

# La lepra

Una enfermedad vigente

**Editores**

Martha Inírida Guerrero

Carlos Arturo Hernández

Gerzaín Rodríguez



# La lepra

## Una enfermedad vigente

**Editores**

Martha Inírida Guerrero  
Carlos Arturo Hernández  
Gerzaín Rodríguez

Hospital Universitario  
Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E.  
Directora general: Claudia Marcela Rojas Daza  
Subdirectora técnico-científica: Elin Xiomara Perea Flórez  
Bogotá, D. C., Colombia  
2019



Primera edición en español

Bogotá, D.C., Colombia, 2019

© Hospital Universitario Centro  
Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E.  
Avenida 1ª N° 13A-61  
Bogotá, D. C., Colombia  
www.dermatologia.gov.co

ISBN 978-958-59331-2-5

Todas las publicaciones científicas y técnicas del Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., (CDFLIA) están protegidas por las normas internacionales y por el Artículo 61 de la Constitución Política de Colombia de 1991, la Ley 23 de 1982 modificada por la Ley 44 de 1993 y el Decreto 1474 de 2002.

Con fundamento en la legislación del Derecho de Autor, se debe obtener permiso para utilizar todo o parte de los textos que figuran en las publicaciones del CDFLIA en formato impreso o electrónico, sujeto a los acuerdos del derecho de reproducción.

Las propuestas para fines no comerciales, reproducciones y traducciones son bienvenidas y consideradas por la Dirección General del

CDFLIA. Las solicitudes deben dirigirse a [comunicación@dermatologia.gov.co](mailto:comunicación@dermatologia.gov.co).

IMPRESO EN COLOMBIA / PRINTED IN COLOMBIA

**Coordinación Editorial:**

Carlos A. Hernández

**Corrección de Estilo:**

Carlos A. Hernández y María Cristina Mora

**Diseño Editorial Y Diagramación:**

David A. Hernández-Mora

**Impresión:**

Panamericana Formas e Impresos, S. A.

**Martha Inírida Guerrero**

Bacterióloga, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, D.C., Colombia; magíster en Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia; especialista en Leprología, Universidad de Valencia, Valencia, España

Investigadora senior, líder del Grupo de Dermatología Tropical y de la línea de investigación en lepra, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia  
[marthaiguerrero@dermatologia.gov.co](mailto:marthaiguerrero@dermatologia.gov.co)

**Carlos Arturo Hernández**

Bachelor of Arts, Spanish Department, Yale College, Yale University, New Haven, CT, USA; médico cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia; Master of Public Health, School of Public Health, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; especialista en Edición de Multimedia, Facultad de Artes, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia  
[cahercha11@gmail.com](mailto:cahercha11@gmail.com)

**Gerzain Rodríguez**

Médico cirujano, Universidad Nacional de Colombia, dermatopatólogo; docente, Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia; profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia; profesor titular y maestro universitario, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia; investigador científico, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia  
[gerzainrodriguez@gmail.com](mailto:gerzainrodriguez@gmail.com)

**Editores**

# Autores

## Nelson Enrique Arenas-Suárez

Biólogo, Universidad del Quindío, Armenia, Quindío; magíster en Ciencias en Bioquímica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia; Ph.D.in Natural Science and Molecular Biology, University of Southern Denmark, Odense Denmark  
Docente, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, D.C., Colombia  
narenas69@uan.edu.co

## Enrique Calvo-Páramo

Médico cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia; especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia; profesor titular, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia; director, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia  
ecalvop@unal.edu.co

## Nora Cardona-Castro

Médica, especialista en Medicina de Laboratorio, Universidad CES, Medellín, Colombia; M.Sc., London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom; Ph.D. en Biología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia  
Investigadora, Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Medellín, Colombia; profesora titular, Escuela de Graduados, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia  
ncardona@ces.edu.co

## Claudia Marcela Castro-Osorio

Bacterióloga, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia; magíster en Microbiología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia  
Profesional especializada, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia  
ccastro@ins.gov.co

## Bibiana Chavarro-Portillo

Bacterióloga, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, D.C., Colombia; magíster en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia; candidata a Ph.D. en Biotecnología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia  
Investigadora en Dermatología Tropical, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia  
bibil772@gmail.com

## Claudia Lucía Colorado-Salamanca

Bacterióloga, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, D.C., Colombia; especialista en Docencia Universitaria, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia  
Profesional especializada, investigadora en Dermatología Tropical; jefe, Oficina de Docencia e Investigación, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia; docente, Parasitología Clínica y Médica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia  
jefedocencia@dermatologia.gov.co

## Carlos Franco-Paredes

Médico, M.P.H.  
Investigador clínico, Departamento de Investigación, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Ciudad de México, México; Associate Professor, Internal Medicine Department, Infectious Diseases Division, University of Colorado, Anschutz Medical Center, Aurora, CO, USA  
carlos.franco.paredes@gmail.com

**Luis Arturo Gamboa-Suárez**

Médico, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia; especialista en Dermatología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia; especialista en Seguridad Social Integral, Corporación Universitaria Nueva Colombia, Bogotá, D.C., Colombia  
Dermatólogo, integrante de la Clínica de Lepra e investigador en Dermatología Tropical, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia  
gamboaluisart@yahoo.com

**Luz Dary Gutiérrez-Castañeda**

Bacterióloga, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, D.C., Colombia; magíster en Genética Humana, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia; candidata a Ph.D. en Biotecnología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia  
Investigadora en Dermatología General, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia; docente-investigadora, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia  
luzdgutierrezc@dermatologia.gov.co

**Leonardo Lara-Cuéllar**

Médico, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia  
Profesional independiente, Bogotá, D.C., Colombia  
drleonardolaramdh.llc@gmail.com

**Sandra Helena Muvdi-Arenas**

Médica, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia; especialista en Dermatología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia; magíster en Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia  
Asesora de Programas e Investigadora en Dermatología Tropical, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia  
sandramuvdi@yahoo.com

**María Teresa Ochoa**

Médica, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia; especialista en Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia  
Clinical Professor of Dermatology, Department of Dermatology, University of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, California, USA  
maria.ochoa@med.usc.edu

**María Fernanda Ordóñez-Rubiano**

Médica, especialista en Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia  
Dermatóloga, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia; dermatóloga, Sanatorio de Agua de Dios, E.S.E., Agua de Dios, Colombia  
mfordonezr@gmail.com

**Liliana Quintero-Álvarez**

Médica cirujana, Universidad del Quindío, Armenia, Quindío; magíster en Epidemiología, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana, Cuba  
Profesional especializado, Sección de Epidemiología, Secretaría de Salud, Alcaldía de Armenia, Armenia, Colombia  
lquintero@armenia.gov.co

**Paula Ximena Rodríguez-Morales**

Fisioterapeuta, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia; especialista en Prevención de Riesgos Laborales, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia; magíster en Salud Pública, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia  
Fisioterapeuta, Programa de Hansen, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia  
fisioterapia@dermatologia.gov.co

### Álvaro Tovar-Cock

Médico, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia; especialista en Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia; especialista y magíster en Bioética, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Coordinador, Programa de Hansen; dermatólogo, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia  
altovcoc@yahoo.com

### David Tovar-Parra

Bacteriólogo, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, D.C., Colombia; estudiante de maestría en Ciencias Biomédicas, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

Investigador en Dermatología General, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia  
davidtparra@dermatologia.gov.co

### 1 Prólogo

*Juan Guillermo Chalela*

### 3 Capítulo 1. Historia de la lepra en Colombia

*Álvaro Tovar-Cock y Carlos Arturo Hernández*

- 6 • La lepra en el Nuevo Mundo
- 10 • Características de los lazaretos colombianos
  - 10 · *Caño de Loro en Cartagena*
  - 11 · *Agua de Dios*
  - 16 · *Contratación*
- 26 • Peligros de la monoterapia
- 27 • La era posterior a la sulfona
- 28 • Referencias

### 31 Capítulo 2. Epidemiología

*Claudia Marcela Castro y Leonardo Lara-Cuéllar*

- 31 • Origen de la lepra
- 32 • Modo de transmisión
- 33 • Cifras mundiales
- 36 • Cifras de Colombia
- 42 • Conclusiones
- 43 • Referencias

## Contenido

**47 Capítulo 3. Programa del control de la lepra en Colombia***Nelson Enrique Arenas y Liliana Quintero-Álvarez*

- 47 • Antecedentes a nivel global
- 51 • Situación del programa de control de la lepra en Colombia
- 51 • Protocolo para vigilancia epidemiológica y manejo de los casos de lepra
- 52 • Guía de atención de la lepra y protocolo de atención
  - 53 · Conducta frente a un caso sospechoso
  - 53 · Diagnóstico confirmado por laboratorio
- 54 • Acciones individuales
- 56 • Acciones colectivas
- 57 • Estrategia nacional para el control de la lepra, 2016–2020: guía de vigilancia y evaluación aplicada
- 60 • Referencias

**63 Capítulo 4. *Mycobacterium leprae****Bibiana Chavarro, Claudia Lucía Colorado y Martha Inírida Guerrero*

- 63 • Agentes etiológicos de la lepra
  - 63 · Genoma de *Mycobacterium leprae*
  - 65 \* Filogeografía
  - 65 · Genoma de *Mycobacterium lepromatosis*
  - 66 \* Filogeografía
- 68 • Microbiología del bacilo de la lepra
  - 68 · Propiedades microbiológicas
  - 68 \* Taxonomía
  - 68 \* Morfología
  - 70 \* Crecimiento
- 71 • Bacteriología de *Mycobacterium leprae*
- 75 • Biología del bacilo de la lepra
  - 75 · Reducción evolutiva
  - 76 · Pseudogenes
  - 77 · Grupos funcionales y familias de genes del metabolismo
  - 79 · Marcadores moleculares para la tipificación
  - 81 · Genómica comparativa
- 82 • Referencias

**89 Capítulo 5. Aspectos clínicos***Sandra Muvdi-Arenas y María Fernanda Ordóñez-Rubiano*

- 89 • Características y clasificación
- 91 • Lepra indeterminada
- 92 • Lepra tuberculoide
- 93 • Lepra lepromatosa
- 96 • Lepra dimorfa
- 98 • Lepra lepromatosa difusa
- 99 • Lepra lepromatosa histioide
- 102 • La lepra en condiciones especiales
  - 102 · Lepra en el embarazo
  - 103 · Lepra e infección por HIV
  - 106 · Lepra infantil
- 111 • Referencias

**115 Capítulo 6. Histopatología***Gerzaín Rodríguez-Toro*

- 120 • Lepra indeterminada
- 122 • Lepra tuberculoide
- 125 • Lepra dimorfa tuberculoide
- 127 • Lepra dimorfa dimorfa y dimorfa lepromatosa
- 130 • Lepra lepromatosa
- 135 • Lepra lepromatosa tratada
- 138 • Lepra histioide
- 140 • Reacción de tipo I
- 143 • Reacción de tipo 2 o eritema nudoso leproso
- 149 • Fenómeno de Lucio
- 151 • Lepra neural primaria
- 158 • Diagnóstico diferencial
- 173 • Referencias

**177 Capítulo 7. La lepra como enfermedad sistémica***Gerzaín Rodríguez-Toro*

- 177 • Nariz
- 181 • Boca, faringe y laringe
- 183 • Ganglios linfáticos
- 187 • Bazo, médula ósea y glándulas suprarrenales
- 187 • Músculos y huesos
- 188 • Riñón
- 194 • Hígado
- 194 • Testículo
- 200 • Amiloidosis secundaria sistémica
- 202 • Lepra ocular
- 206 • Referencias

**208 Anexo. Hallazgos radiográficos en manos y pies***Enrique Calvo-Páramo*

- 216 • Referencias

**217 Capítulo 8. Mecanismos de los daños de los nervios***Sandra Muvdi-Arenas*

- 219 • Manifestaciones neurales
- 221 • Compromiso neural en las diferentes formas clínicas de la lepra
  - 221 · *Lepra tuberculoide*
  - 222 · *Lepra lepromatosa*
  - 222 · *Lepra dimorfa*
- 223 • Compromiso neural en las reacciones lepróticas
  - 223 · *Reacción de tipo 1 o inversa*
  - 223 · *Reacción de tipo 2 o eritema nudoso leproso*
- 224 • Lepra neural pura o primaria
  - 226 · *Abscesos neurales*
  - 227 · *Neuropatía silente*
  - 227 · *Dolor neuropático*
- 228 • Referencias

**231 Capítulo 9. Reacciones en lepra***María Fernanda Ordóñez-Rubiano*

- 232 • Reacción leprótica de tipo 1
  - 232 · *Inmunología*
  - 235 · *Clínica*
  - 238 · *Exámenes de laboratorio*
- 239 • Reacción leprótica de tipo 2
- 242 • Reacción leprótica de tipo 3
- 244 • Tratamiento
- 245 • Referencias

**249 Capítulo 10. Aspectos inmunológicos***María Teresa Ochoa*

- 249 • Respuesta de inmunidad innata
  - 251 · *Receptores de tipo toll (TLR) y de tipo NOD (NLR)*
  - 252 · *Macrófagos*
  - 253 · *Autofagia*
  - 253 · *Células dendríticas*
- 254 • Respuesta de inmunidad adquirida
  - 254 · *Poblaciones de linfocitos T*
    - \* *Células T CD4+ y CD8+*
    - \* *Células T CD1-restringidas*
    - \* *Células T asesinas naturales*
    - \* *Células T reguladoras*
    - \* *Células Th17*
    - \* *Linfocitos B*
- 256 • Inmunología en los estados reaccionales
  - 256 · *Reacción leprótica de tipo 1 o de conversión*
  - 257 · *Reacción leprótica de tipo 2 o eritema nudoso leproso*
  - 257 · *Reacción leprótica de tipo 1 o reacción de conversión y reacción leprótica de tipo 2 o eritema nodular leproso*
  - 258 · *Patogénesis del daño nervioso*
- 259 • Referencias



**263 Capítulo 11. Genética de la susceptibilidad a *Mycobacterium leprae****Luz Dary Gutiérrez-Castañeda y David Tovar-Parra*

- 264 • Epidemiología genética
- 268 · Complejo mayor de histocompatibilidad
- 270 · Factor de necrosis tumoral  $\alpha$
- 271 · Linfotoxina A
- 272 · Interleucina 10
- 273 · Familia de receptores toll-like
- 274 · Receptor de la vitamina D
- 275 • Conclusión
- 276 • Referencias

**281 Capítulo 12. Poliquimioterapia***Luis Arturo Gamboa-Suárez*

- 281 • Medicamentos de primera línea y mecanismos moleculares de resistencia
- 281 · Dapsona (diamino-difenil-sulfona)
- 283 · Clofazimina
- 283 · Rifampicina
- 284 • Medicamentos de segunda línea y mecanismos moleculares de resistencia
- 284 · Fluoroquinolonas
- 284 · Minociclina
- 284 · Claritromicina
- 285 • Esquemas de tratamiento para la lepra multibacilar
- 285 • Esquemas de tratamiento para la lepra paucibacilar
- 288 • Esquemas alternos de tratamiento
- 289 • Consideraciones generales en la administración de los esquemas de tratamiento
- 290 • Referencias

**293 Capítulo 13. Discapacidad y rehabilitación física***Paula Ximena Rodríguez-Morales*

- 293 • Valoración de la discapacidad
- 302 • Fisioterapia en salud pública
- 305 • Prevención de la discapacidad
- 306 • Cuidado de la úlcera
- 306 • Rehabilitación basada en la comunidad
- 307 • Referencias

**309 Capítulo 14. Prevención de la transmisión***Carlos Franco-Paredes*

- 312 • Inmunoprofilaxis
- 314 • Quimioprofilaxis
- 316 • Vigilancia y seguimiento de los contactos
- 319 • Referencias

**323 Capítulo 15. La lepra: una enfermedad zoonótica***Nora Cardona-Castro*

- 323 • Modelos animales de infección
- 323 · Modelo en ratón
- 324 · Modelo de armadillo de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*)
- 326 • Reservorios para lepra
- 329 • Referencias

**335 Agradecimientos**



Apreciado lector:

El Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, sin lugar a dudas, la institución más importante de Colombia en el estudio, el tratamiento, la prevención y la investigación sobre la lepra, es y ha sido –desde su creación en 1934–, la institución más comprometida con esta enfermedad y, sobre todo, con quienes la padecen.

Fue Federico Lleras Acosta, médico veterinario, quien sembró la semilla del interés por el estudio de la lepra, desde su mirada de investigador, inquieto e incansable, que un día creyó haber logrado cultivar el bacilo de Hansen y que murió sin saber que no era cierta tal hazaña. Aun después de 85 años de existencia de su “Laboratorio de Investigaciones en Lepra”, como se le denominó inicialmente, la semilla continúa viva y dando frutos, por lo que merece que se le rinda un tributo de admiración, como lo es –en últimas– esta obra: un homenaje al Centro Dermatológico y al investigador que lo inspiró.

Es también un homenaje histórico merecido a quienes iniciaron el duro trasegar de la medicina en este campo, como fueron el profesor Fabio Londoño, Mariano López, Rafael Uribe, Jorge Humberto Reyes, Fuad Muvdi, Benjamín Cohen y muchos otros que, de una u otra forma, conformaron el equipo de trabajo siempre activo y permanente de esta institución, real origen de la especialidad de la Dermatología en Colombia.

En el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, el compromiso es también docente pues hasta la fecha ha aportado una gran proporción del total de los nuevos dermatólogos formados en el país y, desde ese enfoque, fue que se propuso la elaboración de este documento que apoyará la capacitación en lepra, tanto de los profesionales del área de la salud como la de los especialistas en Dermatología porque – como lo expresa su título–, la lepra es una enfermedad vigente, a la cual se deben enfrentar los profesionales de la salud que ejercen en nuestro país.

## Prólogo

---

---

Se me ha encomendado el honor de escribir el prólogo de este libro, elaborado por un grupo de dermatólogos, bacteriólogos, fisioterapeutas e investigadores, ligados de una u otra forma al Centro Dermatológico.

La coordinación de la producción de esta obra estuvo a cargo de Martha Inírida Guerrero, investigadora sénior en el tema, y de los colegas médicos Carlos Arturo Hernández, editor científico, y Gerzaín Rodríguez, nuestro amigo, científico y profesor de los dermatólogos egresados del Centro Dermatológico y de muchos de los egresados de otras escuelas de Dermatología, como la Universidad Nacional de Colombia y el Hospital Militar Central. Esta nómina ya es prenda de garantía de la calidad, el nivel y las enseñanzas de uno de los temas olvidados en las escuelas de Medicina, la lepra.

Esta tarea que generosa y honrosamente me propusieron, es una ratificación del honor que se siente al volver a revisar las peculiaridades de esta enfermedad, la cual ha sido una expresión permanente del quehacer diario, y de inspiración de investigación y estudio en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta.

Al revisar los capítulos y el contenido de varios de ellos, se encuentra un gran motivo de alegre recreación del dominio de los temas. He vuelto a recordar y a revisar ciertos aspectos que puntualmente se relacionan con esta enfermedad. En el libro se presenta la visión de expertos sobre la epidemiología, la bacteriología, la clínica, la histopatología y los tratamientos de la enfermedad; asimismo, se consigna una visión muy interesante de lo que ha sido la historia de la lepra en Colombia.

Me encantó todo y me gustó enormemente, y me sentí muy feliz de ver la participación de nuevos autores como María Teresa Ochoa, Sandra Muvdi, María Fernanda Ordóñez, Álvaro Tovar, Luis Arturo Gamboa y muchos otros médicos, bacteriólogos y profesionales de diferentes áreas de la salud relacionadas con el tema.

Por todo lo anterior, invito cordialmente a todos los colegas, fisioterapeutas y bacteriólogos a leer este libro que será de gran beneficio para todos nosotros y, por supuesto, para nuestros pacientes.

Finalmente, unas felicitaciones muy especiales a las directivas del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, en cabeza de su directora, Claudia Marcela Rojas, y a todos los profesionales participantes por este esfuerzo encomiable y nada fácil en Colombia, de mantener viva la llama del aprendizaje de la Dermatología y, en este caso en particular, el de “La lepra: una enfermedad vigente”.

Juan Guillermo Chalela  
Médico dermatólogo  
Egresado del Centro Dermatológico  
Federico Lleras Acosta

Bogotá, 24 de septiembre de 2019

# Historia de la lepra en Colombia

---

---

*Álvaro Tovar-Cock y  
Carlos Arturo Hernández*

# 1

---

---

La lepra ha sido considerada como “la más antigua enfermedad conocida por el hombre” y la “menos contagiosa de las enfermedades contagiosas”; además, se ha asociado con la miseria, el hacinamiento, el hambre y ‘las clases proletarias’<sup>1</sup>.

Durante la segunda mitad del siglo XIX, esta enfermedad fue vista por el cuerpo médico como la enfermedad de la pobreza, rural, asociada con las guerras y el desplazamiento forzado, así como con la dieta y el clima. Posteriormente, esta multicausalidad fue reemplazada por la unicausalidad micobacteriana, atribuyéndose un único agente causal, el bacilo de Hansen<sup>1</sup>.

El descubrimiento del bacilo *Mycobacterium leprae* como agente etiológico de la enfermedad, por parte de Gerhard Henrik Armauer Hansen en 1873, sucedió nueve años antes del descubrimiento del bacilo de la tuberculosis. Es realmente la primera enfermedad infecciosa a la cual se le descubrió un microorganismo causal, aunque se ha dicho que fue el carbunco, lo cual reafirmó el carácter infecto-contagioso de la lepra e impulsó el aislamiento indiscriminado de los enfermos en lazaretos. Este descubrimiento le valió a Hansen como mérito para denominar a la lepra “la enfermedad de Hansen”.

En Colombia, la lepra se vio como obstáculo al proceso de modernización del país, debido a que su presencia ocasionó problemas para exportar productos agrícolas y al impulso de la inmigración, con lo cual favorecieron la implementación de políticas de aislamiento, una abundante legislación, la creación de lazaretos y su control estatal, y el gasto en lepra de presupuesto de la higiene pública; es una de las enfermedades a las cuales más esfuerzos se dedicaron en las primeras décadas del siglo XX en Colombia.

Un siglo después, al comenzar el siglo XXI, la lepra es una enfermedad que no produce tanto interés entre los médicos –ni entre los gobernantes– porque muchos la consideraron como erradicada de la faz de la tierra. Según Elías Sevilla Casas, la lepra hoy es invisible puesto que una suerte de silogismo mágico opera en la cultura colombiana: “La lepra es algo del pasado; no debe existir, luego no existe”<sup>2</sup>.

El conocimiento y la difusión de la teoría bacteriológica propuesta por Hansen, además de constituir un descubrimiento científico sobresaliente, contribuyó lamentablemente –como ya se ha mencionado–, a afianzar la teoría de que los enfermos de lepra debían estar confinados en albergues para evitar el contagio; los censos deficientes arrojaron un número elevado de pacientes.

A finales del siglo XIX, Colombia aparecía en los informes sanitarios internacionales como uno de los países en el mundo más afectados por la lepra. En 1898, Nicanor Insignares, médico colombiano graduado en la Facultad de Medicina de París, estimó el número de pacientes con lepra en 30.000 en Colombia. Esta cifra exagerada, mundialmente famosa, clasificó a Colombia como una de las regiones del mundo con mayor incidencia de lepra. Por lo tanto, el gobierno del general Rafael Reyes (1904-1909) y la comunidad médica, comenzaron a hacer públicas nuevas estadísticas, reconociendo que los datos publicados anteriormente eran falsos.

Por otra parte, el Gobierno aprobó leyes severas que establecían el aislamiento obligatorio de los leprosos. Sin embargo, aunque el Estado colombiano tomó el control de los lazaretos, las leproserías no se convirtieron en instituciones médicas y la situación de los leprosos empeoró comparada con la del período anterior. Los pacientes y los residentes de los lazaretos se opusieron activamente a las medidas gubernamentales.

