethish V, Vengalil S. Evidence for Mycobacterium leprae Drug Resistance in a Large Cohort of Leprous Neuropathy Patients from India. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(3):547-552.
- [36] Ponnaiya J, Chaitanya D, Ebenezer A. Evaluation of antibacterial activity of Rifapentine, Clarithromycin, Minocycline, Moxifloxacin, Ofloxacin and their combinations in Murine Model of Rifampicin Resistant Leprosy. *Indian J Lepr*. 2016;88(3):147-58.
- [37] Cambau E, Perani E, Guillemain I, Jamet P, Ji B. Multidrug resistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in Mycobacterium leprae. *Lancet*. 1997;349(9045):103-4.
- [38] Leprosy. En: Jacson M, Kimberlin D, Long S, Brady M. *Red Book Informe 2015 del Comité sobre Enfermedades Infecciosas*. 30 ed. United States: American Academy of Pediatrics; 2015. P. 506-510.
- [39] Chemotherapy of leprosy: report of a WHO study group [meeting held in Geneva from 1 to 5 November 1993] [Internet]. 1994. World Health Organization. [Citado el 5 de abril 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39877>
- [40] Vieira J, Riveira J, Martins A, da Silva J, Salgado C. Methemoglobinemia and dapsone levels in patients with leprosy. *Braz J Infect Dis*. 2010;14:319-21.
- [41] Ji B, Jamet P, Perani E, Bobin P, Grosset J. Powerful bactericidal activities of clarithromycin and minocycline against Mycobacterium leprae in lepromatous leprosy. *J Infect Dis*. 1993;168(1):188-90.
- [42] Ji B, Perani E, Petinom C, N'Deli L, Grosset J. Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(4):662-667.
- [43] Gelber R, Fukuda K, Byrd S, Murray L, Siu P, Tsang M, et al. A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy. *BMJ*. 1992;304(6819):91-92.
- [44] Demet N, Akkus A, Kaynak E. An Update on the Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Leprosy. En: Ribòn W. *Hansen's Disease - The Forgotten and Neglected*. [Internet] London: IntechOpen. 2019. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/hansen-s-disease-the-forgotten-and-neglected-disease/an-update-on-the-epidemiology-diagnosis-and-treatment-of-leprosy>
- [45] Nunzi E, Massone C. *Treatment and Prophylaxis. Leprosy: a practical guide*. London: Springer. 2012.
- [46] WHO Expert Committee on leprosy: eighth report [Internet]. 2012 [Citado el 12 de abril 2020]. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75151>
- [47] Hoyos-Gómez C, Cardona-Castro N. Reacciones leprosas. *Rev CES Med*. 2016;30(2):200-209.
- [48] Franco-Paredes C, Jacob JT, Stryjewska B, Yoder L. Two Patients with Leprosy and the Sudden Appearance of Inflammation in the Skin and New Sensory Loss. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(9):e425.
- [49] Programa nacional de detección y control de la enfermedad de Hansen [Internet]. Ministerio de Salud de Panamá. 2002. [Citado el 10 de mayo 2020] Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-357284>
- [50] Richardus J, Nicholls P, Croft R, Withington S, Smith W. Incidence of acute nerve function impairment and reactions in leprosy: a prospective cohort analysis after 5 years of follow-up. *Int J Epidemiol*. 2004;33(2):337-43.
- [51] Setia M, Steinmaus C, Ho C, Rutherford G. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(3):162-170.
- [52] Duthie M, Pena M, Ebenezer G, Gillis T, Sharma R, Cunningham K, et al. LepVax, a defined subunit vaccine that provides effective pre-exposure and post-exposure prophylaxis of M. leprae infection. *PCJ Vaccines*. 2018;3:1-12.
- [53] Rao P. Global leprosy strategy 2016-2020: Issues and concerns. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83:4-6
- [54] Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating Towards a Leprosy-free World [Internet]. WHO. 2016 [Citado el 15 de mayo 2020] Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208824/9789290225096_en.pdf