Fue así como el Estado contribuyó a reforzar la imagen de la enfermedad como ‘especial’, al establecer dos instancias oficiales de salud pública: una para la lepra y otra para el resto de los asuntos sanitarios. La lepra, pues, permaneció como una enfermedad ‘aparte’ y la medicalización se cumplió solo parcialmente<sup>3</sup>.

Según Hugo Sotomayor, la historia de la lepra en Colombia se divide en cinco periodos<sup>4</sup>:

1. El primer período abarca desde el ingreso de la enfermedad al Nuevo Reino de Granada, hasta el descubrimiento del bacilo por Hansen. Antes de este descubrimiento, se propuso, entre otras, la ‘teoría miasmática’, según la cual el conjunto de emanaciones fétidas de suelos y aguas impuras, era la causa de la enfermedad. Un evento que tuvo una profunda repercusión en el mundo de la lepra fue la noticia de que el sacerdote católico, el padre Damián, con una historia improbablemente libre de lepra, contrajo la enfermedad mientras trabajaba en la isla hawaiana de Molokai. Este suceso echó por tierra la teoría de que la lepra era hereditaria<sup>4</sup>.
2. El segundo período comprende desde el descubrimiento del bacilo hasta el fin del aislamiento de los enfermos de lepra en 1961 en los tres lazaretos existentes: Agua de Dios, Contratación y Caño de Loro. Esta y la época precedente coinciden con la era anterior a la sulfona, en la cual nunca existió un tratamiento verdaderamente eficaz contra esta enfermedad, debido a que por más de 3.000 años se utilizó el aceite de chaulmoogra (*Hydnocarpus wightiana*) (figura 1.1), con resultados muy variables y, en muchos casos, desalentadores<sup>5</sup>. En Colombia, Aaron Benchetrit, un médico español originario de Marruecos, llegado en 1926, intentó establecer un programa de tratamiento para la lepra a base del aceite de chaulmoogra, pero no tuvo acogida, por lo cual optó por establecer contratos departamentales que se fueron multiplicando después de que demostró la curación de pacientes en Agua de Dios (1927-1928). Hasta 1935, se habían tratado

sin seguimiento más de 700 pacientes y el aceite era preparado por el Laboratorio Nacional de Higiene.

Los derivados de *H. wightiana* habían sido el único tratamiento para la lepra que había mostrado alguna eficacia desde antes de la era cristiana. Este tratamiento se mantuvo hasta 1940 cuando, en el II Congreso Internacional de la Lepra en Bergen (Noruega), se propuso la diamino-difenil-sulfona como tratamiento efectivo contra la lepra, lo que constituyó un cambio excepcional en el tratamiento de la enfermedad porque, a partir de este hallazgo, fue posible terminar con el aislamiento de los enfermos en albergues.

El primer estudio para tratar la lepra con diamino-difenil-sulfona lo llevaron a cabo Guy H. Faget, et al., en Carville, Louisiana en 1941<sup>6</sup>. En 1947, se discontinuó el uso del aceite de chaulmoogra en Carville, el cual también era usado en Hawái y en los países de Europa, entre otros, con diferentes resultados<sup>7</sup>.

Por iniciativa del periodista francés Raúl Follereau, desde 1954, el último domingo de enero se conmemora el día mundial de la lepra. Más que una celebración, en los últimos 65 años este día se ha constituido en una opción conmemorativa para hacer un llamado internacional a la tolerancia, la solidaridad y la beneficencia para con miles de personas que aún padecen la enfermedad.

3. Durante el tercer período, hacia 1961, en Colombia, los enfermos de lepra recuperaron los derechos civiles gracias a la efectividad del tratamiento mencionado en la etapa anterior, razón por la que Contratación y Agua de Dios dejaron de ser leprosarios y se convirtieron en municipios.

Este período se extiende hasta 1981, cuando es introducida en Colombia la terapia con múltiples medicamentos: dapsona y rifampicina, para las formas paucibacilares de la enfermedad, y dapsona, rifampicina y clofazimina, para las formas multibacilares, sin limitación en la duración del tratamiento en estos últimos o hasta que mejoraran las lesiones en los pacientes paucibacilares. Esto produjo un cambio sustancial en la prevalencia de la lepra, mas no así en la incidencia, la cual hasta la actualidad continúa siendo muy alta, como lo ratifican los estudios epidemiológicos que reportan más de 300 casos nuevos por año.



**Figura 1.1:** Planta del *chaulmoogra* (*Hydnocarpus wightiana*) de donde se extrae el aceite que se utilizó para el tratamiento de los pacientes de lepra.

4. El cuarto período, se extiende desde 1986 hasta 1997, cuando se consideró que la enfermedad había sido eliminada en Colombia y la Organización Mundial de la Salud (OMS) tomó la determinación de restringir la duración del tratamiento para la forma multibacilar a 12 meses. Después de este periodo, se estableció el tratamiento por un lapso de un año para la lepra multibacilar y, de seis meses, para la paucibacilar.

La OMS se había propuesto eliminar la lepra para el año 2000. La eliminación se definió como tener una incidencia de menos de un caso por cada 10.000 habitantes; esto no se consiguió y se decidió ampliar el plazo hasta el 2005. Asimismo, se tomó la determinación de restringir el tratamiento para la lepra multibacilar a doce meses de duración y así lo consiguió.

5. Finalmente, en el quinto período, considerado desde 1997 hasta el momento actual, disminuyó la incidencia de lepra a nivel global y nacional, se creó un discurso médico permeado por la bioética, en el que se recalca la necesidad de superar el paternalismo y el autoritarismo en las relaciones entre médicos y pacientes, y se propone una bioética de tipo personalista, basada en el individuo: no hay enfermedades sino enfermos. La lucha no es contra una bacteria, es una lucha por mejorar la calidad de vida de cada persona.

### La lepra en el Nuevo Mundo

No existe ninguna evidencia de que la lepra existiera en América en la época precolombina. Algunos hallazgos arqueológicos, como los objetos de cerámica, sugirieron enfermedades diferentes tales como la leishmaniasis, debido a la presencia de destrucción de la nariz y los labios, expresados en las artesanías.

Se consideró que la lepra llegó al Nuevo Mundo con los conquistadores y los esclavos africanos que fueron traídos para trabajos forzados. A este respecto, existe la teoría de que Gonzalo Jiménez de Quesada tuvo lepra, que le ocasionó su muerte en Mariquita en 1579 <sup>7,8</sup>; otros opinan que murió más bien de sífilis. Por lo tanto, no hay certeza de que él fuera una de las personas que trajeron la enfermedad al continente americano.

Es más meritoria la teoría de que Cartagena, por su continuo tráfico de personas, especialmente provenientes del continente africano, fue el puerto de entrada de la lepra a Colombia. A pesar del mal trato que los esclavos negros recibieron por parte de los españoles, hubo personas destacadas que los ayudaron, entre quienes se encontraba el padre jesuita catalán san Pedro Claver, quien desarrolló su misión en el Hospital Real de San Lázaro de Cartagena de Indias, fundado en 1608. Este sacerdote trabajó en esta institución desde 1615 hasta su muerte, en 1654 <sup>8</sup>.

Entre 1604 y 1650, se produjeron varias disposiciones para dotar de recursos al Hospital de San Lázaro, procedentes de oficios vendidos en la Nueva Granada o de multas aplicadas por el Gobernador. También, se legisló con relación al contagio de la enfermedad: una Cédula Real de 1627, emanada de Felipe IV,

ordenó que los enfermos fueran trasladados al hospital, y llevaran con ellos sus propiedades personales para evitar que contagiaran a otros. En 1675, el Cabildo de Santa Fe se mostró alarmado por la introducción en la ciudad de un “achaque contagioso” y se comisionó a dos médicos para que examinaran a hombres y mujeres sospechosos de “haber sido tocados” por el mal lazario. En 1775, los residentes del Socorro (Santander) solicitaron la construcción de un hospital fuera de la villa, para recluir allí a los leprosos puesto que, de no detenerse la expansión del contagio, la enfermedad provocaría la extinción del comercio de los tejidos de algodón <sup>3</sup>.

En 1790, el gobernador de Panamá decretó que aquellos habitantes que conocieran individuos contagiados por lepra, estaban obligados –bajo la pena de una multa de 25 pesos– a denunciarlos ante las autoridades. En 1794, el virrey Ezpeleta ordenó a los alcaldes ordinarios de Santa Fe y a los comisarios de barrio, que indagaran por los leprosos de la capital y que organizaran su envío a Cartagena. En 1796, se procuró el traslado de todos estos enfermos al leprosalario Caño de Loro en Cartagena.

Debido a la construcción en Cartagena del Fuerte San Felipe de Barajas, y al establecimiento en dicha zona de miembros de la milicia, el hospital para leprosos resultaba mal ubicado. En 1763, se reunió la Junta con el gobernador, Marqués de Sobremonte, para decidir el sitio donde se trasladaría el Hospital de San Lázaro. Se comisionó al ingeniero Arévalo el estudio del lugar más apropiado. Fue propuesta La Cantera Vieja del Rey, situada en la isla de Tierrabomba frente a la bahía, más distante de la ciudad. El ingeniero Arévalo eligió la Cantera Vieja del Rey, por ser más cercana a la ciudad y haber en

sus alrededores abundante caliza y barro para hacer tejas, elementos necesarios para la construcción (9). Allí, en el sitio denominado Caño de Loro, desde finales del siglo XVIII, quedó construido el nuevo hospital para leprosalarios <sup>10</sup>.

Dado el interés por el comercio internacional, el gobierno del presidente Reyes les dio importancia a las cuestiones sanitarias y de salud pública. En 1873, como empresario de quina –básica para el tratamiento de la malaria– lideró una expedición a lo largo de los ríos Putumayo y Amazonas, la cual llegó hasta Río de Janeiro <sup>11</sup>.

Como consecuencia, el control de la expansión de la lepra se convirtió en prioridad para la administración del presidente Reyes: la lepra resultaba incongruente para la imagen de una nación que pretendía ubicarse en la ruta del progreso y la civilización. El nuevo gobierno comenzó a poner en práctica, de manera inmediata, las recomendaciones de los médicos en cuanto a la necesidad del aislamiento obligatorio. En 1905, el gobierno creó la Oficina Central de Lazaretos, una división del Ministerio de Gobierno, con el fin de unificar la dirección de las tres poblaciones que tenían el carácter de lazaretos: Agua de Dios, Contratación y Caño de Loro.

Anteriormente, cada una de estas instituciones dependía de juntas locales de beneficencia <sup>8</sup>. La Oficina Central de Lazaretos estaba formada por tres médicos: un jefe, un médico adjunto y un tercer médico, para examinar a los sospechosos de lepra. El presidente Reyes nombró a Pablo García Medina (1858-1935) como médico adjunto de la sección del Ministerio de Gobierno encargada de los lazaretos. Este médico era profesor de Fisiología de



la Universidad Nacional y fue, durante tres décadas, la persona más influyente en cuestiones de salud pública en Colombia <sup>12</sup>.

La Oficina Central de Lazaretos estaba encargada de su administración, sus rentas y su organización, y la Junta Central de Higiene regularizaba los aspectos científicos del control de la lepra. El Decreto Legislativo No. 14 del 26 de enero de 1905, firmado por el presidente Reyes decía:

“Al gobierno ejecutivo, corresponde la suprema dirección de los lazaretos, con el objeto de darles una organización uniforme, sometida a un mismo sistema en toda la República” <sup>13</sup>, y se insistía, en que el aislamiento de los enfermos de lepra, debía ser una medida urgente y muy necesaria.

Los enfermos que tenían medios económicos quedaban eximidos de la separación obligatoria en los lazaretos y eran autorizados a aislarse en su domicilio. Este decreto consideraba imperativo para todo colombiano la declaración a las autoridades de los enfermos de lepra y eximía a los médicos del secreto profesional en el caso de la lepra <sup>14</sup>.

La alcaldía de Bogotá estableció, en 1903, la declaración obligatoria de las enfermedades contagiosas, planteamiento al que el cuerpo médico se opuso. José María Lombana Barreneche dio como explicación que los pacientes dejarían de confiar en los médicos y los considerarían como cómplices de la policía. Este médico describió la deficiente situación sanitaria del país y diferenciaba entre higiene pública y privada, indicando que la pública se aplicaba a los pobres, mientras que la privada se restringía a los individuos poderosos económicamente <sup>14</sup>.

La posición de Lombana, quien a la vez expresaba su gran preocupación por la propagación de la lepra, es un ejemplo de las contradicciones que los médicos enfrentaban: tenían la consulta privada en gran estima, ya que habían sido entrenados para este tipo de práctica, pero los intereses de la salud pública parecían estar en contradicción con la privacidad de la consulta médica <sup>12</sup>.

La Junta Central de Higiene y la Oficina Central de Lazaretos complementaron las reformas con el objetivo de garantizar que el aislamiento obligatorio se cumpliera. Entre ellas, se menciona el abolir el rango de municipalidad que las poblaciones-lazaretos habían poseído, prescindir del movimiento de personas sanas que entraban y salían de los lazaretos, el mercado semanal de Agua de Dios, el que era abastecido por campesinos de los alrededores, desinfectar cartas u objetos que salían de las leproserías y prohibir a los leprosos tomar asiento en el transporte público.

La medida que más indignó a los habitantes de Agua de Dios, considerado el mayor de los lazaretos, fue el establecimiento de una cerca de alambre de púas para encerrar un área de media legua cuadrada, custodiada por la policía. Esta área fue denominada ‘cordón sanitario’ y los residentes del lazareto, leprosos o no, fueron forzados a permanecer dentro de ella <sup>12</sup>.

En 1906, el gobierno nacional continuó tomando medidas de control contra la lepra; entre ellas, se puede mencionar el nombramiento de Juan Bautista Montoya y Flórez, médico egresado de la Facultad de Medicina de París, como jefe de la Oficina Central de Lazaretos; además, creó un cargo médico en cada una de las capitales de los departamentos, para detectar enfermos de lepra;

instauró el Laboratorio Central de Lazaretos en Bogotá, para verificar los diagnósticos cuando fuese necesario, y nombró a un médico como director del laboratorio de Agua de Dios <sup>12</sup>.

En 1907, se expidió una ley que definió la lepra como una ‘calamidad pública’ y suprimió el aislamiento en el domicilio, objetando que había sido practicado en forma inadecuada. Para prevenir el contagio, esta ley prohibió la circulación de la moneda regular colombiana en los lazaretos, reemplazándola por una moneda especial denominada ‘coscoja’ (*figuras 1.2 y 1.3*). Además, se construyó un acueducto para garantizar el abastecimiento permanente de agua en los lazaretos y se edificaron residencias para médicos y farmacéutas en los alrededores de los leprosarios <sup>12</sup>.



**Figura 1.2:** A las monedas que circulaban en los lazaretos se les conocía como ‘coscojas’.

Desde 1908, tres médicos fueron nombrados para trabajar en Agua de Dios. En 1909, el gobierno designó personal no leproso para la administración de los lazaretos que, antes, había estado en manos de enfermos de lepra. Con estas medidas, el Estado colombiano asumió la organización de estas instituciones en forma centralizada, con el propósito de quitárselas a las Juntas de Beneficencia.

Durante todo el siglo XIX y la mitad del siglo XX, permaneció el lazareto en Caño de Loro. A mediados del siglo XX, una nueva política sanitaria estimuló a destruir el leprocomio. Los enfermos fueron trasladados a otros sanatorios semejantes.



**Figura 1.3:** Coscoja de 50 centavos

### Características de los lazaretos colombianos

Después de muchos intentos y, a la vez, de fracasos de diferentes propuestas a nivel nacional, para la construcción de instituciones que tuvieran las condiciones necesarias para atender al paciente con lepra, la literatura reporta los tres principales lazaretos en Colombia, según orden de aparición: Caño de Loro, Agua de Dios y Contratación. Estas instituciones han tenido características importantes para resaltar.

#### Caño de Loro en Cartagena

El Hospital de San Lázaro fue construido en 1592 en la esquina que cae en el último remate de Getsemaní, frente al fuerte de El Boquerón, lo que quiere decir que quedó ubicado en una zona central de la ciudad; esto originó protestas de los vecinos. Posteriormente, fue trasladado a las afueras de la ciudad, junto al Camino Real, al pie del monte que hoy en día lleva el nombre de San Lázaro.

Por muchos años, el hospital estuvo localizado próximo al castillo de San Felipe; estaba ubicado a la salida de la ciudad por la puerta de la Media Luna hacia el este –como lo narra Juan de Ulloa– un poco adelante del barrio de Getsemaní, al pie del monte que luego sirvió de fundamento al castillo de San Felipe<sup>14</sup>.

Entre 1598 y 1786, el lazareto se encontraba muy cerca de la ciudad de Cartagena, ubicación que permitió la creación de vínculos sociales entre los leprosos y las gentes sanas de la ciudad, estableciendo una serie de prácticas sociales que propiciaron la aparición de dos grupos poblacionales: leprosos y sanos. En otras palabras, los sistemas de auxilios

de los sanos hacia los enfermos desempeñaron un papel determinante en la vida cotidiana de la Cartagena colonial. La cercanía les permitía a los leprosos ser visitados por sus familiares, o que estos los visitaran a ellos, y podían salir a pedir limosna; los protomédicos que se arriesgaban a tratarlos podían hacerlo más seguido y los enfermos no tenían que esperar tanto por visitas ocasionales que, algunas veces, se demoraban hasta seis meses<sup>15</sup>.

Posteriormente, al construir el castillo de San Felipe, el Hospital de San Lázaro fue trasladado –cerca de 1796– a la isla de Tierrabomba, en un sitio conocido como ‘Caño de Loro’, y fue bautizado como ‘Lazareto de Caño de Loro’. Sobre este nombre hay leyendas locales que dicen que se llamaba ‘Caño del Oro’, pero que por la dicción de los locales terminó en ‘Caño de Loro’. Permaneció en este lugar hasta 1950, cuando el gobierno nacional determinó que los leprosos del lazareto de Caño de Loro, debían ser trasladados a Agua de Dios, leproscario ubicado en Cundinamarca (15). Un avión adaptado para la ocasión trasladó cerca de 400 enfermos desde la isla de Manzanillo, en la bahía de Cartagena, hasta Flandes (Tolima) y, de allí, fueron llevados en buses a Agua de Dios. Poco después, la isla de Tierrabomba donde quedaba el lazareto fue bombardeada por la fuerza aérea de Colombia (para suprimir todo vestigio de infección) (figura 1.4).

Esta noticia hubiera pasado inadvertida, al igual que la lucha de más de dos siglos, si no se hubiera anunciado que el territorio donde estaba ubicado iba a ser bombardeado por aviones de guerra de la Fuerza Aérea Colombiana (FAC) para eliminar cualquier vestigio del bacilo de Hansen y para impedir que las viviendas fueran usadas por otras personas.



Figura 1.4: “El caserío de Caño de Loro será bombardeado mañana por la FAC”, titular de El Tiempo del miércoles 20 de septiembre de 1960; se buscaba eliminar cualquier vestigio del bacilo de Hansen y para impedir que las viviendas fueran usadas por otras personas.

### Agua de Dios

La fundación de este leproscario se debió a que un grupo de 70 enfermos de lepra y sus familias fueron desterrados de Tocaima, y se vieron obligados a invadir los terrenos de la hacienda Agua de Dios. Con la Ley C de 1864, se creó dicho lazareto, por orden del Estado de Cundinamarca (figuras 1.5 y 1.6).

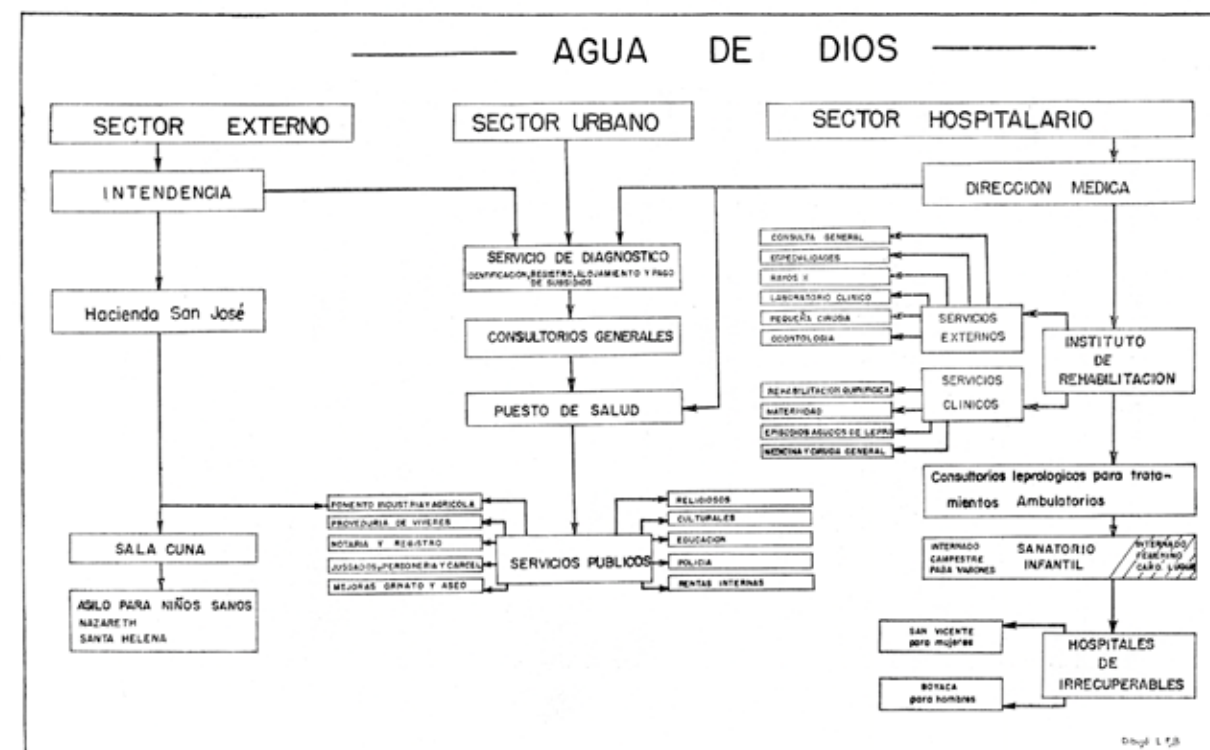
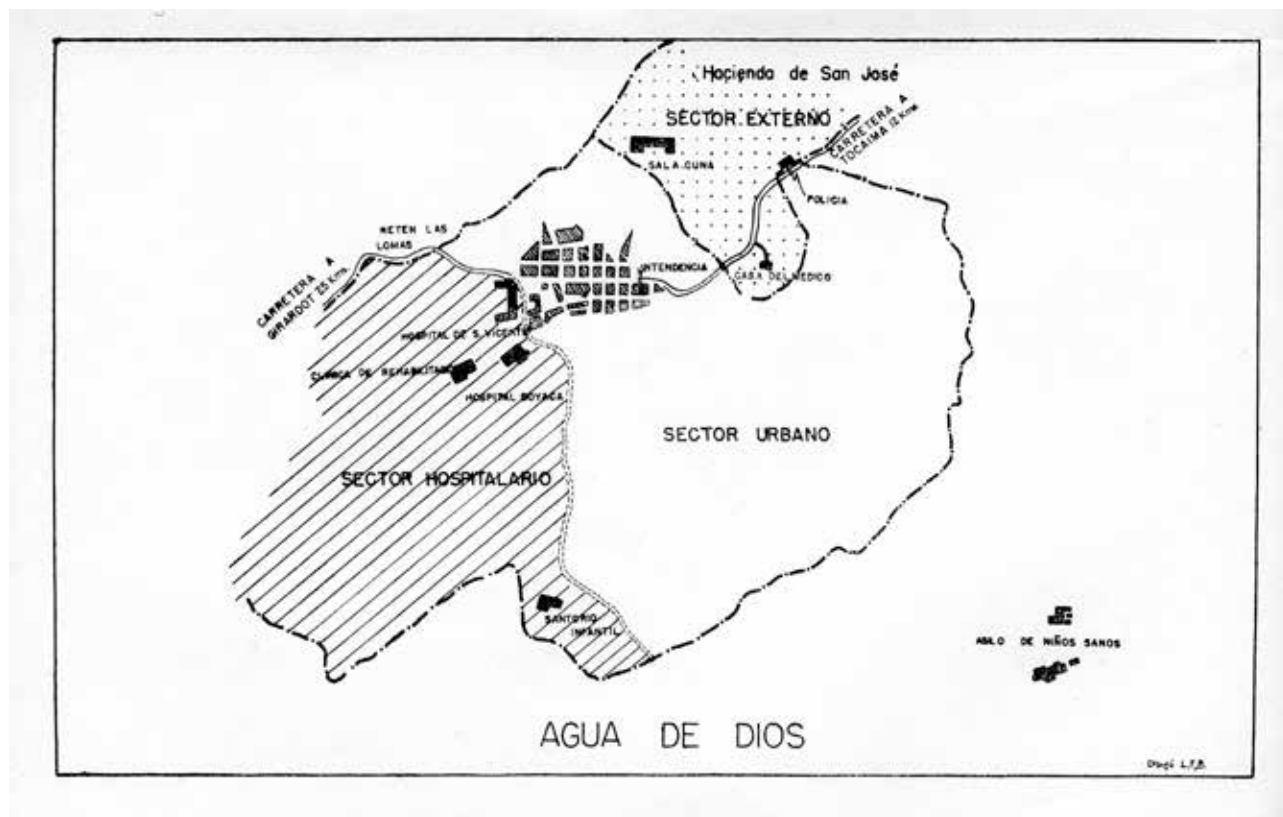


Figura 1.5: Organigrama del leproscario Agua de Dios



**Figura 1.6:** Mapa de distribución del leprosario Agua de Dios



**Figura 1.7:** Fachada del Edificio Carrasquilla que albergaba los pacientes del leprosario Agua de Dios

Posteriormente, en 1867, el Estado colombiano compró esos terrenos a Manuel Murillo Toro para destinarlos a lazareto (*figura 1.7*), y el 10 de agosto de 1870 fue la fecha de su fundación. Una vez constituido en leprosario, y desde 1894 hasta 1962, se hizo un cerco que impedía la entrada de los sanos y la salida de los enfermos (*figuras 1.8 y 1.9*). Todas las víctimas de la lepra fueron obligadas a permanecer allí debido a la errada creencia de que el mal era muy contagioso (*figuras 1.10, 1.11 y 1.12*). Las condiciones de abandono de esta población comenzaron a disminuir con la llegada del padre salesiano Miguel Unía en 1891. Él llevó alivio material y espiritual, e inició la redención de Agua de Dios con unos pequeños talleres de oficios y un internado <sup>16</sup>.

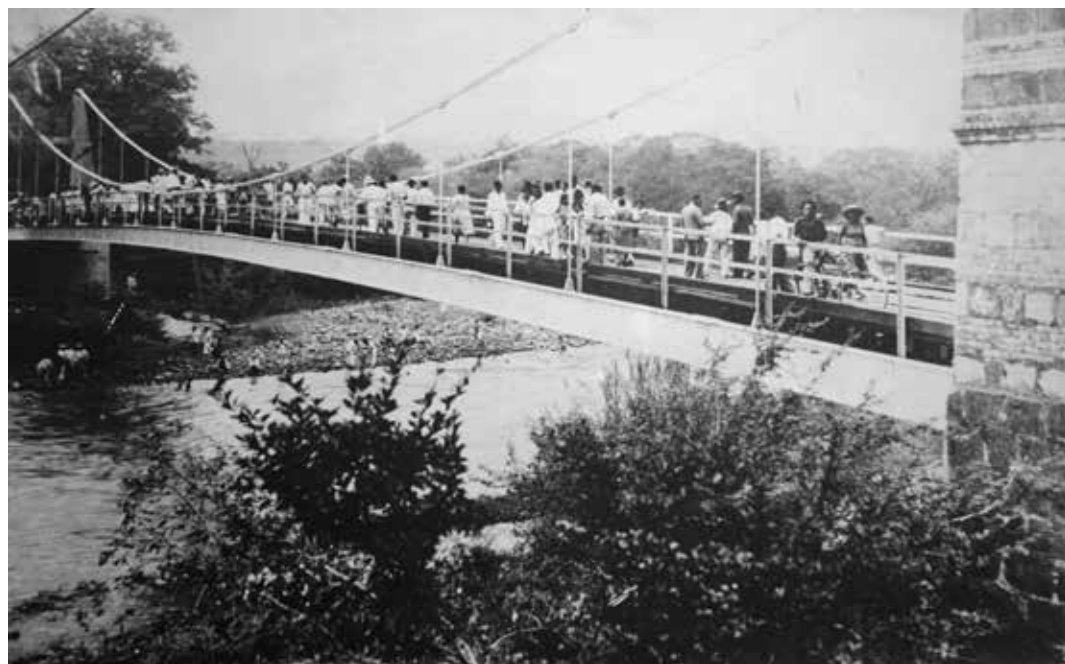
Desde entonces, muchos sacerdotes salesianos han entregado su vida al servicio de estas personas. La lepra ya no es la antigua enfermedad que generaba temor con solo nombrarse, ni Agua de Dios el pueblo condenado al que nadie podía acercarse y del cual nadie podía salir; esto, gracias al trabajo sacrificado y humanitario de los Salesianos, las Hermanas de la Presentación y al Instituto de los Sagrados Corazones.

Por lo menos hasta la aparición del código de Nuremberg que condenó la experimentación en humanos en 1946, dicha práctica fue corriente en la medicina occidental y no se limitó al caso de la ciencia nazi. En 1893, el médico Daniel Vega inoculó productos biológicos de leproso –suero y sangre– en 14 niños voluntarios sanos residentes en Agua de Dios, 12 de los cuales desarrollaron lepra posteriormente; no obstante, no pudieron llegar a ninguna conclusión porque, en ese momento, persistían las teorías de la transmisión de la lepra por la herencia o por el medio ambiente. Experimentos como este se adelantaron mientras que persistían las condiciones deficientes en las que vivían los pacientes de lepra y sus familiares en los lazaretos <sup>8</sup>.

Desde 1963, Agua de Dios pasó a ser un municipio (*figuras 1.13 y 1.14*). Hoy en día, es una población de 90 km<sup>2</sup> y cuenta con todos los servicios públicos. Su población es de 15.000 habitantes, en su gran mayoría sanos.

La infraestructura del municipio se caracteriza por tener tres hospitales, una clínica, un centro de salud, un ancianato, instituciones para niños, un banco, establecimientos escolares, un teatro y colegios de bachillerato agropecuario, comercial y clásico. Existen comunidades religiosas que apoyan a la población, razón por la que esta cuida la práctica de su fe como la mejor terapia. Buena parte del progreso se debe al apoyo dado durante años por instituciones extranjeras.

**Figura 1.8:** Puente de los Suspiros que marcaba el inicio del leprosario Agua de Dios, en donde se despedían los pacientes de sus familiares. Museo Médico de la Lepra, Agua de Dios.



**Figura 1.9:** Aspecto actual del Puente de los Suspiros sobre el río Bogotá, entre los municipios de Tocaima y Agua de Dios



**Figuras 1.10, 1.11 y 1.12:** Población escolar del sanatorio de Agua de Dios. Cortesía del Museo Médico de la Lepra, Agua de Dios



**Figura 1.13:** Vista aérea del municipio de Agua de Dios



**Figura 1.14:** Iglesia del municipio de Agua de Dios

### Contratación

Se encuentra ubicado en el departamento de Santander (*figuras 1.15 y 1.16*). Este lazareto tuvo su origen en 1822, debido a que la población de la Real Villa del Socorro empezó a protestar en contra de las personas que padecían lepra. Fue así como el sitio denominado El Ragadillo, que era un área de la finca, se trasladó al municipio de El Curo, en la vereda Santa Rosa, a orillas del río Suárez <sup>17</sup>.

Allí fueron reclutados los pacientes de lepra de Santander y de las provincias de Pamplona y Tunja (Norte de Santander y Boyacá). A pesar de que las viviendas eran en chozas de paja y madera, los reclutados permanecieron allí durante más de 35 años. Otra característica importante de esta región fue la explotación de la cáscara de quina cerca de la montaña; hacia el año 1850, los 'quineros' descubrieron el valle al cual se trasladaron y fue así como este se convirtió en centro de contratos para la extracción de quina. Entonces, el lugar se identificó como Valle de los Contratos, La Contrata, y más adelante, llegó a ser Contratación <sup>18</sup>. Esto se logró gracias a la declaración expedida en 1906, en la que Contratación se convirtió en un corregimiento destinado para el reclusorio de enfermos de lepra.

Por último, es necesario resaltar que el traslado de los enfermos se autorizó por decreto, en 1861; el nuevo asentamiento recibió el nombre de Contratación y, en 1906, lo declararon corregimiento destinado para el reclusorio de enfermos de lepra (*figuras 1.17, 1.18 y 1.19*) <sup>18</sup>.



**Figura 1.15:** Plaza central del municipio de Contratación con su catedral



**Figura 1.16:** Iglesia de Contratación



Figura 1.17: Entrada del Sanatorio de Contratación



Figura 1.18: Vista interna del Sanatorio de Contratación



Figura 1.19: Patio interno con busto de San Juan Bosco, Contratación

En 1903, mediante la expedición de una ley, se ordenó la creación de un lazareto en cada uno de los departamentos, para ser financiados con el impuesto a las herencias. A partir de 1905, la dirección de los lazaretos pasó a ser responsabilidad del Gobierno Nacional. El Lazareto de Agua de Dios albergó a miles de enfermos de lepra; recibió al compositor santandereano Luis Antonio Calvo, y a otros literatos, escritores, periodistas y pintores, entre otros. En 1910, se establecieron los límites territoriales de los lazaretos y, por medio de la expedición de un nuevo decreto, se creó en cada uno de ellos la Oficina de Juzgado, la Notaría, el Registro de Instrumentos Públicos y Privados, y la Personería, y se ordenó la acuñación de una moneda de circulación restringida para leproarios por un valor total de \$ 40.000 y en denominaciones de 1, 2, 5, 10 y 50 centavos<sup>18</sup>.

Asimismo, en 1913, mediante la expedición de un nuevo decreto, se creó el cordón sanitario, el que recluyó a los enfermos y los separó del resto del país. En 1927, se reglamentaron los asilos para niños sanos nacidos de enfermos, que debían ser separados de sus padres: los varones eran trasladados al municipio de El Guacamayo y, las niñas, a Guadalupe, en el departamento de Santander<sup>19</sup>.

De esta manera, el establecimiento de pueblos para leproso obedeció a las medidas de salubridad, y llegó a ser parte del esfuerzo constante y permanente de los pacientes a nivel mundial, por encontrar un lugar en el que no se sintieran rechazados.

La presencia de los salesianos en los lazaretos nacionales de Agua de Dios y Contratación trajo consigo resultados innovadores, como la reducción del número de muertos, la regulación de la miseria y la caridad entre los mismos enfermos y la prevención de los suicidios de los enfermos

desesperados, lo cual propició que estos lazaretos se convirtieran en asilos de beneficencia y caridad, organizados como comunidades productivas plenamente intervenidas y regidas por los preceptos espirituales de los salesianos.

Por la misma época, los médicos y científicos colombianos orientaron sus esfuerzos hacia el estudio de los orígenes, el tratamiento y la transmisión de la lepra; entre ellos, Juan de Dios Carrasquilla Lema (figura 1.20), quien presentó a la Academia de Medicina su teoría de la adquisición de la lepra por contagio y combatió la transmisión hereditaria con el trabajo “Etiología y el contagio de la lepra”. Asimismo, presentó su conferencia sobre la seroterapia en el tratamiento de la lepra, la cual basó en las experiencias de Richet y Héricourt sobre el tratamiento seroterápico de la sífilis, inyectando a pacientes el suero de un animal, perro o asno, al cual se le había inyectado previamente sangre de un sífilítico. Los resultados de estos estudios fueron remitidos por la Academia de Medicina de Colombia a la de París. También, el doctor Carrasquilla estudió el cultivo del bacilo y presentó, en el Tercer Congreso Científico Latinoamericano (Rio de Janeiro, 1905), a la pulga *Pulex irritans* como agente de la infección, basado en el hallazgo del bacilo en el contenido intestinal de las pulgas que habían chupado sangre de leproso, observación que realizó durante el primer semestre de 1899<sup>19,20</sup>.

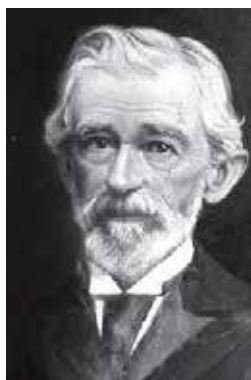
Carrasquilla escribió: “[...] Se ha dicho y se ha seguido repitiendo con insistencia que el único medio que la ciencia reconoce como eficaz para detener la propagación de la lepra es el aislamiento en un lugar conveniente. Con esta proposición emanada de sociedades que se dicen científicas, se calumnia a la ciencia y se pregona su impotencia en su propio nombre. ¿Qué habría hecho, en efecto, la

ciencia si hubiera llegado en tantos siglos a declarar que el aislamiento en lugar conveniente es lo que ella reconoce como único medio de contener la propagación de una infección? Eso se hizo en los primitivos tiempos, cuando la medicina se hallaba muy atrasada; pero hoy después de tantos y tan importantes adelantamientos como se han hecho en la medicina, sobre todo después de los trabajos de Pasteur y sus sucesores, salir diciendo eso de la ciencia, es o desconocer sus progresos o negar su influencia y declarar nulo y de ningún valor cuanto ha hecho. Decir que solo una isla desierta, perdida en la inmensidad del Océano, adonde se remitan a viva fuerza a los leproarios a perecer de miseria, es lo único que reconoce la ciencia, como medida eficaz para la propagación del mal equivale a decir que, en nombre de la ciencia, deben condenarse al suplicio a todos los que han tenido la desgracia de sufrir y padecer el terrible mal.”

Posteriormente, Guillermo Muñoz Rivas (figura 1.21) continuó estudiando la teoría insectógena de la lepra en el Laboratorio de Lepra del Instituto Nacional de Salud en su sede de San Gil y, desde allí, este científico logró la publicación de varios artículos, con los que hizo aportes al estudio de esta enfermedad, sin alcanzar la consolidación de los mismos (figuras 1.22 y 1.23)<sup>21</sup>. Tampoco logró transmitir la lepra al armadillo regional, que era su principal objetivo.

La obra de la medicina no es de destrucción, de exterminio, y mucho menos de castigo; quede esto para los legisladores, quienes sabrán si tienen derecho para tratar a los desgraciados como criminales, y entonces la justicia exigiría que se aplicara el mismo rigor a todos los miembros de la Sociedad atacados por enfermedades infecciosas”<sup>20</sup>.

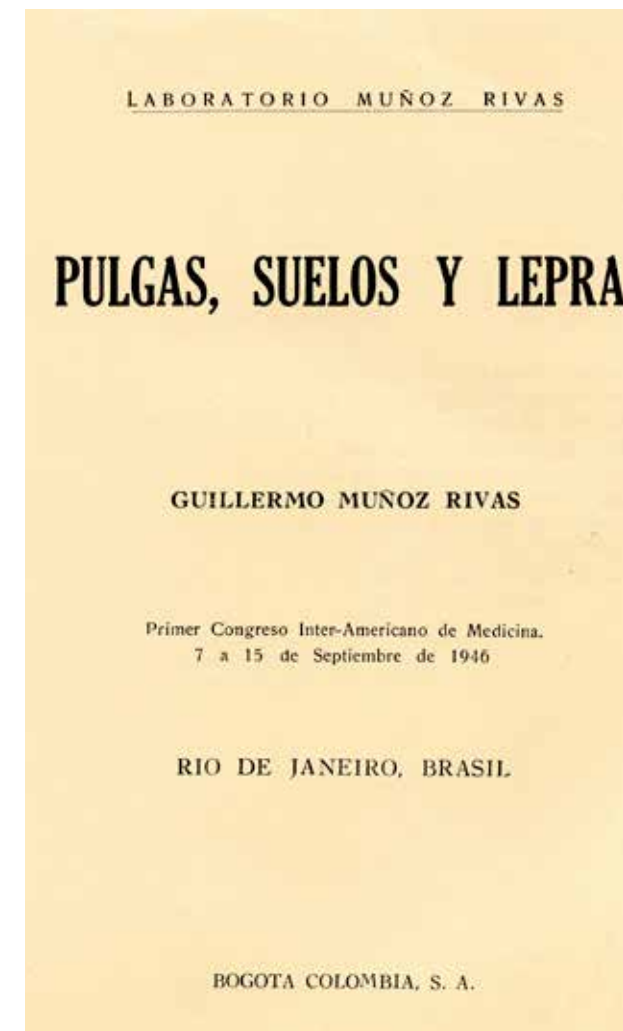
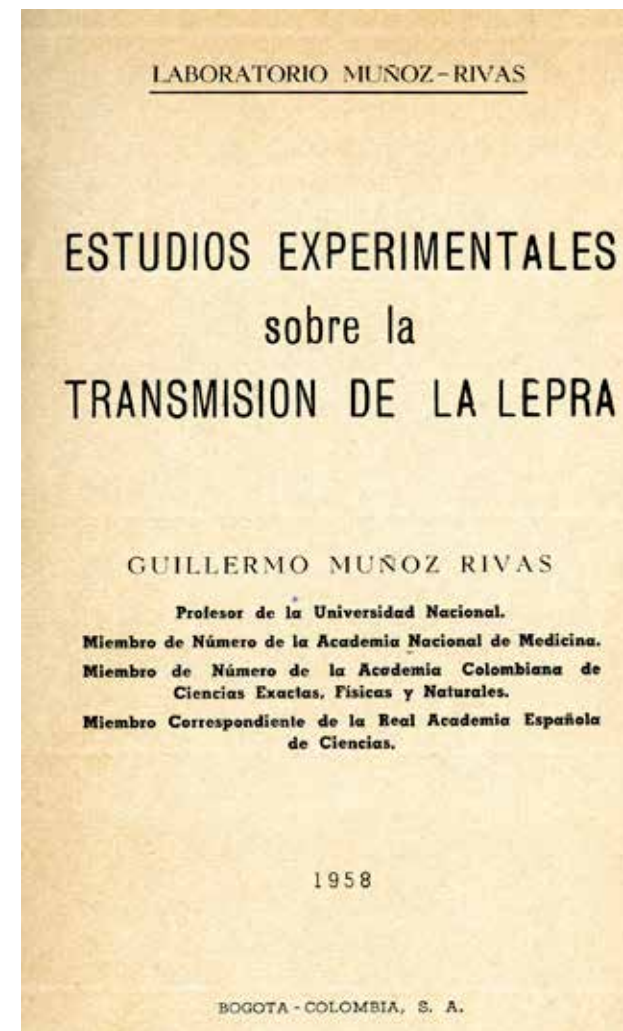
**Figura 1.20 :** Juan de Dios Carrasquilla Lema, autor del trabajo "Etiología y el contagio de la lepra"



**Figura 1.21:** Guillermo Muñoz Rivas, director del Laboratorio de Lepra del Instituto Nacional de Salud en su sede de San Gil



**Figuras 1.22A y B:** "Lepra. Estudios experimentales", de Guillermo Muñoz Rivas, libro publicado en 1958



**Figura 1.23:** "Pulgas, suelos y lepra", de Guillermo Muñoz Rivas, trabajo presentado en el Primer Congreso Interamericano de Medicina, Rio de Janeiro, Brasil, 1946

**Figura 1.24:** Federico Lleras Acosta (1877-1938), director del Laboratorio Central de Investigaciones de la Lepra

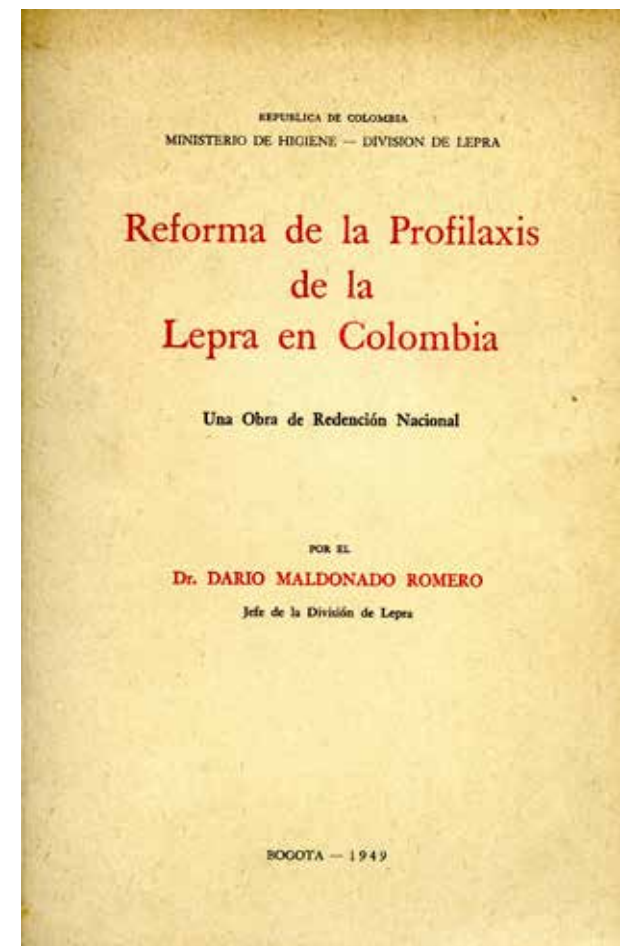


Otro científico colombiano que hizo aportes importantes al estudio de la lepra, fue Federico Lleras Acosta (1877-1938) (*figura 1.24*), médico veterinario y bacteriólogo, quien enseñó Bacteriología en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Sus principales trabajos estuvieron relacionados con intentos para cultivar el bacilo de la lepra. Asimismo, se inspiró en los trabajos de Lowenstein con el bacilo de Koch y cultivó sangre de enfermos de lepra en el medio de Petraghani. Intentó obtener una reacción de laboratorio para su diagnóstico, análoga a la reacción de Wassermann y de Kahn para la sífilis, que se llamó 'reacción Lleras'. Inoculó estos cultivos en animales de laboratorio, y trató de obtener anticuerpos para elaborar sueros y vacunas.

Durante el gobierno de Alfonso López Pumarejo (1934-1938), del cual formaba parte Carlos Lleras, hijo del doctor Lleras Acosta, se creó el Laboratorio Central de Investigaciones de la Lepra, de cuya dirección se encargó este investigador <sup>21</sup>. Darío Maldonado Romero (*figura 1.25*), a partir de año de 1930, dedicó gran parte de su vida al cuidado de los enfermos de lepra y publicó importantes estudios, como la "Micobacteriasis anestésica, 100 años" (*figuras 1.26 y 1.27*) <sup>22</sup>.

Posteriormente, hacia 1938, dicho laboratorio se inauguró como el Centro Dermatológico Federico Lleras, como homenaje post mortem al médico veterinario, cuya dirección la asumió el doctor Luis Patiño Camargo (*figuras 1.28 y 1.29*). En 1946, se inició el tratamiento de la lepra con sulfona como monoterapia y por vía intravenosa <sup>22</sup>.

**Figura 1.25:** Darío Maldonado Romero, autor de varios trabajos sobre la lepra en Colombia



**Figura 1.26:** Libro de Darío Maldonado Romero, publicado en 1949



**Figura 1.27:** Libro de Darío Maldonado Romero, publicado en 1953



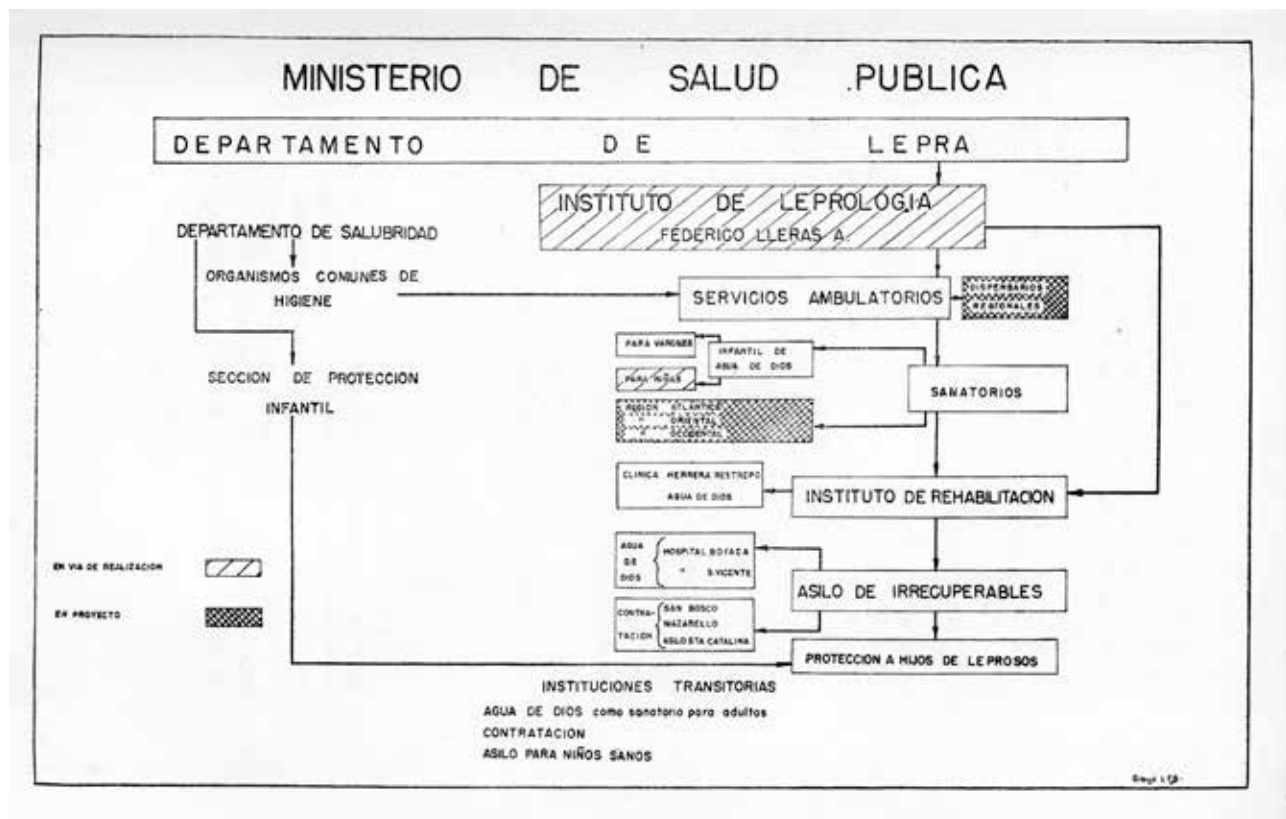


Figura 1.28: Organigrama del Instituto de Leprología Federico Lleras Acosta, como parte del Departamento de Lepra del Ministerio de Salud Pública, 1953

En 1935, el doctor Lleras afirmó que había cultivado el bacilo de Hansen, pero que aún no podía demostrar que fuese el verdadero bacilo de la lepra. En 1936, anunció haber conseguido lo que nadie antes había logrado: el cultivo de *M. leprae*. Algunos de sus estudiantes fueron apáticos y consideraron que los cultivos eran contaminaciones.

El 12 de noviembre de 1937, la Universidad de Antioquia le otorgó el título de doctor honoris causa. En 1938, el doctor Lleras viajó a El Cairo con el propósito de asistir a la IV Conferencia Internacional de la Lepra y presentar los resultados de sus estudios; infortunadamente, no lo logró, pues murió en el

trayecto a Egipto, en Marsella el 18 de marzo, cuando iba a cumplir sesenta años. La Conferencia decidió incluir en sus conclusiones una resolución de pesar por la pérdida de Federico Lleras Acosta. En abril de 1939, la Revista de la Academia de Medicina publicó que un gran número de investigadores creyeron haber obtenido el bacilo de Hansen en cultivo<sup>23</sup>.

Gracias a la introducción en 1941 de la glucosulfona de sodio o promina en el lazareto de Carville, Louisiana, por el doctor Guy Faget y, después, de otras sulfonas como la diamino-difenil-sulfona (DDS) o dapsona, dejó de ser obligatoria la reclusión de los enfermos en leprosarios<sup>23</sup>.

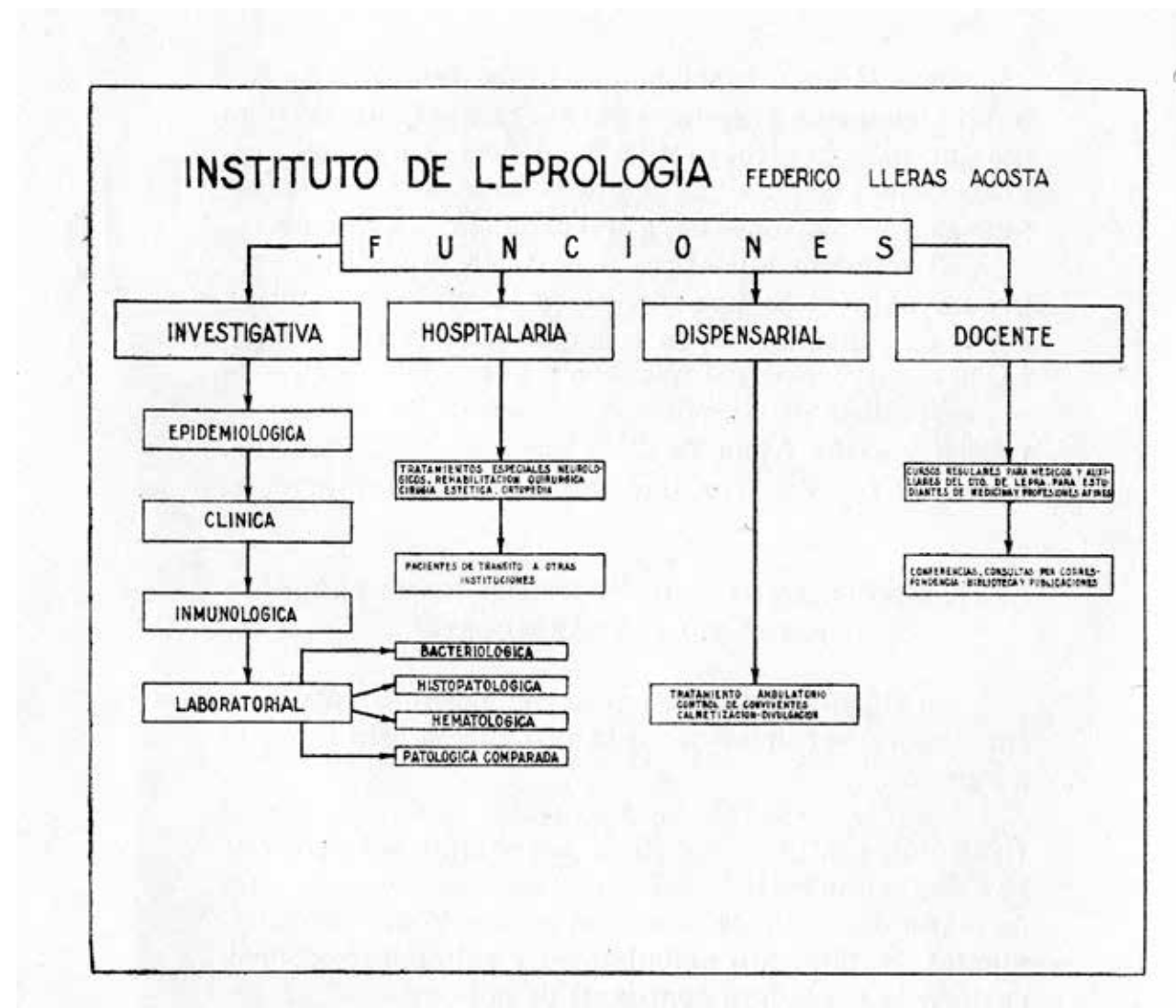


Figura 1.29: Organigrama y funciones del Instituto de Leprología Federico Lleras Acosta, 1953

Los enfermos de lepra recobraron la ciudadanía colombiana y sus derechos en 1961, con la extinción y sustitución de los lazaretos por dispensarios, sanatorios u hospitales generales para enfermos de lepra. También, se crearon los municipios de Agua de Dios y Contratación, en estado de igualdad con las demás municipalidades. La Ley 148 de 1961 suprimió definitivamente los lazaretos y autorizó a las asambleas departamentales de Santander y Cundinamarca para crear los municipios de Contratación y Agua de Dios; además, restableció los derechos civiles políticos y sociales de los enfermos de lepra: “[...] a partir de la promulgación de la presente ley, las personas enfermas de lepra tendrán los derechos civiles y políticos y garantías sociales que consagran la constitución nacional, con prerrogativas que les concede la presente ley [...]”.

En 1974, se planteó el proyecto de creación de un laboratorio de campo en la ciudad de San Gil con el apoyo del Instituto Nacional de Salud y del Grupo de Control de Lepra del Ministerio de Salud.

En 1985, se tenían registrados más de 12.000 casos de lepra. Un paso significativo en su control fue el ya mencionado tratamiento múltiple contra el bacilo de Hansen.

Esta poliquimioterapia causó un extraordinario impacto mundial: redujo la incidencia de la enfermedad, ha curado a más de 16 millones de personas y evitado un sinnúmero de incapacidades. En 1991, la OMS comprometió a todos los países endémicos en la tarea de eliminar la lepra para el año 2000. La eliminación se definió como tener una prevalencia de la enfermedad de menos de un caso por cada 10.000 habitantes, lo cual se logró en el 2005

### Peligros de la monoterapia

En contraste con la era de la presulfona, en la cual no había ninguna esperanza de curación, el nuevo tratamiento creó un entusiasmo exagerado que encegueció a los científicos sobre los peligros de la monoterapia para una infección crónica por micobacterias y las lecciones aprendidas para el tratamiento masivo de la tuberculosis fueron ignoradas por los médicos que trataban la lepra.

Las primeras alertas aparecieron en un reporte de Malasia sobre resistencia a la sulfona en un pequeño grupo de pacientes, cuyo tratamiento había sido rigurosamente supervisado <sup>24,25</sup>. Es importante anotar que el doctor Fabio Londoño (*figura 1.30*), médico y dermatólogo graduado en la Universidad de Buenos Aires, en 1975, reportó el primer caso de resistencia primaria a la lepra en Colombia (Carta al editor, *Leprosy Review*). El largo tiempo de multiplicación de *M. leprae* y la evolución lenta de la infección, habían sugerido que la resistencia al medicamento no iba a aparecer; sin embargo, gracias al uso del modelo de la técnica de inoculación en la almohadilla plantar del ratón –descubierto por Shepard en 1960 <sup>26</sup>, fue incontrovertiblemente demostrada.

El doctor Londoño llegó a atender consulta de Dermatología al Instituto Federico Lleras Acosta (I. F. Ll. A.) en 1957. En el Congreso de Lepra que se llevó a cabo en Manizales, fue designado como director de la Campaña de Lepra del Ministerio de Salud, e instaló su oficina en el I.F.Ll.A. En 1962, fue encargado de la Dirección del Instituto con funciones de jefe del Programa de Lepra y, posteriormente, fue nombrado director del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. En 1964, el I.F.Ll.A. pasó a llamarse Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta y el doctor

Londoño fue nombrado en propiedad como su director. Bajo su dirección, el Centro Dermatológico dejó de ser un centro dedicado únicamente a la atención de enfermos de lepra, y se amplió su campo de investigación al mismo tiempo que se convirtió en una institución docente y continuó siendo asistencial <sup>22</sup>, origen de la especialidad de Dermatología en Colombia.



**Figura 1.30:** Fabio Londoño González (1928-1998)

### La era posterior a la sulfona

Una nueva era había empezado. La monoterapia con dapsona era ya inadmisibles para el tratamiento de una enfermedad crónica por micobacterias. Afortunadamente, apareció un nuevo antibiótico semisintético: la rifampicina, con gran efecto bactericida contra el bacilo en una dosis mensual. En 1982, la OMS la empezó a utilizar, administrada junto con clofazimina y dapsona, para las formas multibacilares de lepra <sup>17</sup>. Se usó el tratamiento biconjugado de seis meses para la lepra paucibacilar, junto con la dapsona, y de dos años o hasta obtener baciloscopias negativas con el tratamiento triconjugado de rifampicina, dapsona y clofazimina.

En 1985, en Colombia se tenían registrados más de 12.000 casos de lepra. Un paso significativo en su control fue la poliquimioterapia preconizada por la OMS desde 1981 que, en Colombia, se empezó a usar desde 1986. Después de la promulgación de la Ley 100 de 1993, el Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud encargó al Ministerio de Salud la elaboración de las respectivas normas técnicas y las guías de atención integral para ser difundidas en todo el país. Se fijó como política nacional eliminar la lepra como problema de salud pública antes del año 2000, reduciendo la incidencia a menos de un caso por cada 10.000 habitantes para ello <sup>4</sup>.

Finalmente, vale la pena resaltar el hecho de que el doctor Fabio Londoño, en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, fue la primera persona en Colombia –y una de las primeras en el mundo– en utilizar el esquema triconjugado de rifampicina, ofloxacina y minociclina como tratamiento alternativo para aquellos pacientes que presentaran resistencia a la poliquimioterapia tradicional de dapsona, clofazimina y rifampicina.

## Referencias

1. Martínez AF, Guatibonza SA. Cómo Colombia llegó a ser la primera potencia leprosa del mundo: 1869-1916. *Colombia Médica*. 2005;36:244-53.
2. Sevilla CE. Los mutilados del oprobio: estudios sobre la lepra en una región endémica en Colombia. Bogotá: Colcultura; 1995.
3. Obregón D. Batallas contra la lepra: Estado, medicina y ciencia en Colombia. Medellín: Fondo Editorial Universidad EAFIT; 2002.
4. Sotomayor HA. Aspectos históricos y geográficos de algunas enfermedades importantes en Colombia. Bogotá: Universidad Militar Nueva Granada; 2012.
5. Benchetrit A. Datos para la historia de la lepra en Colombia durante la década de 1926 a 1936. Bogotá: Editorial Minerva, Ltda.; 1960.
6. Faget GH, Pogge RC. The therapeutical effect of promin in leprosy. *Pub Health Rep*. 1945;60:1165.
7. Pérez-Pinzón LR. La lepra en Santander: tratamientos y maltratamientos históricos. *Anuario de Historia Regional y de las Fronteras*. 2005;10:215-28.
8. Montoya y Flórez JB. Contribución al estudio de la lepra en Colombia. Medellín: Imprenta Editorial; 1910.
9. Bueno GA. El apóstol de los negros, Pedro Claver, y sus intérpretes. *Mutatis Mutandis*. 2015;8:181-96.
10. Serpa F. Apuntes para la historia de la lepra en Colombia. En: Serpa F, editor. Páginas de historia de la medicina. Bogotá: Éxito Editores; 1992. p. 27-36.
11. Sotomayor HA. El lazareto de Caño de Loro, Bahía de Cartagena, Colombia. *Revista de Ciencias Biomédicas*. 2011;2:338-48.
12. Obregón D. Medicalización de la lepra: estrategia nacional. *Anuario Colombiano de Historia Social y de la Cultura*. 1997;24:139-65.
13. Quevedo VE. Ciencias médicas, estado y salud en Colombia: 1886-1957. *Historia Social de la Ciencia en Colombia*. 1993;8:161-289.
14. Lombana JM. Declaración obligatoria de las enfermedades infecciosas. *Archivo Histórico. Revista Médica*. 1903;23:883-7.
15. Aristizábal GT. Conventos y hospitales de la ciudad de Cartagena colonial. Bogotá: Ancora; 1998.
16. Romero K. El real hospital de San Lázaro d Cartagena de Indias y las reformas borbónicas (1760-1810) (tesis). Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2012.
17. Rodríguez G, Pinto R. La lepra: Imágenes y conceptos. Bogotá, D. C.: Universidad de Antioquia, Universidad de La Sabana; 2007. p. 1-7.
18. Cardona N. Lepra: Enfermedad milenaria y actual. *Iatreia*. 2011;24:51-64.
19. Archivo General de la Nación. Lazaretos. Folios 80-91.
20. Carrasquilla JD. Memoria sobre la lepra griega en Colombia. Extracto, Conferencia de Berlín, 11-16 de octubre 1897. *Revista de la Facultad de Medicina*. 1993;1: 46-8.
21. Muñoz RG. Algunas observaciones relacionadas con las pulgas y la transmisión de la lepra. *Revista de la Facultad de Medicina*. 1942;X:635.
22. Varela CI. Historia de la dermatología en Colombia. Cali: Prensa Moderna Impresores S.A.: 2005. p. 341.
23. Bejarano J. Rasgos biográficos del profesor Federico Lleras Acosta. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. 1938;11:140-1.
24. Zubiría-Consuegra R, Rodríguez-Rodríguez G. Historia de la lepra. Ayer, hoy y mañana. *Revista Academia de Medicina*. 2010. Fecha de consulta: 19 de abril de 2010. Disponible en: [www.encolombia.com/medicina/academedicina/academ25161-lepra.htm](http://www.encolombia.com/medicina/academedicina/academ25161-lepra.htm)
25. Browne S. The history of leprosy. In: Hastings R. *Leprosy*. Edinburgh, London: Churchill Livingstone; 1985. p. 1-14.
26. Shepard C. Experimental leprosy. In: Hastings R. *Leprosy*. Edinburgh, London: Churchill Livingstone; 1985. p. 269-86.



# **Epidemiología**

---

---

*Claudia Marcela Castro y  
Leonardo Lara-Cuéllar*

**2**

---

---

## Origen de la lepra

La lepra fue una de las primeras enfermedades descritas en el mundo antiguo, caracterizada por cambios muy importantes en el aspecto físico de los enfermos que la sufrían <sup>1</sup>.

Los registros más antiguos sobre la lepra están consignados en los llamados 'Papiros de Berlín 6619', que datan de la época de Ramsés II (2160-1700 a. C.) del Imperio Medio Egipcio y fueron descubiertos a principios del siglo XIX en la necrópolis de Menfis, Saqqara <sup>2</sup>.

Con base en los resultados de los estudios genómicos, se ha sugerido que la enfermedad tuvo su origen en el África oriental hace más de 100.000 años y que, con los flujos migratorios, se habría extendido hacia la India, el territorio entre África y el Medio Oriente y Europa, y desde Europa hacia las Américas <sup>3,4</sup>.

En un estudio reciente, se propusieron dos modelos de expansión de la enfermedad de acuerdo con el hallazgo de la diversidad genética de algunas cepas del periodo medieval en Europa. El primer modelo ubica como origen de la lepra a la Eurasia occidental, y desde allí la enfermedad se extendió al resto del mundo; el segundo modelo se refiere a la introducción de cepas de *Mycobacterium leprae* desde diversos orígenes hacia Europa, antes y durante el período medieval (5). El estudio de más cepas antiguas de las diferentes regiones podrá, en un futuro, mejorar la comprensión de la historia de la lepra en el mundo. Sin embargo, es claro, que cualquiera que haya sido su origen, la conquista del continente americano trajo consigo la introducción de la lepra en América.

En Suramérica, la presencia de la enfermedad fue notoria en Brasil y Colombia hasta bien entrado el siglo XX. Antes de la introducción de las sulfonas, la enfermedad estaba dispersa en la mayoría de los países suramericanos. En Argentina, en 1938, el Departamento Nacional de Salud reportó 3.579 casos conocidos. En Bolivia, hubo 230 casos en 1944. Chile no reportó ningún caso, aunque el gobierno chileno convirtió a la Isla de Pascua en una colonia de lepra que reportó cientos de personas con la enfermedad en 1940. Ecuador reportó 1.000 personas en 1944. Todas las Guayanas informaron una gran presencia de la enfermedad.

Si bien no se había realizado ninguna encuesta en Paraguay, se estima que 2.000 personas padecían la enfermedad. Perú y Venezuela informaron no más de 3.000 casos cada uno, en 1939, y Uruguay, entre 500 y 1.000 casos durante la misma época <sup>6</sup>.

En Colombia, para el año 1833, la lepra se consideraba un problema grave, las estadísticas de la época eran imprecisas y el número de leprosos llegaba a 30.000 en un país de 4 millones de habitantes; por eso, muchos autores consideraban a Colombia como 'la gran leprosería'. Las actividades de salud pública, de higiene y de presupuesto en el país a finales del siglo XIX y comienzos del XX, se centraban alrededor de la lepra <sup>7</sup>. Actualmente, se sabe que estas cifras se generaron por exageraciones e imprecisiones en la búsqueda de la construcción de leprosarios.

Solo hasta el año 1910 se obtuvieron las primeras estadísticas confiables del país, según las cuales, del total de pacientes con lepra, había 3.692 (83%) asilados en los lazaretos y, de estos, 821 (22 %) procedían del departamento de Boyacá. El número total de personas con lepra no excedía 4.600, es decir, un enfermo por cada 1.200 habitantes, proporción inferior a la de muchísimos otros países en esa época <sup>8</sup>. Para el año de 1986, la prevalencia de la lepra en Colombia era de 5,5 casos por 10.000 habitantes, y se reportaron 16.600 casos. Doce años después de la introducción de la poliquimioterapia en el país en 1997, Colombia logró alcanzar la meta de eliminación de la lepra como problema de salud pública, disminuyendo el número de notificaciones a menos de 1 caso por 10.000 habitantes. Esta meta se ha mantenido en el país a lo largo de estos 22 años; sin embargo, de acuerdo con el último informe del 2017 emitido por el Instituto Nacional de Salud, la prevalencia de la lepra en ciertos municipios sigue por encima de la cifra de eliminación <sup>9</sup>.

## Modo de transmisión

El principal modo de transmisión de *M. leprae* es el contacto directo y prolongado con casos no tratados; sin embargo, del 30 al 60 % de los casos nuevos no han estado en contacto con personas con lepra, lo que indica la existencia de una fuente ambiental <sup>10</sup>. En uno de los estudios más recientes en Brasil, se encontró *M. leprae* en 76,7 % de las muestras de agua tomadas de zonas endémicas <sup>11</sup>. De igual manera, se ha documentado la transmisión zoonótica.

En varios estudios de investigadores en Brasil, Estados Unidos y Colombia, se ha informado la presencia de *M. leprae* en los armadillos silvestres de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*). En algunas zonas de estos países, los residentes cazan y consumen la carne de estos animales como fuente de proteínas en la dieta <sup>12,13</sup>. Truman, *et al.*, lograron demostrar la relación entre los genotipos aislados de armadillos silvestres del sur de los Estados Unidos y algunos casos de lepra sin antecedentes de contacto <sup>14</sup>.

De igual manera, se ha demostrado la infección natural de otros animales, como las ardillas rojas en las Islas Británicas y ciertos primates no humanos <sup>15,16</sup>; además, se observó que las cepas se relacionan con el linaje de *M. leprae* humana encontrado comúnmente en el África occidental <sup>16</sup>.

## Cifras mundiales

La situación epidemiológica de la lepra a nivel global se ha convertido en un desafío para los gobiernos en materia de salud pública; a la magnitud del problema, se suman las migraciones, los problemas de desigualdad social, la falta de acceso a los servicios de salud y el estigma.

Después de la introducción de la poliquimioterapia (*Multidrug Therapy*, MDT) en 1982 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los casos disminuyeron notablemente, lográndose la cura de más de 14 millones de personas en el mundo <sup>17</sup>.

La eliminación de la lepra, o enfermedad de Hansen, como un problema mundial de salud pública, se logró en el año 2005. Desde el punto de vista práctico, esta meta se definió como una prevalencia registrada de menos de un caso por 10.000 habitantes <sup>18</sup>. Desde esta época, las estrategias de control se han basado en el fortalecimiento del diagnóstico oportuno y el suministro inmediato de la poliquimioterapia a todos los casos nuevos de lepra. No obstante, aun contando con el compromiso de los gobiernos, la orientación técnica de la OMS, el apoyo sostenido de los donantes, la disponibilidad del tratamiento, la colaboración de las organizaciones no gubernamentales y la participación de redes de personas afectadas por la lepra, para el año 2006, todos menos seis países habían logrado la eliminación de la enfermedad a nivel nacional <sup>19</sup>.

Según el informe global del 2016, entre mediados de los ochenta y el año 2016, se ha logrado disminuir el número de casos de 5 millones a 214.783 <sup>20</sup>. Sin embargo, la presentación de casos nuevos demuestra la continua transmisión de la

enfermedad que, entre los años 2008 y 2017, hubo una reducción de solo el 3,4 % <sup>21</sup>.

En 2017, el 80,2 % de los casos nuevos de lepra se concentraron en tres países, los cuales informaron cada uno más de 15.000 nuevos casos, correspondiéndole solo el 20 % al resto de los países del mundo (*figura 2.1*). La prevalencia global para este año fue de 0,25 por 10.000 habitantes. Es claro que la lepra es un problema persistente y centrado en algunos países del mundo. En ese mismo año, Asia aportó el 73 % de los casos, India e Indonesia contribuyeron con el 67,4 % de los casos nuevos a nivel global y con el 92,3 % de los casos en la región. En la región de las Américas, Brasil reportó el 92,3 % de los casos. Según las cifras de la OMS, la reducción del número de casos de lepra en las Américas entre los años 2008 y 2017, fue del 30 %, pasando de 41.891 a 29.101 casos.

La transmisión continua y reciente de la enfermedad también puede demostrarse con los casos diagnosticados en menores de edad. Los informes de 145 países de las seis regiones de la OMS, demuestran que, del total de 210.671 casos nuevos durante el 2017, 16.979 correspondieron a niños, lo que representa el 8 %. La lepra en los niños muestra claramente que la transmisión de la infección está ocurriendo en muchas comunidades, y que los esfuerzos de detección y oportunidad diagnóstica son inadecuados. Entre los casos pediátricos, 238 ya presentaban deformidades visibles, también llamadas discapacidades de grado 2; y, entre mayores de 15 años, se presentaron 12.189 casos con este grado de discapacidad. En comparación con las cifras del año 2008, las fallas en la detección temprana de la lepra continúan sin cambios <sup>19,22</sup>.

Otro de los problemas emergentes es la resistencia a los medicamentos, que se suma a la falta de acceso a las pruebas de detección de resistencia. Los pacientes con lepra fueron tratados con monoterapia –dapsona– hasta el año 1982, lo cual indujo la aparición de cepas resistentes. Como respuesta a esta emergencia, la OMS recomendó la poliquimioterapia. Ochenta y un países reportaron

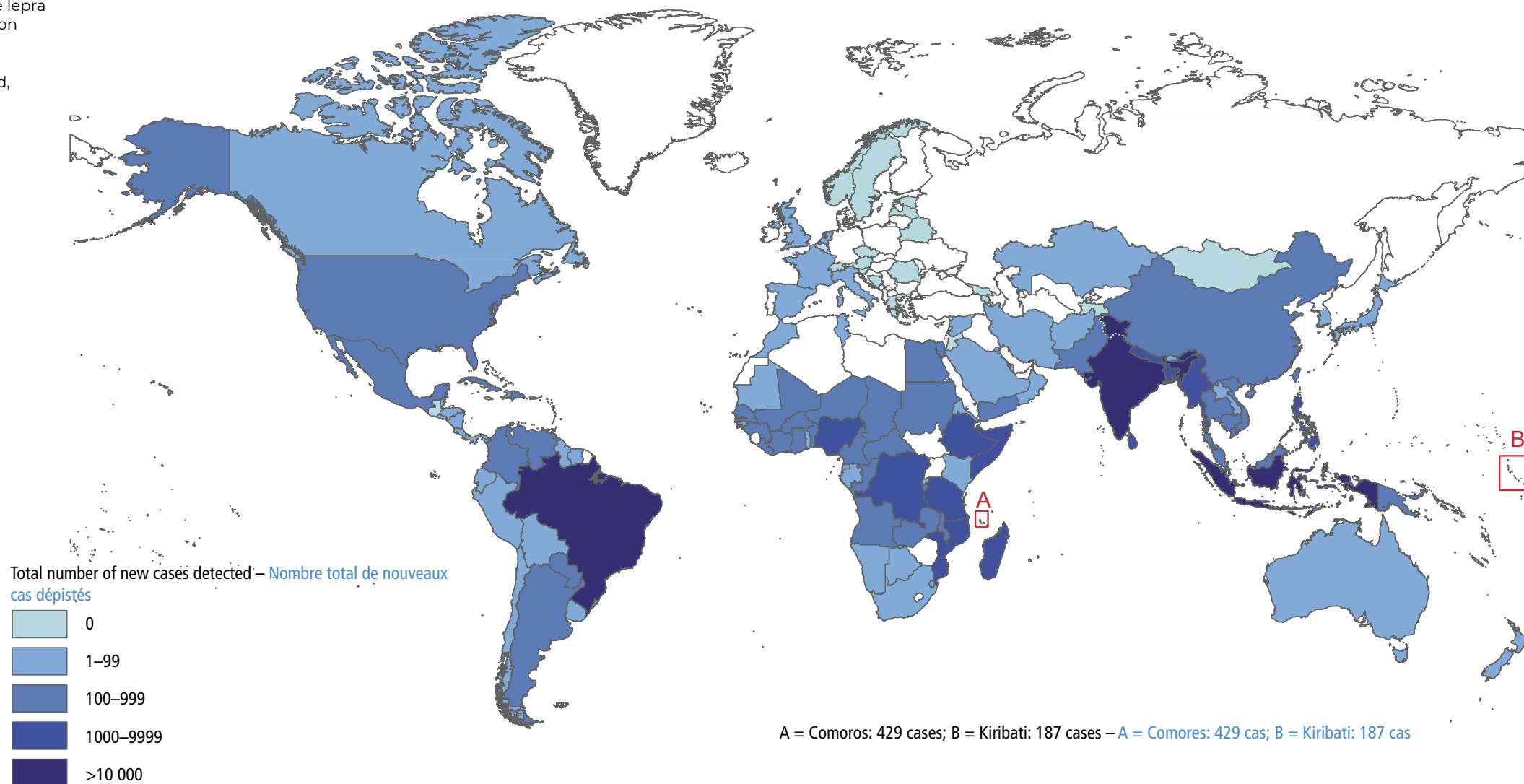
la presencia de cepas resistentes a uno o más de los antibióticos usados para el tratamiento de la enfermedad, durante el 2017. En este mismo año, a nivel mundial, se reportaron 3.192 casos y se hicieron 711 pruebas de resistencia antimicrobiana, de las cuales 347 correspondían a casos antes tratados, incluyendo aquellos de recidivas.

La vigilancia de la resistencia de *M. leprae* ha cobrado importancia en la última década. Entre el 2009 y el 2015, la OMS estableció la vigilancia centinela de la resistencia en lepra a la rifampicina, la dapsona y la ofloxacina en 19 países. En este periodo, la resistencia global observada para la rifampicina fue de 3,8 % (resistencia primaria, 2 %, y resistencia secundaria, 5,1 %). La resistencia a la dapsona mostró

una cifra global de 5,3 % (resistencia primaria, 4 %, y secundaria, 6,8 %) y, para la ofloxacina, se observó una resistencia de 1,3 % (resistencia primaria, 1 %, y secundaria, 1,7 %). De igual manera, durante la vigilancia se observó resistencia simultánea a rifampicina más dapsona y dapsona más ofloxacina en los países con mayor número de casos a nivel mundial, Brasil, India e Indonesia <sup>23</sup>.

**Figura 2.1:** Número de casos nuevos de lepra en 2017. India, Indonesia y Brasil reportaron cifras mayores de 10.000 casos en el año.

Fuente: Organización Mundial de la Salud, Situación mundial de la lepra, 2017





Por otro lado, la vigilancia centinela logró dilucidar que las recidivas en lepra no se deben únicamente a la resistencia a los medicamentos; es importante determinar cuándo se producen por tratamientos incompletos o por reinfecciones. Para ello, es fundamental el trabajo colaborativo entre el laboratorio y el médico tratante. De igual forma, su notificación debe ceñirse a lo establecido por la OMS: “paciente que ha completado un curso completo de tratamiento para la lepra en el pasado regresa con signos y síntomas de la enfermedad que no se consideran debidos a una reacción según el médico”<sup>24</sup>.

### Cifras de Colombia

Según la revisión de las cifras reportadas por el Instituto Nacional de Salud en los informes de evento durante los últimos 11 años, las entidades territoriales que cuentan con las más altas tasas de detección de casos nuevos, son Arauca, Norte de Santander, Huila y Santander<sup>9,25-34</sup> (figura 2.2). En este periodo, los departamentos de Vaupés y Guainía no reportaron ningún caso.

Durante el año 2018, quince entidades territoriales departamentales y distritales reportaron cifras de incidencia superiores a la tasa nacional de 0,65 casos por 100.000 habitantes. La entidad territorial con mayor incidencia fue el departamento de Arauca, con 4,06 casos por 100.000 habitantes, seguido de Norte de Santander y Huila, donde se detectaron 2,30 y 2,09 casos por 100.00 habitantes, respectivamente<sup>25</sup>.

La detección de casos nuevos de lepra ha presentado una disminución en los últimos 18 años. Este comportamiento no muestra a la enfermedad como un problema de salud pública para Colombia; pero las tasas de incidencia sí evidencian el comportamiento endémico en nuestro país y la transmisión continua de la enfermedad. Al revisar las cifras desde el año 2007, no se observan cambios significativos en la reducción de casos (figura 2.3), a pesar de la inversión hecha por el Ministerio de Salud y Protección Social. Al analizar el comportamiento de la notificación entre años, se observa una disminución entre el 2009 y el 2010; sin embargo, estos se incrementan entre el 2011 y el 2012, con 434 y 408 casos reportados, respectivamente. Este es uno de los aspectos por trabajar para garantizar la certificación de la eliminación en el país y, en Colombia, esto puede deberse a dos factores básicos: la detección tardía y la falta de seguimiento de los contactos.

En concordancia con el pasado plan estratégico para aliviar la carga de la enfermedad y sostener las actividades de control de la lepra, 2010-2015, los principios básicos del control eran la detección oportuna de nuevos casos, la poliquimioterapia, la prevención de las discapacidades y la rehabilitación<sup>35</sup>. Más de la mitad de los casos notificados en Colombia no son diagnosticados en las etapas tempranas de la enfermedad. Al analizar las cifras desde el año 2009 hasta el 2015, en promedio, el 62 % de los casos diagnosticados fueron multibacilares y, durante los años 2016 al 2018, este porcentaje se incrementó a 88,2, 75,4 y 76,8%, respectivamente.

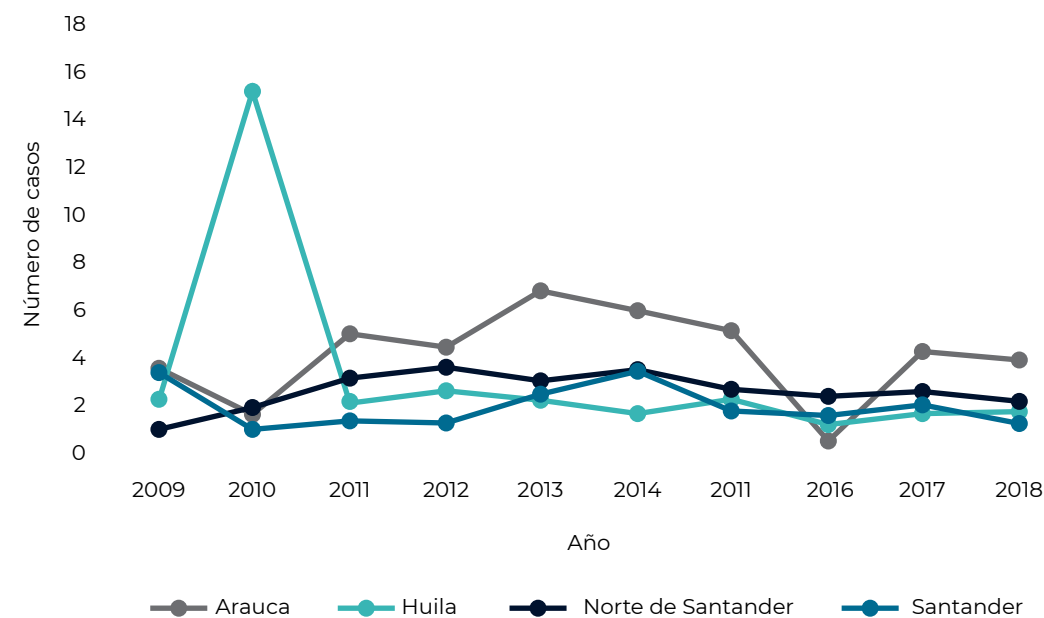


Figura 2.2: Tendencias de nuevos casos de lepra en las entidades territoriales con mayor número de casos, Colombia, 2009-2018

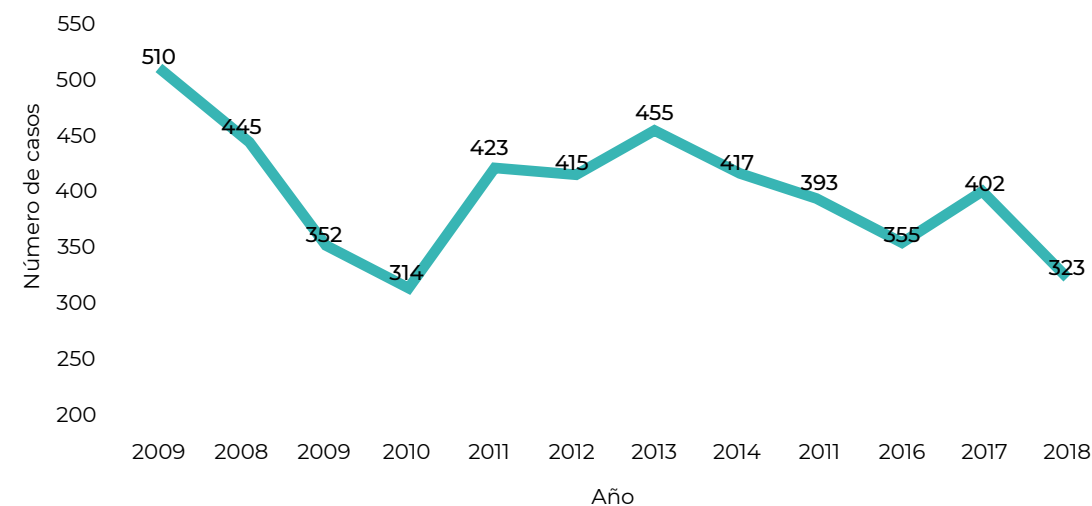


Figura 2.3: Tendencias de nuevos casos de lepra, Colombia, 2007-2018

Es importante señalar que el riesgo de daño neural en los pacientes con lepra multibacilar es mucho mayor, por lo tanto, la clasificación es muy útil a la hora de evaluar el riesgo futuro y orientar la atención de los pacientes <sup>36</sup>. Alrededor del 24 % de los casos nuevos diagnosticados presentó discapacidad de grado 1 y, el 12 %, discapacidad de grado 2, lo que demuestra la tardía detección de los casos (figura 2.4). En el año 2015, una de las metas generales era reducir en 35 % la tasa de detección de nuevos casos con discapacidad de grado 2, con respecto a las cifras del 2010. Al comparar las cifras, en el 2010, el 5 % de los casos presentó esta condición; sin embargo, en el 2015, la cifra se triplicó e, infortunadamente, en los tres últimos años ha venido en aumento.

Al igual que la mayoría de los países a nivel mundial, en Colombia se informa una mayor prevalencia en hombres. En promedio, el 64 % de los casos diagnosticados anualmente son de sexo masculino.

De acuerdo con los grupos de edad, gran parte de los casos se presenta en población laboralmente activa, entre los 15 y los 45 años. En la población infantil, continúa evidenciándose la transmisión de la enfermedad. Durante los últimos 14 años, en Colombia al igual que en el mundo, la incidencia de nuevos casos de lepra entre menores de 14 años ha disminuido. En este periodo, la incidencia más alta en el país se presentó en el 2005 (0,17 casos por cada 100.000 menores de edad) y, para el 2013, Colombia alcanzó una incidencia superior a la mundial. Al comparar la cifra del 2015 con la

del 2017, se había logrado una disminución del 85 %. Sin embargo, el Plan Decenal de Salud Pública tiene como meta para el 2021, disminuir en 60 % los casos con respecto al 2015, cuando se notificó la tasa más baja de los últimos 14 años. Infortunadamente, no se observó disminución en los años 2016 y 2017, sino una tendencia al aumento y posterior disminución, similar a la observada a nivel global, pero sin mayores cambios con respecto a la línea base (figura 2.5). Para el logro del indicador en estos tres años, el éxito en la implementación de las estrategias de control es la única alternativa que garantizaría el cumplimiento.

Con base en la ‘Estrategia mundial para la eliminación de la enfermedad de Hansen, 2016-2020’, el Ministerio de Salud y Protección Social ha planteado, en el ‘Plan estratégico para la eliminación de la enfermedad de Hansen en Colombia, 2016-2025’ <sup>37</sup>, tres pilares estratégicos enfocados a:

- reforzar la rectoría y gobernanza de las entidades territoriales y la nación,
- mejorar la oportunidad, calidad y eficiencia de los servicios de salud para detener la enfermedad y sus complicaciones, y
- eliminar la discriminación y fomentar la inclusión.

Afortunadamente, en Colombia, la voluntad política desde el nivel central ha mantenido a la enfermedad como prioridad, sin abandonar el programa; sin embargo, los gobiernos locales no invierten todos los recursos asignados para el manejo de la enfermedad.

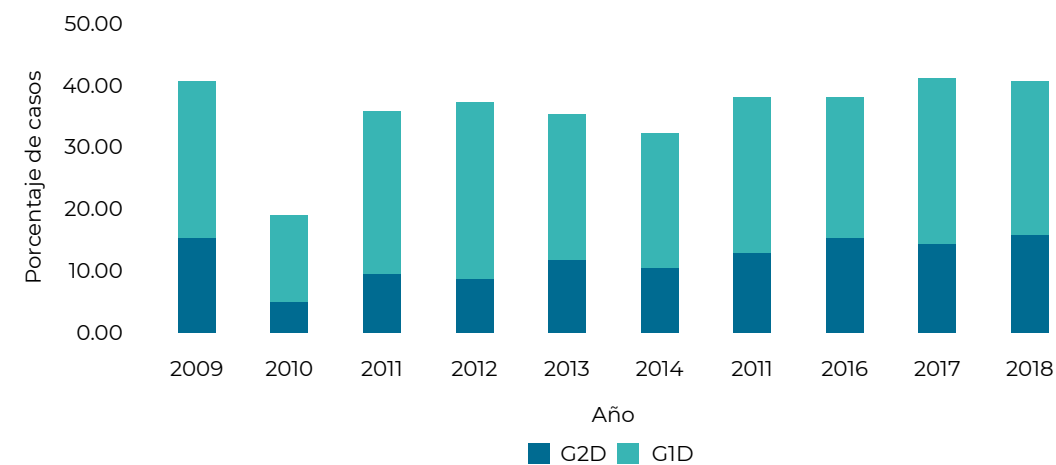


Figura 2.4: Porcentaje de casos nuevos con discapacidad de grado 1 y 2, Colombia, 2009-018

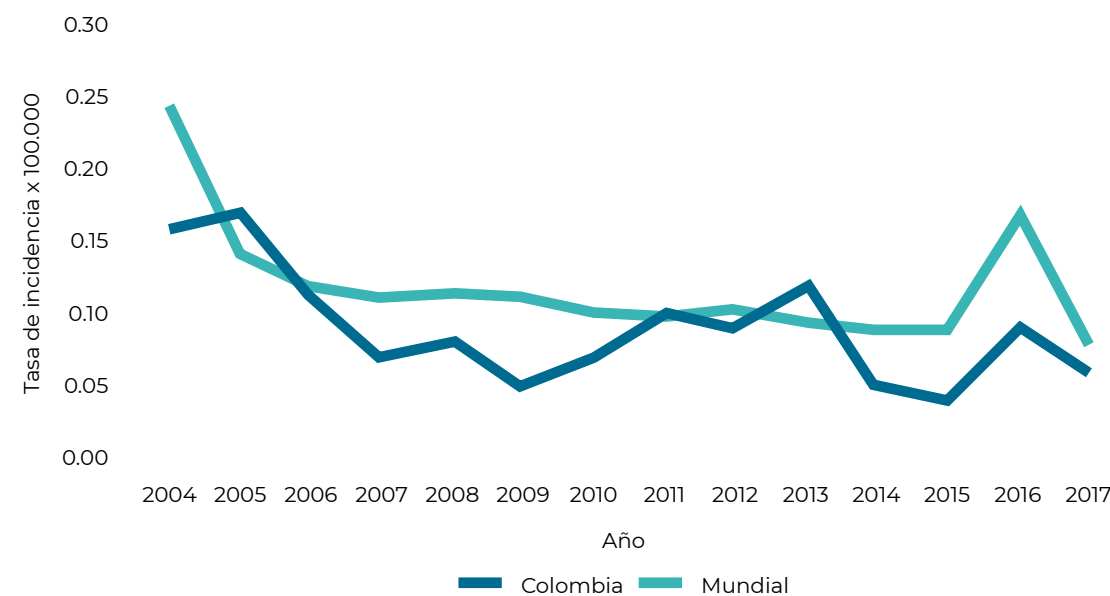


Figura 2.5: Tasa de incidencia de casos de lepra en menores de 14 años, Colombia, 2004-2017

Con base en la situación epidemiológica de los últimos 14 años, se deduce que es primordial fortalecer la búsqueda activa de personas infectadas y promover el diagnóstico precoz (38), así como el manejo de los casos y la vigilancia de los convivientes. Los convivientes de los pacientes con lepra son una población que debería estar en constante estudio, ya que tiene factores de riesgo de gran importancia para contraer y desarrollar la enfermedad<sup>39,40</sup>. De allí, la necesidad de que el Programa Nacional de Control de la Lepra insista en las visitas y en el seguimiento a los convivientes de casos; sin embargo, esta ha sido una tarea de poco cumplimiento (*tabla 2.1*).

A pesar de que no se ha establecido el tiempo ideal de seguimiento, Cardona, *et al.*, consideran que el seguimiento de los contactos domésticos en Colombia debe hacerse, por lo menos, durante cinco años después del diagnóstico del caso índice (41). Actualmente, de acuerdo con la Circular 058 de 2009, el tiempo de seguimiento sugerido a las secretarías municipales y direcciones locales de salud en Colombia, es de uno o dos años, dependiendo de si el caso índice es paucibacilar o multibacilar<sup>42</sup>.

Como estrategia final para el logro de la erradicación de la lepra, se debe garantizar la eficacia del tratamiento. La OMS ha planteado la necesidad de vigilar la resistencia a los medicamentos usados para el tratamiento de la lepra. Colombia es uno de los seis países pioneros en esta vigilancia a nivel mundial; Colombia, Brasil, China, India, Vietnam y Birmania conformaron inicialmente la red de vigilancia centinela para la resistencia de lepra en el 2008<sup>23</sup>.

Varios grupos de investigación han hecho aportes al estudio de la resistencia en el país; los de Hernández, Guerrero y Beltrán han demostrado la presencia de mutaciones que confieren resistencia, en casos con recidivas y en casos nuevos<sup>43-45</sup>. Los resultados han evidenciado la existencia de cepas resistentes a la rifampicina (3,9%), a la dapsona (0,47%) y a la ofloxacina (0,8%) (*tabla 2.2*). Inclusive, se demostraron mutaciones por fuera de la región de resistencia comúnmente estudiada y de mutaciones para la dapsona en casos nuevos<sup>45</sup>.

Estos datos sugieren la necesidad de que el programa nacional implemente la vigilancia de la resistencia en lepra, y no solo en casos con recidivas, las cuales se presentan en un rango de 7 a 17% en el país, durante el periodo de 2009 a 2018. Como ya se había mencionado, es importante establecer las causas que generaron la recidiva en el paciente, al cual, actualmente, se le repite el tratamiento farmacológico múltiple, sin estudios previos de resistencia. A pesar de la implementación de estos estudios en algunas instituciones del país, su acceso todavía es limitado y no apoyan las decisiones para un adecuado suministro del tratamiento<sup>46</sup>.

**Tabla 2.1:** Seguimiento de contactos de casos de lepra, Colombia, 2009-2014

Año	Número de convivientes	Investigación epidemiológica <sup>1</sup>	Contactos examinados <sup>2</sup>	Contactos vacunados <sup>3</sup>
2009	646	Sin dato	61	39
2010	682	17	58	56
2011	1.159	32	48	48
2012	117	34	44	44
2013	1.309	39	53	42
2014	934	Sin dato	43	43

<sup>1</sup> Indicador: mínimo, debe investigarse el 80% de los casos.

<sup>2</sup> Indicador: debe examinarse el 100% de los contactos.

<sup>3</sup> Indicador: debe vacunarse el 100% de los contactos.

**Tabla 2.2:** Estudios de resistencia de *Mycobacterium leprae* en Colombia

Autor	Periodo	Rifampicina (rpoB)		Dapsona (folP1)		Ofloxacina (gyrA)	
		n	Mutaciones n (%)	n	Mutaciones n (%)	n	Mutaciones n (%)
Hernández, <i>et al.</i> , 2008	NA	3 <sup>a</sup>	2 (66)	3	0 (0)	NA	NA
Guerrero, <i>et al.</i> , 2014	1985-2004	381 <sup>b</sup> 560 <sup>a</sup>	18 (4,72) 12 (2,14)	381 <sup>b</sup> 560 <sup>a</sup>	0 (0) 4 (0,71)	381 <sup>b</sup> 560 <sup>a</sup>	6 (1,16) 5 (0,9)
Beltrán-Alzate, <i>et al.</i> , 2016	2004-2013	134 <sup>c</sup>	5 (3,7)	215 <sup>c</sup>	5 (2,32)	184 <sup>c</sup>	1 (0,5)

NA: no aplica

<sup>a</sup>: antes tratado; <sup>b</sup>: no tratados; <sup>c</sup>: total

## Conclusiones

La eliminación de una enfermedad es realmente difícil de lograr, especialmente una como la lepra, que tiene un período de incubación tan largo y variable, y sobre cuya biología aún se desconoce mucho (46). Existen brechas sin resolver en el conocimiento, indispensables para la comprensión básica de la enfermedad, incluidas la transmisión y la patogénesis. Se debe gestionar la consecución de recursos que fortalezcan la investigación sobre la transmisión, las causas de recidivas y el estado de la resistencia. En Colombia, la lepra no ha sido contemplada entre las prioridades establecidas en las últimas convocatorias para la financiación de proyectos de investigación.

Es indispensable que los actores involucrados en el manejo de la enfermedad – gobierno, académicos, investigadores y colaboradores– aclaren el error introducido en la terminología usada sobre la eliminación. La ‘eliminación de la lepra’ se refiere a su terminación como problema de salud pública y no a la erradicación de la enfermedad. Muchas personas, incluidos los encargados de formular políticas, entendieron que el objetivo planteado por la OMS se refería a su completa eliminación <sup>47</sup>.

La revisión de los parámetros epidemiológicos básicos de la enfermedad de los últimos 14 años, permite inferir que las acciones tomadas hasta ahora no han logrado interrumpir su transmisión. El logro de los indicadores será una tarea poco fácil para el país. Todos, inclusive las comunidades, deberán aportar para eliminar el peso de la enfermedad en la salud pública.

Se debe comenzar fortaleciendo la educación de los profesionales en la detección temprana de la enfermedad para evitar las discapacidades y la transmisión; además, es necesario fortalecer la capacidad instalada en las instituciones de referencia para la vigilancia de la resistencia a los medicamentos, y concientizar a las entidades locales sobre el adecuado y estricto seguimiento de los contactos de casos.

Por último, y no menos importante, hay que cambiar la percepción de la enfermedad y eliminar el estigma que genera, mediante campañas adecuadas de comunicación, la inclusión de pacientes curados a los programas y el empoderamiento de las poblaciones para la toma de acciones en pro del bienestar de sí mismos y de los demás <sup>48</sup>.

## Referencias

- Zubiría R, Rodríguez G. Historia de la lepra ayer, hoy y mañana. *Revista Medicina*. 2003;25:3346.
- Soto E. La lepra en Europa medieval. El nacimiento de un mito. *Elementos: Ciencia y Cultura*. 2003;10:39-45.
- Schuenemann V, Singh P, Mendum T, Krause-Kyora B, Jäger G, Bos K, *et al*. Genome-wide comparison of medieval and modern *Mycobacterium leprae*. *Science*. 2013;341:179-83.
- Monot M, Honoré N, Garnier T, Araoz R, Coppée JY, Lacroix C, *et al*. On the origin of leprosy. *Science*. 2005;308:1040-2.
- Schuenemann VJ, Avanzi C, Krause-Kyora B, Seitz A, Herbig A, Inskip S, *et al*. Ancient genomes reveal a high diversity of *Mycobacterium leprae* in medieval Europe. *PLoS Pathog*. 2018;14:e1006997. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006997>
- International Leprosy Association. History of leprosy. Fecha de consulta: 5 de septiembre de 2018. Disponible en: [https://leprosyhistory.org/geographical\\_region/area/americas](https://leprosyhistory.org/geographical_region/area/americas).
- Cardona N, Bedoya G. Lepra: enfermedad milenaria y actual. *Iatreia*. 2011;24:51-64.
- Martínez-Martín AF. Cómo Colombia logró ser la primera potencia leprosa del mundo: 1869-1916. *Colomb Med*. 2005;36:244-53.
- Instituto Nacional de Salud. Informe del evento lepra, año 2017, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Fecha de consulta: 1º de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/LEPRA%20%202017.pdf>.
- Franco-Paredes C, Rodríguez-Morales AJ. Unsolved matters in leprosy: A descriptive review and call for further research. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016;15:33. doi: 10.1186/s12941-016-0149-x
- Arraes MLBM, Holanda MV, Lima LNGC, Sabadía JAB, Duarte CR, *et al*. Natural environmental water sources in endemic regions of northeastern Brazil are potential reservoirs of viable *Mycobacterium leprae*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112:805-11.
- da Silva MB, Portela JM, Li W, Jackson M, González-Juarrero M, Hidalgo AS, *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:e0006532. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006532>
- Cardona-Castro N, Beltrán JC, Ortiz-Bernal A, Vissa V. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA in nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*) from the Andean region of Colombia. *Lepr Rev*. 2009;80:424-31.

14. Truman RW, Singh P, Sharma R, Busso P, Rougemont J, Paniz-Mondolfi A, *et al.* Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med.* 2011;364:1626-33.
15. Avanzi C, Benjak A, Stevenson K, Simpson VR, Busso P, Mcluckie J, *et al.* Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. *Science.* 2016;354:744-8. <https://doi.org/10.1126/science.aah3783> PMID: 27846605
16. Honap TP, Pfister L-A, Housman G, Mills S, Tarara RP, Suzuki K, *et al.* *Mycobacterium leprae* genomes from naturally infected nonhuman primates. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12:e0006190. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006190>
17. Rivas A, Gómez L. Lepra. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008;6:196-207.
18. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial para la lepra, 2016-2020. Acelerar la acción hacia un mundo sin lepra. Guía de monitoreo y evaluación. New Delhi, OMS; 2017. Fecha de consulta: 30 de agosto de 2018. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254907/9789290225874-sp.pdf?sequence=11>.
19. World Health Organization. Global leprosy update, 2013: Reducing disease burden. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89:389-400.
20. World Health Organization. Global leprosy update, 2016: Accelerating reduction of disease burden. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:501-20.
21. World Health Organization. Global leprosy update, 2017: Reducing the disease burden due to leprosy. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;93:445-56.
22. World Health Organization. Leprosy ending transmission among children. Fecha de consulta: 6 de septiembre de 2018. Disponible en: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/news/Leprosy\\_ending\\_transmission\\_among\\_children/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/news/Leprosy_ending_transmission_among_children/en/).
23. Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole ST, Kai M, Suffys P, *et al.* Antimicrobial resistance in leprosy: Results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009-15. *Clin Microbiol Infect.* 2018;S1198-743X(18)30187-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.022>
24. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. A guide for surveillance of antimicrobial resistance in leprosy: 2017 update. 31 de agosto de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/259357>.
25. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento lepra, año 2018, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Fecha de consulta: 12 de febrero de 2019. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/LEPRA%20PE%20XIII%202018.pdf>.
26. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento lepra, año 2009, Dirección de Vigilancia. Fecha de consulta: 1º de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Lepra%202009.pdf>.
27. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento lepra, año 2010, Dirección de Vigilancia. Fecha de consulta: 1º de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Lepra%202010.pdf>,
28. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento lepra, año 2011, Dirección de Vigilancia. Fecha de consulta: 1º de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Lepra%202011.pdf>.
29. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento lepra, año 2012, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Fecha de consulta: 1º de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Lepra%202012.pdf>.
30. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento lepra, año 2013, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Fecha de consulta: 1º de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Lepra%202013.pdf>.
31. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento lepra, año 2014, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Fecha de consulta: 1º de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Lepra%202014.pdf>.
32. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento lepra, año 2015, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Fecha de consulta: 1º de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Lepra%202015.pdf>.
33. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento lepra, año 2016, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Fecha de consulta: 1º de septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Lepra%202016.pdf>.
34. Marín L. Estado actual de lepra en Colombia (tesis). Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2012. p. 35.
35. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial para aliviar la carga de la lepra y sostener las actividades de control de la enfermedad 2010-2015, OMS. Fecha de consulta: 1º de septiembre de 2018. Disponible en: [https://www.paho.org/col/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=publicaciones-ops-oms-colombia&alias=302-plan-estrategico-de-colombia-para-controlar-la-lepra-2010-2015&Itemid=688](https://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-ops-oms-colombia&alias=302-plan-estrategico-de-colombia-para-controlar-la-lepra-2010-2015&Itemid=688).
36. Fadul S, Castillo D. Situación de la lepra en Colombia, semanas epidemiológicas 1 a 52 de 2010. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2011;16:244-60.
37. Ministerio de Protección Social/Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Plan Estratégico Nacional de Prevención y Control de la Enfermedad de Hansen: compromiso de todos hacia un país libre de enfermedad de Hansen. MSPS/OPS/OMS. Bogotá; 2018. Fecha de consulta: 1º de septiembre de 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/Plan-strategico-enfermedad-hansen-2016-2025.pdf>.

38. Guerrero MI, Muvdi S, León CI. Delay in leprosy diagnosis as a predictor of disability in a cohort of patients in Colombia, 2000-2010. *Rev Panam Salud Pública.* 2013;33:137-43.
39. Restrepo C, Reyes D, Patrón H, Berbesi-Fernández D, Cardona N. Caracterización sero-epidemiológica de convivientes de pacientes con lepra en Colombia entre 2003 y 2007. *CES Med.* 2012;26:7-17.
40. Blok D, de Vlas S, Geluk A, Richardus J. Minimum requirements and optimal testing strategies of a diagnostic test for leprosy as a tool towards zero transmission: A modeling study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12:e0006529. doi: 10.1371/journal.pntd.0006529
41. Cardona-Castro NM, Restrepo-Jaramillo S, Gil M, Brennan PJ. Infection by *Mycobacterium leprae* of household contacts of lepromatous leprosy patients from a post-elimination leprosy region of Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100:703-7.
42. Ministerio de Protección Social. Circular 058 de 2009. Lineamientos para el manejo programático de tuberculosis y lepra en Colombia. Bogotá, 11 de septiembre de 2009.
43. Hernández E, Cardona-Castro N, Rodríguez G, Villegas S, Beltrán C, Kimura M, *et al.* Estudio de resistencia a la rifampicina y la dapsona en tres pacientes con recurrencia de lepra. *Rev Panam Salud Pública.* 2008;23:73-7. doi: 10.1590/S1020-49892008000200001
44. Guerrero MI, Colorado C, Torres J, León C. Is drug-resistant *Mycobacterium leprae* real cause for concern? First approach to molecular monitoring of multibacillary Colombian patients with and without previous leprosy treatment. *Biomédica.* 2014;34(Supl.1):137-47. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1686>
45. Beltrán-Alzate C, López-Díaz F, Romero-Montoya M, Sakamuri R, Li W, Kimura M, *et al.* Leprosy drug resistance surveillance in Colombia: The experience of a sentinel country. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0005041. doi: 10.1371/journal.pntd.0005041
46. Chaptini C, Marshman G. Leprosy: A review on elimination, reducing the disease burden, and future research. *Lepr Rev.* 2015;86:307-15. pmid:26964426?
47. Lockwood D, Shetty V, Penna GO. Hazards of setting targets to eliminate disease: Lessons from the leprosy elimination campaign. *BMJ.* 2014;348:g1136. doi: 10.1136/bmj.g1136
48. Castro CM, Erazo L, Gunturiz ML. Strategies for reducing leprosy stigma. *Mycobact Dis.* 2018; 8:253. doi:10.4172/2161-1068.10002

# Programa del control de la lepra en Colombia

---

---

*Nelson Enrique Arenas y  
Liliana Quintero-Álvarez*

# 3

---

---

### **Antecedentes a nivel global**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su plan para la erradicación de la lepra, formuló la 'Estrategia Global 2016-2020: acelerando hacia un mundo libre de lepra', la cual se desarrolló por medio de una serie de consultas con varias partes interesadas entre los años 2014 y 2015. En su elaboración y diseño, participaron los programas nacionales de lepra, las agencias técnicas, los expertos del sector académico, las instituciones financiadoras, los representantes de pacientes y las asociaciones de pacientes afectados.

La estrategia se enfoca en fortalecer las acciones para el control de la lepra y evitar discapacidades en los pacientes, especialmente, en los niños diagnosticados en regiones endémicas <sup>1</sup>. Dicha estrategia se basa en disminuir la carga de la lepra concentrándose en la población infantil y en que los pacientes afectados sean diagnosticados y reciban un tratamiento oportuno, evitando que alcancen un estado crónico de la enfermedad, y promover que los gobiernos apoyen la gestión del 'Programa de control de lepra'.

Específicamente, las metas consisten en que ningún niño con diagnóstico confirmado de lepra presente discapacidades como producto de la enfermedad, en reducir la tasa de incidencia a menos de un caso por 100.000 habitantes y en promover acciones gubernamentales para impedir que se estigmaticen los pacientes con lepra o enfermedad de Hansen <sup>2,3</sup>.

La estrategia fue respaldada por el grupo asesor técnico de la OMS sobre la lepra, el cual ha formulado varios documentos técnicos para generar las directrices específicas de dicho programa (*tabla 3.1*).



**Tabla 3.1:** Directrices de la Organización Mundial de la Salud para el control de la lepra<sup>1-3</sup>

Documento	Contenido
Estrategia Global de Lepra, 2016-2020: acelerando hacia un mundo libre de lepra ( <a href="https://apps.who.int/iris/handle/10665/208824">https://apps.who.int/iris/handle/10665/208824</a> )	Esta estrategia global se desarrolló durante 2014 y 2015 mediante una serie de consultas con las partes interesadas. Participaron los programas nacionales de lepra, las agencias técnicas, los expertos independientes en lepra, los expertos en salud pública, las agencias de financiación, y los representantes de pacientes y comunidades afectadas.
Directrices para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la lepra ( <a href="https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127">https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127</a> )	Las directrices para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la lepra brindan conocimientos y pruebas de vanguardia de la lepra, con base en un enfoque de salud pública en los países endémicos. El público objetivo de este documento incluye a los responsables de la formulación de políticas sobre la lepra o las enfermedades infecciosas en los ministerios de Salud (especialmente, pero no solo en los países endémicos), organizaciones no gubernamentales, médicos, compañías farmacéuticas, donantes y personas afectadas. Estas directrices para la lepra se han desarrollado siguiendo estrictamente el enfoque GRADE de la OMS.
Estrategia global de lepra, 2016-2020: acelerando hacia un mundo libre de lepra – 2016 Manual operativo ( <a href="https://apps.who.int/iris/handle/10665/250119">https://apps.who.int/iris/handle/10665/250119</a> )	La 'Estrategia Global de Lepra 2016-2020: acelerando hacia un mundo libre de lepra', se puso en marcha oficialmente el 20 de abril del 2016. El objetivo general es reducir aún más la carga de la lepra al prestar una atención más integral y oportuna, según los principios de la equidad y la justicia social. La finalidad de este manual operativo es orientar a quienes gestionan los programas nacionales contra la lepra (entidades equivalentes) para adaptar y ejecutar la estrategia mundial en sus propios países. Sigue la estructura de la estrategia mundial, la cual sugiere acciones en el marco de cada uno de los tres pilares estratégicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) fortalecer la implicación del gobierno, la coordinación y la creación de alianzas,</li> <li>b) detener la lepra y evitar sus complicaciones, y</li> <li>c) eliminar la discriminación y promover la inclusión.</li> </ul> Su adaptación a los contextos nacionales ayudará a los países a alcanzar las metas mundiales fijadas para el año 2020.

Documento	Contenido
Estrategia global de la lepra, 2016-2020: acelerando hacia un mundo libre de lepra. Guía de monitoreo y evaluación ( <a href="https://apps.who.int/iris/handle/10665/254907">https://apps.who.int/iris/handle/10665/254907</a> )	Esta guía de vigilancia y evaluación es el tercer documento sobre la 'Estrategia Global de Lepra, 2016-2020: acelerando hacia un mundo libre de lepra' y sigue a la publicación del manual operativo en agosto de 2016. Busca vigilar el progreso hacia los objetivos del plan estratégico y evaluar la implementación de un sistema más estructurado que cuente con nuevas herramientas; además, ayudar a los países a adoptar estas nuevas herramientas, y a tener un entendimiento común sobre los medios y procedimientos para medir el alcance y la dirección del progreso.
Estrategia global mejorada para una mayor reducción de la carga de enfermedad debida a la lepra (2011-2015) ( <a href="https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2009-cha-estrategia-mundial-mejorada-2011-2015.pdf">https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2009-cha-estrategia-mundial-mejorada-2011-2015.pdf</a> )	La estrategia global mejorada para reducir aún más la carga de la enfermedad debida a la lepra (2011-2015) y las pautas operativas actualizadas, fueron ampliamente aceptadas y aprobadas. El objetivo general es proporcionar acceso a servicios de salud de calidad para todas las comunidades afectadas, sobre la base de los principios de equidad y justicia social. Dichas pautas operativas actualizadas buscan ayudar a los gerentes de los servicios nacionales de salud a implementar la estrategia global mejorada de manera integral en sus propios países.

A pesar de la significativa reducción de la carga de la enfermedad lograda desde los años 80 con la introducción del tratamiento, la lepra aún permanece como un problema de salud pública<sup>3-5</sup>. Por esta razón, la OMS presentó en 2016 una estrategia que busca optimizar los esfuerzos para el control de la enfermedad<sup>6</sup>. (tabla 3.2). El objetivo de dicho documento es proveer a los gestores de los programas de control de lepra (o instituciones equivalentes), las directrices específicas sobre la implementación de dicha estrategia dependiendo de la carga de la enfermedad en su área de influencia<sup>3</sup> (tabla 3.1).

Posteriormente, en marzo de 2017, se publicó la guía de monitoreo y evaluación para potenciar la adopción del 'Programa Mundial contra la Lepra', cuya estrategia asume el liderazgo de la expansión de la red de vigilancia de la farmacoresistencia de la enfermedad, considerada como una intervención fundamental<sup>6</sup>. También, se ha publicado una guía para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos usados contra *Mycobacterium leprae*, lo cual se reconoce también como un problema que complicaría su erradicación<sup>7,8</sup>.

**Tabla 3.2:** Pilares de la 'Estrategia mundial para el control de la lepra, 2016-2020', de la Organización Mundial de la Salud

Pilares	Intervenciones fundamentales
1. Reforzar la implicación de los gobiernos, la coordinación y las alianzas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asegurar el compromiso político y los recursos suficientes para los programas de lucha contra la lepra.</li> <li>Contribuir a la cobertura sanitaria universal, prestando especial atención a los niños, las mujeres y las poblaciones desatendidas, en particular, a los migrantes y a los desplazados.</li> <li>Fomentar las alianzas con agentes estatales y no estatales, y la colaboración y las alianzas intersectoriales a nivel internacional y nacional.</li> <li>Facilitar y realizar investigaciones operacionales sobre todos los aspectos de la lepra, y mejorar la información para fundamentar las políticas, las estrategias y las actividades.</li> <li>Reforzar los sistemas de vigilancia y de información sanitaria (incluidos los sistemas de información geográfica), para contribuir al monitoreo y a la evaluación de los programas.</li> </ul>
2. Detener la lepra y sus complicaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejorar los conocimientos sobre la lepra entre los pacientes y las comunidades.</li> <li>Fomentar la detección precoz de los casos mediante la búsqueda activa en zonas muy endémicas y la atención de los contactos.</li> <li>Asegurar el inicio rápido del tratamiento y su observancia, además de tratar de mejorar los esquemas terapéuticos.</li> <li>Mejorar la prevención y el tratamiento de las discapacidades.</li> <li>Reforzar la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y, en particular, las redes de laboratorios.</li> <li>Fomentar los enfoques innovadores de la capacitación y las derivaciones, y mantener los conocimientos especializados sobre la lepra, por ejemplo, mediante la 'cibersalud'.</li> <li>Fomentar las intervenciones destinadas a la prevención de la infección y la enfermedad.</li> </ul>
3. Acabar con la discriminación y fomentar la inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fomentar la inclusión en la sociedad y luchar contra todas las formas de discriminación y estigma.</li> <li>Empoderar a los afectados por la enfermedad y reforzar su capacidad para participar activamente en los servicios de atención a la lepra.</li> <li>Involucrar a las comunidades en la mejora de los servicios de atención a la lepra.</li> <li>Fomentar la coalición entre los afectados y alentar la integración de esas coaliciones y sus miembros en otras organizaciones de base comunitaria.</li> <li>Fomentar el acceso a los servicios de apoyo social y financiero, por ejemplo, para facilitar la generación de ingresos para los afectados por la lepra y sus familias.</li> <li>Apoyar la rehabilitación en la comunidad para las personas con discapacidades relacionadas con la lepra.</li> <li>Luchar por la abolición de las leyes discriminatorias y fomentar las políticas que faciliten la inclusión de las personas afectadas por la lepra.</li> </ul>

### Situación del programa de control de la lepra en Colombia

La lepra, o enfermedad de Hansen, no ha sido erradicada en Colombia y aún se reportan casos con cierta frecuencia, lo cual sugiere que la transmisión de la enfermedad aún es activa. Las dificultades que afronta el 'Programa de control de la lepra', incluyen demoras en el diagnóstico (un año o más) que se han observado con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino, con lepra multibacilar y procedentes de los departamentos de Cundinamarca o Santander<sup>9-10</sup>.

En pacientes del Caribe colombiano, se ha reportado que el retraso promedio en el diagnóstico de lepra era de 33,5 meses y cerca del 14,9 % de los pacientes presentaban deformidad o daño visible (discapacidad de grado 2) al momento del diagnóstico<sup>11-12</sup>. También, se observó una correlación positiva ( $r=0,69$ ;  $p=0,0180$ ) entre la proporción de necesidades básicas insatisfechas y la incidencia de la lepra en municipios endémicos con una tasa de tres o más casos por 100.000 habitantes<sup>13</sup>.

En estas circunstancias, el diagnóstico de la enfermedad de Hansen se hace de forma tardía en Colombia, con un promedio de cinco años entre la aparición de la lesión y el diagnóstico, con una variación de 0 a 34 años. Igualmente, se observa una tendencia al incremento a partir de 2010, alcanzando los dos años en algunas regiones del país<sup>9</sup>.

La OMS ha establecido que el criterio diagnóstico para la lepra o enfermedad de Hansen es netamente clínico. Se ha precisado que, a nivel nacional, la efectividad de dicho diagnóstico es limitada; por esta razón, se debe apoyar con ayudas diagnósticas, como el examen histopatológico y el bacteriológico,

para su respectiva clasificación y tratamiento. La presentación de la enfermedad puede ser inespecífica, incluyendo lesiones cutáneas muy variadas cuyo estudio debe complementarse con una adecuada exploración neurológica.

Según el Sivigila, durante el 2018, en 366 casos (96 %) se practicaron una o varias ayudas diagnósticas, entre las cuales la frecuencia de la baciloscopia fue de 78,2 % y la de la biopsia de 12,3 %, lo cual permitió una adecuada clasificación en cada caso.

### Protocolo para vigilancia epidemiológica y manejo de los casos de lepra

La vigilancia en salud pública se define técnicamente como aquellas acciones dirigidas a la detección, la identificación y la recolección de información que permita analizar y comprender las situaciones prioritarias en salud para el país, reguladas en la normatividad vigente y que establece los roles de cada una de las instituciones encargadas del control oficial<sup>14</sup>.

La responsabilidad recae primero sobre el Ministerio de Salud y Protección Social, el Instituto Nacional de Salud, las direcciones departamentales y distritales de salud, las direcciones municipales de salud, las Unidades Primarias Generadoras de Datos (UPGD), las unidades informadoras y las entidades administradoras de beneficios (EAPB).

Las acciones de vigilancia son reguladas por el Ministerio y seguidas por el Instituto Nacional de Salud mediante el Sistema de Vigilancia (Sivigila) enmarcado en el Plan Decenal de Salud Pública.

Las actividades de vigilancia de casos de lepra incluyen:

- La actualización de la información sobre las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes afectados.
- La orientación efectiva de las medidas individuales y colectivas de prevención y control que permitan intervenir en la cadena de transmisión.
- El conocimiento de las dinámicas epidemiológicas de cada caso durante las situaciones de brote.
- Las actividades de formación y capacitación de los diferentes actores del sistema sobre sus responsabilidades en torno a la identificación, el diagnóstico y el manejo de los casos.
- La evaluación de los indicadores de vigilancia epidemiológica y análisis del riesgo en salud pública.

### Guía de atención de la lepra y protocolo de atención

La 'Guía para la eliminación de la lepra como problema de salud pública' contiene las directrices para el diagnóstico y el manejo clínico de los pacientes con lepra ([https://www.who.int/lep/resources/Guide\\_S1.pdf?ua=1](https://www.who.int/lep/resources/Guide_S1.pdf?ua=1)).

Con el fin de aumentar la detección de los casos de lepra, es necesario tener en cuenta las definiciones de caso contempladas en la Guía de Atención del Ministerio <sup>14</sup>.

Se pueden considerar textualmente como casos sospechosos de lepra, a quienes son:

**“Sintomáticos de piel (SP):** son los pacientes con cualquier tipo de signos cutáneos, como lesión no congénita de larga duración con respuesta insuficiente a tratamientos anteriores. El sintomático de piel también puede presentar cualquier tipo de lesión anestésica o hipoestésica, hipopigmentada o rojiza, bien delimitada o con bordes difusos distinta a cicatriz de larga duración y que no responde al tratamiento” <sup>14</sup>.

**“Sintomático de sistema nervioso periférico (SSNP):** incluye a los pacientes con los siguientes signos neurológicos: presencia de áreas corporales hipoanestésicas o anestésicas o con problemas motores distales, de las manos, los pies o los párpados” <sup>14</sup>.

Además, se incluye a cualquier paciente que presente alguna de las siguientes señales: “manchas hipocrómicas o eritemato-hipocrómicas, con o sin disminución de la sudoración, con o sin alopecia localizada, alteración de la sensibilidad; áreas cutáneas con anestesia, hipoestesia o parestesias; placas eritematosas de límites nítidos con alteración de la sensibilidad; lesiones eritematosas planas con centro claro o placas infiltradas, con alteración de la sensibilidad; placas eritematosas infiltradas de bordes difusos, con alteración de la sensibilidad; tubérculos y nódulos; pérdida extensa de sensibilidad en las manos o en los pies; uno o más troncos nerviosos periféricos engrosados, con pérdida de la sensibilidad y de la motricidad en su distribución correspondiente, sin lesiones cutáneas; nervios dolorosos espontáneamente o a la palpación; úlceras indoloras en las manos o en los pies” <sup>14</sup>.

### Conducta frente a un caso sospechoso

Cualquier caso sospechoso de lepra debe considerarse para confirmar el diagnóstico, con base en las siguientes recomendaciones:

- Hacer la historia clínica, con énfasis en el examen físico dermatológico, neurológico y oftalmológico.
- Solicitar la baciloscopia de los frotis de linfa o líquido intersticial para identificar bacilos ácido-alcohol resistentes.
- En la biopsia se reportan infiltrados inflamatorios que lesionan o destruyen los nervios con la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes o sin ella.
- El protocolo de vigilancia del Instituto Nacional de Salud establece la definición operativa de caso de lepra, para Colombia, contempla el criterio de clasificación: “confirmado por clínica”; como la presencia de: “Lesiones cutáneas eritematosas o hipocrómicas confirmadas al examen clínico por presentar alteración de la sensibilidad: térmica, dolorosa o táctil. Incluso, engrosamiento, dolor espontáneo o a la palpación de uno o varios troncos nerviosos, asociados con signos de afección neural: pérdida sensitiva, disminución de la fuerza muscular o parálisis en el territorio y músculos inervados por ellos” <sup>14</sup>.

### Diagnóstico confirmado por laboratorio

Consiste en la identificación de bacilos ácido-alcohol resistentes en muestras de pacientes con manifestaciones cutáneas o neurológicas, o el hallazgo de infiltrados inflamatorios con lesión de los nervios en la biopsia <sup>14</sup>. La baciloscopia y la tinción de Ziehl-Neelsen permiten la identificación de bacilos ácido-alcohol resistentes que representa una propiedad de *Mycobacterium leprae* y sirve para determinar el índice bacilar. En Colombia, dicho índice se determina mediante una escala semicuantitativa en cinco muestras que incluyen, dos de los lóbulos de las orejas, dos de los codos y una de moco nasal <sup>14</sup>. Cuando se presentan lesiones, las muestras de los codos se deben reemplazar por las de dichas lesiones. Esta escala ha mostrado un alto grado de confiabilidad, comparada con la escala internacional de Ridley <sup>15</sup>.

El índice bacilar permite hacer la diferenciación entre lepra multibacilar y paucibacilar. La primera se caracteriza por una gran carga bacilar de *M. leprae*, la presencia de más de cinco lesiones en el paciente, más de un tronco nervioso comprometido y la baciloscopia positiva; la segunda, por la escasa carga bacilar, la presencia de una a cinco lesiones en el paciente, no más de un tronco nervioso comprometido y la baciloscopia negativa.

## Acciones individuales

**1. Diagnóstico.** Es fundamentalmente de tipo clínico y se basa en la definición de caso; si el paciente presenta manifestaciones clínicas cutáneas o neurológicas, se deben identificar las lesiones de la piel con alteración de la sensibilidad térmica, dolorosa y táctil, y eventualmente, la discapacidad (*tabla 3.3*).

**Caso nuevo.** Se trata de un paciente con diagnóstico de lepra que nunca ha sido tratado con poliquimioterapia contra la enfermedad.

**Caso ya tratado.** Es el paciente con diagnóstico de lepra y con antecedente de haber recibido poliquimioterapia para la enfermedad; a su vez, se puede tratar de:

- **Un nuevo tratamiento después de interrumpirse el seguimiento clínico:** es el enfermo que abandona la poliquimioterapia antes de cumplir con el esquema indicado y regresa al centro de salud para completar el tratamiento; la interrupción es de tres meses en casos paucibacilares y de seis meses en los multibacilares.

- **Una recidiva:** es el paciente que completó anteriormente el esquema de poliquimioterapia y cumplió con los criterios de curación, y que reaparece con signos y síntomas de la enfermedad.

**2. Notificación de caso:** “Los lineamientos nacionales de manejo clínico y programático de la lepra incluyen actividades de cumplimiento estricto como: detección, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y normas administrativas del programa. Así, dichos procedimientos son responsabilidad de las EAPB del régimen subsidiado y contributivo y entidades adaptadas con cargo a los recursos del POS o a los recursos para prestación de servicios de salud a la población de bajos recursos en lo no cubierto con subsidios a la demanda, y se encuentran exentos de cuotas moderadoras y copagos”<sup>16</sup> (Acuerdo 30, y para subsidiados nivel I, Ley 1122 de 2007, capítulo IV, artículo 14, literal G).

**Tabla 3.3:** Criterios para clasificación de la discapacidad en pacientes con lepra  
Fuente: Guía de atención, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Grado	Ojos	Manos	Pies
0	Ningún problema con los ojos debido a la lepra	Ningún problema con las manos debido a la lepra	Ningún problema con los pies debido a la lepra
1	Sensibilidad corneal disminuida o ausente	Anestesia	Anestesia
2	Lagofthalmos, ectropión o ambos	Úlceras y lesiones traumáticas	Úlceras atróficas
	Triquiasis	Garra móvil	Garra en artejos
	Opacidad corneal	Reabsorción ósea	Pie caído
	Agudeza visual menor de 0,1 o no contar dedos a 6 m	Mano caída Articulaciones anquilosadas	Reabsorción ósea Contractura articular

Cuando se confirma un caso de lepra, se deben seguir dos pasos. El primero es hacer su registro obligatorio mediante la respectiva ficha de notificación de datos básicos y datos complementarios (lado A y B) de lepra (código 450), establecida por el Sivigila del Instituto Nacional de Salud. La ficha de notificación corresponde al documento para la notificación individual semanal de los casos de lepra y se encuentra disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Fichas-y-Protocolos.aspx>. El segundo es inscribir al paciente en el programa de control de la lepra y reportarlo con la ficha individual de tratamiento de la Unidades Primarias Generadoras de Datos a la entidad territorial y llevar a cabo la respectiva implementación de acciones colectivas.

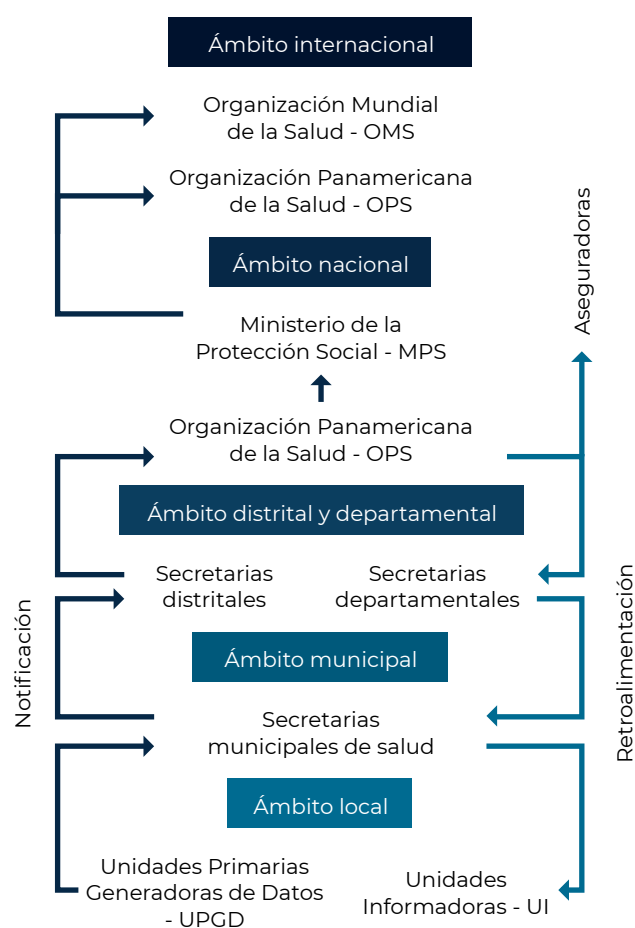
**3. Tratamiento.** El esquema de poliquimioterapia se encuentra en la guía de atención de la lepra y se formula de acuerdo con la clasificación de la lepra como paucibacilar o multibacilar. La poliquimioterapia corresponde al tratamiento que se administra según la edad y la carga bacilar del paciente en tiempo y concentración. La presentación farmacéutica que se administra en Colombia es en el paquete calendarizado o blíster, que incluye los antibióticos rifampicina, dapsona y clofazimina, según el caso. Aunque algunos países incluyen la talidomida en el tratamiento contra la enfermedad de Hansen, en Colombia, este medicamento no se utiliza en el esquema.

En Colombia, se garantiza la administración de la poliquimioterapia para el tratamiento de la lepra o de las recidivas (esquema para la lepra multibacilar). El abastecimiento a nivel municipal y de la institución prestadora de servicios de salud

(IPS), es responsabilidad de la Secretaría de Salud de la entidad departamental. La IPS debe administrar mensualmente los medicamentos al paciente. La poliquimioterapia contempla dosis mensuales que se suministran en forma supervisada a todo enfermo. Las acciones colectivas incluyen la capacitación adecuada de la familia para garantizar la completa autoadministración del resto de la poliquimioterapia.

La poliquimioterapia es integral e incluye el tratamiento con antibióticos como la rifampicina, la dapsona y la clofazimina<sup>17-19</sup>. Al final del tratamiento, se deben considerar varios resultados: pacientes con respuesta terapéutica insatisfactoria, pacientes perdidos durante el seguimiento, pacientes con tratamiento completo dentro de su duración estándar, pacientes con tratamiento completo más allá de la duración estándar o aún en tratamiento más allá de la duración estándar, o pacientes fallecidos por cualquier causa durante el curso del tratamiento.

**4. Información y registro para el seguimiento.** Todo enfermo de lepra debe ser reportado al programa de control de lepra de cada entidad territorial, y se deben tomar medidas de prevención, para el manejo de las discapacidades o para el tratamiento de las reacciones lepróticas. La autoridad local de salud debe reportar el informe consolidado del evento cada tres meses a nivel departamental y, este consolidado, para el reporte a nivel nacional (*figura 3.1*).



**Figura 3.1:** Flujo de la información epidemiológica del programa de control de la lepra

### Acciones colectivas

**1. Investigación epidemiológica de campo.** Estas acciones deben ser llevadas a cabo por personal entrenado en la búsqueda y evaluación de los pacientes con manifestaciones cutáneas o neurológicas. Comúnmente, lo hace la dirección local de salud con recursos del plan de intervenciones colectivas y con participación activa de la aseguradora. Se cree que los niños son el grupo más vulnerable a la infección por *M. leprae* debido a su inmunidad inmadura o incipiente, y a la exposición a casos índices<sup>20-23</sup>. Un estudio en ocho municipios del departamento del Cesar (Colombia) sobre contactos intradomiciliarios de casos índice de lepra, permitió establecer una positividad del 12,8 % mediante la reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction, PCR)<sup>24</sup>.

**2. Vacunación de convivientes con BCG.** A todo conviviente o contacto de un caso índice que presente una cicatriz previa de la vacunación BCG (Bacillus Calmette-Guérin), se le debe administrar una dosis de refuerzo de la BCG; en caso de carecer de la cicatriz, se le debe dar una dosis adicional y un refuerzo seis meses después<sup>25</sup>. La vacuna BCG provee una protección eficaz contra la lepra hasta en el 70 % de los casos, y su eficacia aumenta con ciclos repetidos de administración.

**3. Asesoría, vigilancia y supervisión.** Las entidades territoriales locales y departamentales deben asesorar y supervisar las actividades de prevención, control y eliminación de la lepra, lo cual, también es así para las IPS y EAPB del régimen contributivo y subsidiado. No obstante, la descentralización que históricamente ocurrió en los programas de salud pública, ha tenido un impacto negativo en el control de la lepra en Colombia<sup>26</sup>.

Las direcciones departamentales, distritales o municipales de salud deben evaluar y analizar los indicadores del programa de control de la lepra, los cuales incluyen: proporción de casos de lepra según la clasificación de ingreso, tasa de detección de casos nuevos, casos nuevos detectados según el sexo y la edad, porcentaje de casos nuevos detectados según la clasificación bacteriológica (paucibacilar o multibacilar), porcentaje de casos nuevos detectados con discapacidad, porcentaje de casos notificados con reacción leprótica, porcentaje de casos de lepra con investigación de campo, porcentaje de convivientes examinados y porcentaje de convivientes vacunados con BCG<sup>26</sup>.

**4. Atención de pacientes con discapacidad.** La Asociación Alemana para la Ayuda contra la Lepra y la Tuberculosis (Deutsche Lepra und Tuberkulosehilfe, DAHW), estableció un acuerdo con el Ministerio de Salud de Colombia en 1974, para asesorar el programa de control de la lepra y apoyar la rehabilitación física de los pacientes en los sanatorios ubicados en el municipio de Agua de Dios (<http://www.sanatorioaguadedios.gov.co/index.php/es/>) y Contratación (<http://www.sanatoriocontratacion.gov.co/index.php/es/>).

El Programa ofrece a los enfermos los siguientes servicios: atención médica general y especializada, consulta odontológica, exámenes de laboratorio de primer nivel y algunos de segundo nivel, prevención de la discapacidad y rehabilitación social, fisioterapia, enfermería, tratamiento y albergues. Asimismo, la DAHW adelanta actividades de educación para los trabajadores de la salud, los estudiantes y la comunidad en general<sup>25</sup>. Algunas organizaciones no gubernamentales (ONG) apoyan los programas de control de la lepra con suministro de elementos de protección para la prevención de discapacidades.

### Estrategia nacional para el control de la lepra, 2016-2020: guía de vigilancia y evaluación aplicada

En Colombia, se formuló el “Plan decenal de salud pública, 2012-2021”, que busca reducir la inequidad en salud, avanzando hacia la garantía del goce efectivo del derecho a la salud<sup>27</sup>. Contempla un abordaje por dimensiones prioritarias que representan aspectos fundamentales deseables para lograr la salud, entre las cuales se encuentran la de vida saludable y la de enfermedades transmisibles.

Su primer componente busca “reducir el impacto sobre la salud, el bienestar social y económico de la población colombiana, de las enfermedades infecciosas consideradas emergentes, reemergentes y desatendidas. El objetivo es reducir la carga de las enfermedades transmitidas por vía aérea y de contacto directo como: tuberculosis, infección respiratoria aguda y enfermedad de Hansen, mediante acciones promocionales, gestión del riesgo y acciones intersectoriales”.

La meta es: “A 2021, se logre disminuir la discapacidad severa (sic) por enfermedad de Hansen entre los casos nuevos, hasta llegar a una tasa de 0,58 casos por 1'000.000 de habitantes con discapacidad de grado 2 en el año 2022”. La principal estrategia para lograrlo es la implementación de las líneas de acción de los planes estratégicos “Para aliviar la carga y sostener las actividades de control en la enfermedad de Hansen y Colombia libre de tuberculosis”. Además, se contempla el fomento de la participación comunitaria durante el desarrollo y la evaluación de las estrategias.

Colombia promulgó su plan estratégico a partir del 2010, el cual tenía como objetivo aliviar la carga de la enfermedad y sostener las actividades de control de la enfermedad de Hansen. Este plan estaría vigente hasta el 2015 y, a nivel mundial y en el país durante ese tiempo, se hicieron esfuerzos para continuar con la detección temprana y disminuir las cifras de discapacidad causada por la enfermedad de Hansen.

El nuevo plan “Plan estratégico nacional de prevención y control de la enfermedad de Hansen: ‘Compromiso de todos hacia un país libre de enfermedad de Hansen, 2016-2025’”, tiene por objeto “Disminuir la prevalencia de la enfermedad de Hansen para mantener el cumplimiento de los criterios internacionales de eliminación de la enfermedad de Hansen en Colombia hasta alcanzar indicadores que den cuenta de ninguna o una mínima transmisión mediante pilares estratégicos” <sup>28</sup> (tabla 3.4).

Durante la formulación del plan estratégico, se identificaron debilidades en la rectoría y la gobernanza de las entidades territoriales en Colombia para el efectivo control de la enfermedad de Hansen y deficiencias de los servicios de salud para lograr una atención integral de los pacientes afectados por la enfermedad. Asimismo, persistieron el estigma y la discriminación frente a la enfermedad y a los pacientes con lepra <sup>28</sup>.

Para lograr los objetivos, se establecen metas generales encaminadas a disminuir, en 2021, la discapacidad de grado 2 por la enfermedad de Hansen entre los casos nuevos, a una tasa de 0,58 casos por un millón de habitantes y reducir la lepra infantil en 60 % respecto a la línea de base de 2015; además, en 2025, disminuir la discapacidad de grado 2 entre los casos nuevos a una tasa de 0,46 casos por un millón de habitantes y reducir la lepra infantil en el 100 % con respecto a la línea de base de 2015.

Para la evaluación y el seguimiento al Plan, el país está adaptando al contexto nacional lo propuesto en la guía de vigilancia y evaluación presentada por la OMS en el marco de la ‘Estrategia mundial para la lepra, 2016-2021’ <sup>1</sup>. De este modo, este componente debe estar acoplado a la Política de Atención Integral en Salud (PAIS), las Rutas Integrales de Atención en Salud (RIAS) y el Modelo Integral de Atención en Salud (MIAS).

Finalmente, el éxito del plan de control de la lepra en Colombia requiere sensibilizar y generar procesos educativos y participativos con la comunidad, incluyendo los pacientes afectados, las agencias gubernamentales, las instituciones académicas y las organizaciones de profesionales, para implementar exitosamente las actividades de control y los programas de resiliencia <sup>29-33</sup>.

**Tabla 3.4:** Pilares estratégicos del plan estratégico para la eliminación de la enfermedad de Hansen en Colombia, 2016-2025

Pilares	Contenido
1. Reforzar la rectoría y gobernanza de las entidades territoriales y de la nación en el control de la enfermedad de Hansen mediante la coordinación y las alianzas	1.1 Ejecución efectiva de las acciones sectoriales e intersectoriales para la eliminación de la lepra en los ámbitos territoriales. 1.2 Mejorar las capacidades de las entidades territoriales (EAPB e IPS) para la gestión de los planes, programas y proyectos dirigidos a la eliminación de la enfermedad de Hansen. 1.3 Ejecutar efectivamente las acciones de seguimiento y evaluación por parte de las entidades encargadas de promover la prevención y el manejo de la enfermedad de Hansen.
2. Detener la enfermedad de Hansen y sus complicaciones mediante la oferta de servicios integrales con oportunidad, calidad y eficiencia	2.1 Implementar acciones efectivas de promoción y prevención para incrementar la detección precoz y reducir la transmisibilidad de la enfermedad de Hansen. 2.2 Fortalecer la organización y el funcionamiento efectivo de la red de prestadores de servicios y de laboratorios, para mejorar la calidad y oportunidad del diagnóstico y el seguimiento adecuado de los pacientes. 2.3 Mejorar la calidad y oportunidad en el tratamiento de los pacientes y el acceso a medicamentos en casos de resistencia. 2.4 Fortalecer la identificación y clasificación de la discapacidad, y la remisión e integración de los pacientes a rutas de rehabilitación funcional y social, incluyendo la rehabilitación basada en la comunidad.
3. Eliminar la discriminación y fomentar la inclusión con un enfoque de participación y garantía de derechos.	3.1 Mejorar la información, el conocimiento y las actitudes de la comunidad frente a la enfermedad de Hansen, para eliminar el estigma y la discriminación. 3.2 Fortalecer la articulación de los actores involucrados en el control de la enfermedad de Hansen que promuevan acciones conjuntas para la reducción del estigma y la discriminación.

## Referencias

1. Regional Office for South-East Asia, World Health Organization. Global Leprosy Strategy, 2016-2020. Accelerating towards a leprosy-free world. Monitoring and evaluation guide. New Delhi: World Health Organization. Regional Office for South-East Asia ; 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254907>
2. Regional Office for South-East Asia, World Health Organization. Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy-free world. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/208824>
3. Smith CS, Noordeen SK, Richardus JH, Sansarricq H, Cole ST, Soares RC, et al. A strategy to halt leprosy transmission. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:96-8. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70365-7
4. Salgado CG, Barreto JG, da Silva MB, Frade MAC, Spencer JS. What do we actually know about leprosy worldwide? *Lancet Infect Dis.* 2016;16:778. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30090-1
5. Salgado CG, Barreto JG, da Silva MB, Goulart IMB, Barreto JA, de Medeiros Junior NF, et al. Are leprosy case numbers reliable? *Lancet Infect Dis.* 2018;18:135-7. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30012-4
6. Regional Office for South-East Asia, World Health Organization. Global leprosy strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy-free world, 2016. Operational manual. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250119>
7. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. New Delhi: World Health Organization. Regional Office for South-East Asia; 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127>.
8. Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole ST, Kai M, Suffys P, et al. Antimicrobial resistance in leprosy: Results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009-15. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:1305-10. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.022
9. Fadul SE, Grupo de Micobacterias - ITS, Subdirección de Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Informe de evento lepra, Colombia, 2018. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2018. Fecha de consulta: 30 de julio de 2019. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/LEPRA\\_2018.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/LEPRA_2018.pdf)
10. Fadul-Pérez S. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: Lepra. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2017. p. 18. Fecha de consulta: 30 de julio de 2019. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Fichas-y-Protocolos.aspx>
11. Gómez L, Rivera A, Vidal Y, Bilbao J, Kasang C, Parisi S, et al. Factors associated with the delay of diagnosis of leprosy in north-eastern Colombia: A quantitative analysis. *Trop Med Int Heal.* 2018;23:193-8. doi: 10.1111/tmi.13023
12. Guerrero MI, Muvdi S, León CI. Retraso en el diagnóstico de lepra como factor pronóstico de discapacidad en una cohorte de pacientes en Colombia, 2000-2010. *Rev Panam Salud Pública.* 2013;33:137-43. doi: 10.1590/s1020-49892013000200009
13. Cuevas-Ortiz L, De la Hoz F, León CI, Guerrero MI, Gamboa LA, Araújo MJ. Caracterización clínica y sociodemográfica de casos nuevos de lepra en municipios endémicos y no endémicos de Colombia. *Rev Salud Pública.* 2004;6:50-63.
14. Fadul-Pérez S. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2018. p. 30. Fecha de consulta: 9 de agosto de 2019 Disponible en: <http://www.clinicamedihelp.com/documentos/protocolos/PRO%20Lepra.pdf>
15. Colorado CL, Sánchez G, Guerrero MI, León CI. Confiabilidad y concordancia de dos escalas de lectura de baciloscopias para clasificación y seguimiento del tratamiento con múltiples medicamentos de los pacientes con lepra. *Biomédica.* 2011;31:403-9.
16. Instituto Nacional de Salud. Lineamientos nacionales vigilancia y control en salud pública. Estrategia basada en casos predefinidos. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2019. p. 108.
17. Rodrigues LC, Lockwood DN. Leprosy now: Epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:464-470. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70006-8
18. Smith C, Richardus JH. Leprosy strategy is about control, not eradication. *Lancet.* 2008;371:969-70. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60433-X
19. Beltrán-Alzate C, Díaz FL, Romero-Montoya M, Sakamuri R, Li W, Kimura M, et al. Leprosy drug resistance surveillance in Colombia: The experience of a sentinel country. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0005041. doi: 10.1371/journal.pntd.0005041
20. Narang T, Kumar B. Leprosy in children. *IJPD.* 2019;20:12. doi: 10.4103/ijpd.IJPD\_108\_18
21. Cardona-Castro NM, Restrepo-Jaramillo S, Gil-De La Ossa M, Brennan PJ. Infection by *Mycobacterium leprae* of household contacts of lepromatous leprosy patients from a post-elimination leprosy region of Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100:703-7. doi: 10.1590/s0074-02762005000700003
22. Cardona-Castro N, Beltrán-Alzate JC, Manrique-Hernández R. Survey to identify *Mycobacterium leprae*-infected household contacts of patients from prevalent regions of leprosy in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008;103:332-6. doi: 10.1590/s0074-02762008000400003
23. Cardona-Castro N, Beltrán-Alzate J, Romero-Montoya M. Clinical, bacteriological and immunological follow-up of household contacts of leprosy patients from a post-elimination area - Antioquia, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104:935-6. doi: 10.1590/s0074-027620090006000021

24. Guerrero MI, Arias MT, Garcés MT, León CI. Developing and using a PCR test to detect subclinical *Mycobacterium leprae* infection. Rev Panam Salud Pública. 2002;11:228-34. doi: 10.1590/s1020-49892002000400004
25. Cardona-Castro N. Leprosy in Colombia: Post elimination stage? Lepr Rev. 2013;84:238-47.
26. Kalk A, Fleischer K. The decentralization of the health system in Colombia and Brazil and its impact on leprosy control. Lepr Rev. 2004;75:67-78.
27. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública, 2012-2021: La salud en Colombia la construyes tú. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2013. p. 237. Fecha de consulta: 17 de agosto de 2019. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/plandecenal/Paginas/home2013.aspx>
28. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan estratégico nacional de prevención y control de la enfermedad de Hansen: "Compromiso de todos hacia un país libre de enfermedad de Hansen, 2016-2025". Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2018. p. 45. Fecha de consulta: 9 de agosto de 2019. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/Plan-strategico-enfermedad-hansen-2016-2025.pdf>
29. González-Ochoa CE, Abreu A. Vigilancia de la lepra en situaciones de baja prevalencia. Rev Panam Salud Pública. 2001;9:94-101. doi: 10.1590/s1020-49892001000200006
30. Lockwood DN, Suneetha S. Leprosy: Too complex a disease for a simple elimination paradigm. Bull World Health. 2005;83:230-5. doi: /S0042-96862005000300018
31. Serrano-Coll H, Mora HR, Beltrán JC, Duthie MS, Cardona-Castro N. Social and environmental conditions related to *Mycobacterium leprae* infection in children and adolescents from three leprosy endemic regions of Colombia. BMC Infect Dis. 2019;19:520. doi: 10.1186/s12879-019-4120-2
32. Visschedijk J, Engelhard A, Lever P, Grossi DF, Feenstra P. Leprosy control strategies and the integration of health services: An international perspective. Cad Saúde Pública. 2003;19:1567-81. doi: 10.1590/s0102-311x2003000600002
33. Visschedijk J, van de Broek J, Eggens H, Lever P, van Beers S, Klatser P. *Mycobacterium leprae*—millennium resistant! Leprosy control on the threshold of a new era. Trop Med Int Health. 2000;5:388-99. doi: 10.1046/j.1365-3156.2000.00572.x



# *Mycobacterium leprae*

---

---

*Bibiana Chavarro, Claudia Lucía Colorado  
y Martha Inírida Guerrero*

4

---

---

## Agentes etiológicos de la lepra

### *Genoma de Mycobacterium leprae*

En 2001, a partir de las lesiones de la piel de un paciente con lepra proveniente de Tamil Nadu, India, se purificó *Mycobacterium leprae* (cepa TN) y se determinó su genoma <sup>1</sup>. Este consta de 3'268.203 pb y contiene 57,8 % de GC; solo 1.614 genes (49,6 %) del genoma de *M. leprae* corresponden a genes codificadores de proteínas, mientras que 1.310 (41 %) son pseudogenes y regiones no codificadoras <sup>1,2</sup>. El 9,4 % restante del genoma no parece ser codificador; puede corresponder a secuencias reguladoras o a restos de genes que no pueden ser reconocidos por la gran cantidad de mutaciones ocurridas <sup>1</sup>. Por lo tanto, aproximadamente, el 50 % del genoma de *M. leprae* aparentemente carece de función y tiene el mayor contenido de pseudogenes entre las bacterias patógenas o no patógenas y las arqueas <sup>3</sup>.

La cepa Br4923, obtenida de un paciente brasileño, se seleccionó para su secuenciación, debido a que Brasil es el segundo país del mundo en reportar más casos nuevos de lepra por año <sup>4</sup>. El genoma de la cepa Br4923 contiene 3'268.071 pb, es decir, 141 pb menos que la cepa TN <sup>5</sup>.

En la comparación del genoma de las cuatro cepas reportadas hasta la fecha, TN (India), Thai-53 (Tailandia), NHDP63 (Estados Unidos) y Br4923 (Brasil) (*tabla 4.1*), se encontró que comparten el 99,995 % de identidad en su secuencia; la diferencia es, aproximadamente, de 289 pb (0,005 %) y, en su mayoría, fueron polimorfismos de un solo nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) y pequeños eventos de inserción o deleción <sup>2,5</sup>.

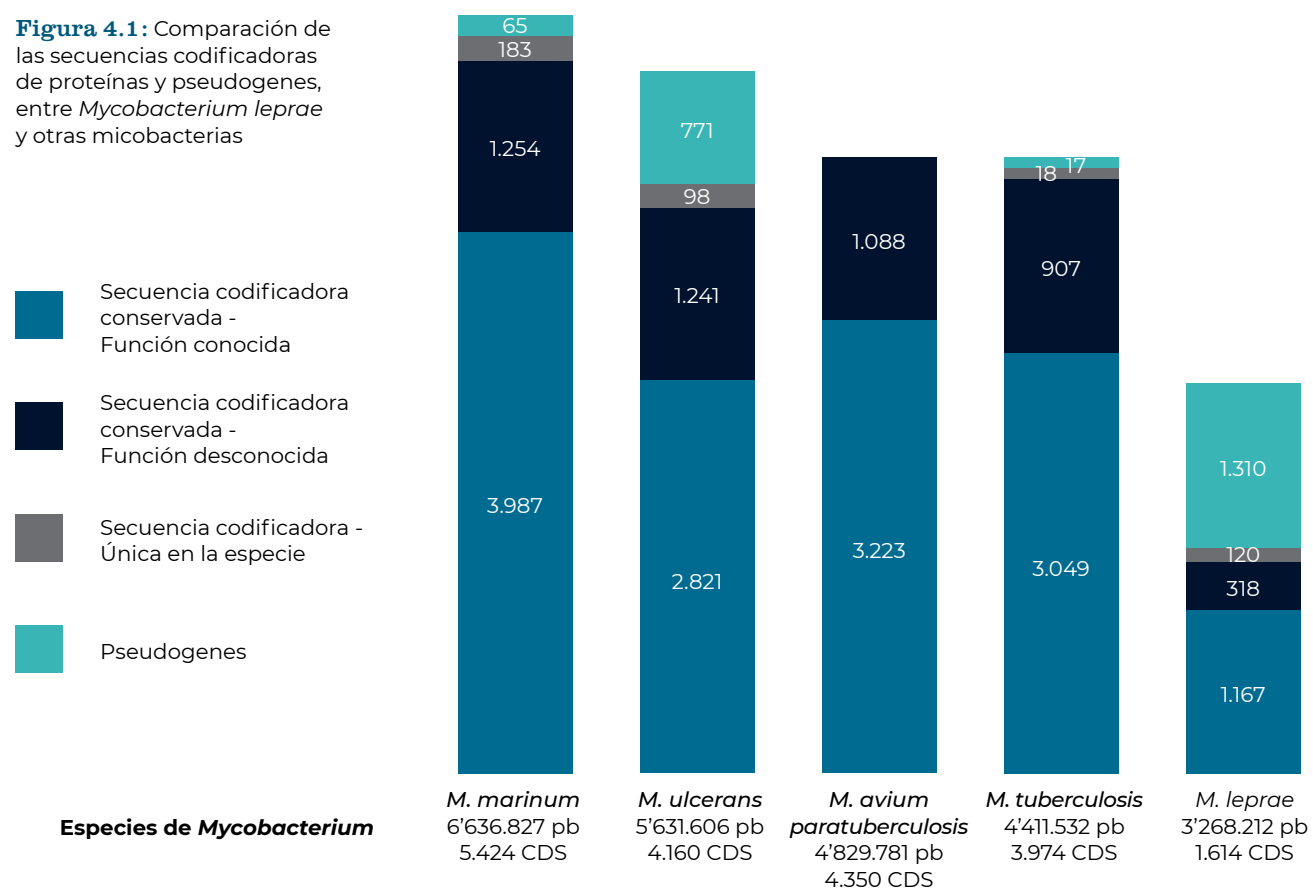
Aunque el género *Mycobacterium*, generalmente, tiene un gran contenido de GC, esto varía entre sus especies. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* tiene el mayor contenido de GC (69,3 %), el cual es de alrededor del 65 % en *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. marinum* y *M. ulcerans*; *M. leprae* tiene el contenido más bajo (57,8 %) <sup>6-9</sup>. Se observan diferencias similares en el porcentaje de las proteínas que codifican el genoma. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* tiene un porcentaje ligeramente mayor (91,5 %) que otras especies, como *M. tuberculosis* (90,9 %); por el contrario, menos de la mitad (49,6 %) del genoma de *M. leprae* codifica proteínas funcionales (*figura 4.1*) <sup>6,7,9,10</sup>.

**Tabla 4.1:** Características generales de los cuatro genomas secuenciados de *Mycobacterium leprae*

Cepa	SNP InDel	Subtipo SNP	Pseudogenes adicionales (función)	Fuente u origen	Método de secuenciación
TN (3'268,212 bp)	21	1A	Sin datos	Paciente de Tami Nadu, (India)	ABI
Thai-53	23	1A	ML0472 – (Desconocida) ML2472c – (TyrA) ML2687c – (Desconocida)	Paciente de Tailandia	Illumina
NHDP63	65	3I	ML2472c – (TyrA) ML2678c – (Desconocida)	Paciente de Texas (EUA)	Illumina
Br4923 (3'268,071 bp)	65	4P	ML0825c – (Regulador ArsR)	Paciente de Brasil	ABI

SNP: Single Nucleotide Polymorphism; InDel: Insertion-Deletion

**Figura 4.1:** Comparación de las secuencias codificadoras de proteínas y pseudogenes, entre *Mycobacterium leprae* y otras micobacterias



### Filogeografía

A partir del análisis de los SNP, se han identificado hasta ahora cuatro genotipos de *M. leprae*<sup>11</sup>. Estos se encuentran distribuidos en diferentes zonas geográficas: SNP de tipo 1, en Asia, la región del Pacífico y el este de África; SNP de tipo 2, en Etiopía, Malawi, Nepal, el norte de India y Nueva Caledonia; SNP de tipo 3, en Europa, norte de África y las Américas, y SNP de tipo 4, en África occidental y el Caribe<sup>11</sup>.

Los análisis de SNP y VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats*) en cepas de *M. leprae* circulantes en Colombia, han demostrado que estas están asociadas con los SNP de tipos 1 a 4<sup>12,13</sup>, lo cual sugiere la diversidad de origen de nuestras cepas. Cardona, *et al.*, reportaron cepas de *M. leprae* con SNP de tipo 3, que sugieren un origen europeo, y con SNP de tipos 2 y 4, que sugieren un origen africano<sup>12</sup>. Otro estudio que muestra la diversidad genotípica de las cepas colombianas, es el de Torres-Ávila, *et al.*, quienes analizaron genotipos de VNTR en cepas de *M. leprae* y encontraron 22 genotipos diferentes en 161 muestras analizadas<sup>14</sup>.

### Genoma de *Mycobacterium lepromatosis*

Durante más de un siglo se había aceptado ampliamente que la lepra no existía en las Américas antes de la llegada de los europeos. Esta conclusión se basó en la combinación de estudios históricos, paleopatológicos y fenotípicos. Posteriores estudios moleculares en el 2005 y en el 2009, vinieron a apoyar la hipótesis de que cuatro tipos de SNP y 16 subtipos de SNP en el genoma de *M. leprae*, estaban correlacionados con regiones geográficas generales, lo cual sugiere que los subtipos de *M. leprae* de las Américas coincidían con las cepas europeas.

Poco después, en varios estudios se propuso que la lepra había llegado por primera vez a las Américas con las migraciones humanas, hace unos 12.000 o 13.000 años<sup>15</sup>. Estos estudios se basan principalmente en datos moleculares posteriores, que condujeron específicamente al descubrimiento de una nueva especie de micobacteria, *M. lepromatosis*, y también, a una estrecha asociación con la lepra lepromatosa difusa, una forma grave y agresiva que es más común en México y en las islas del Caribe<sup>15</sup>.

En contraposición, en una revisión posterior de los datos moleculares, no se encontró evidencia de la presencia de especies de *M. leprae* en las Américas antes de la llegada de los europeos. Además, las cepas de ambas especies encontradas en el este de México, las islas del Caribe y Brasil, provienen de Europa, mientras que las cepas encontradas en el oeste de México provendrían de viajes directos desde las Filipinas.

### Filogeografía

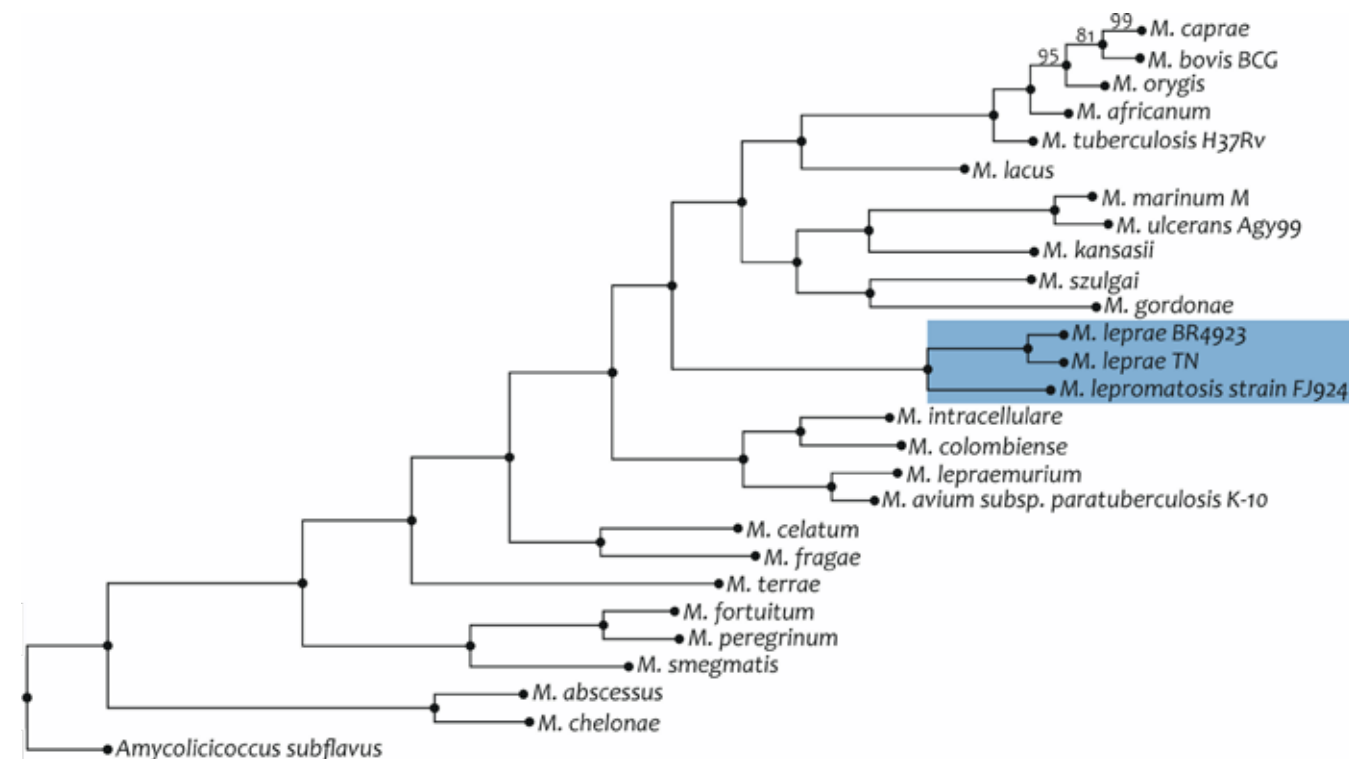
Con base en los datos presentados anteriormente, *M. lepromatosis* y *M. leprae* divergieron de su ancestro común más reciente, hace 13,9 miles de años, aproximadamente, cuando cada uno adquirió un nuevo huésped como vector, posiblemente, diferentes especies de monos o simios, o incluso, un roedor<sup>15</sup>.

*Mycobacterium lepromatosis* divergió hace unos 27.000 años, con la cepa escocesa en la región del océano Índico y la variedad mexicana en el sudeste de Asia.

Los humanos fueron primero infectados con *M. leprae* en algún momento hace 5.000 o menos años, en algún lugar de la región del océano Índico, lo que explicaría la divergencia continua de tipos y subtipos de SNP del ancestro común más reciente, porque *M. leprae* estaba en un nuevo huésped. Probablemente, las dos especies permanecieron relativamente aisladas hasta la introducción del comercio de larga distancia, por medio de los barcos de navegación marítima. Es decir que los humanos de la región del océano Índico finalmente llevaron ambas especies de lepra a Europa y, después, a las islas del Caribe y Brasil. Desde el sudeste asiático, partiendo del puerto de Manila, los buques transportaban humanos infectados con diferentes cepas de ambas especies. Es posible que *M. leprae* sea la especie dominante en la mayoría de las poblaciones humanas; la prevalencia de *M. lepromatosis* puede ser mayor de la conocida, excepto en las poblaciones en las que se convierte en lepra lepromatosa difusa, como ha sucedido en México.

Estos datos concuerdan con lo descrito en publicaciones actuales sobre la propagación de la lepra en todo el mundo, aunque, como se señaló anteriormente, esto es comprobable. La cepa escocesa de *M. lepromatosis* podría ser dominante en Brasil y haber infectado a los humanos canadienses, mientras la variedad mexicana debería ser dominante en Myanmar y Singapur.

Por lo tanto, pensamos que, en cualquier individuo con manifestaciones clínicas de lepra, moderna o antigua, deben investigarse ambas especies, con miras a aclarar la posible extensión de *M. lepromatosis*, así como la forma o formas clínicas que produce y el porcentaje de cada una, en todas las poblaciones (figura 4.2).



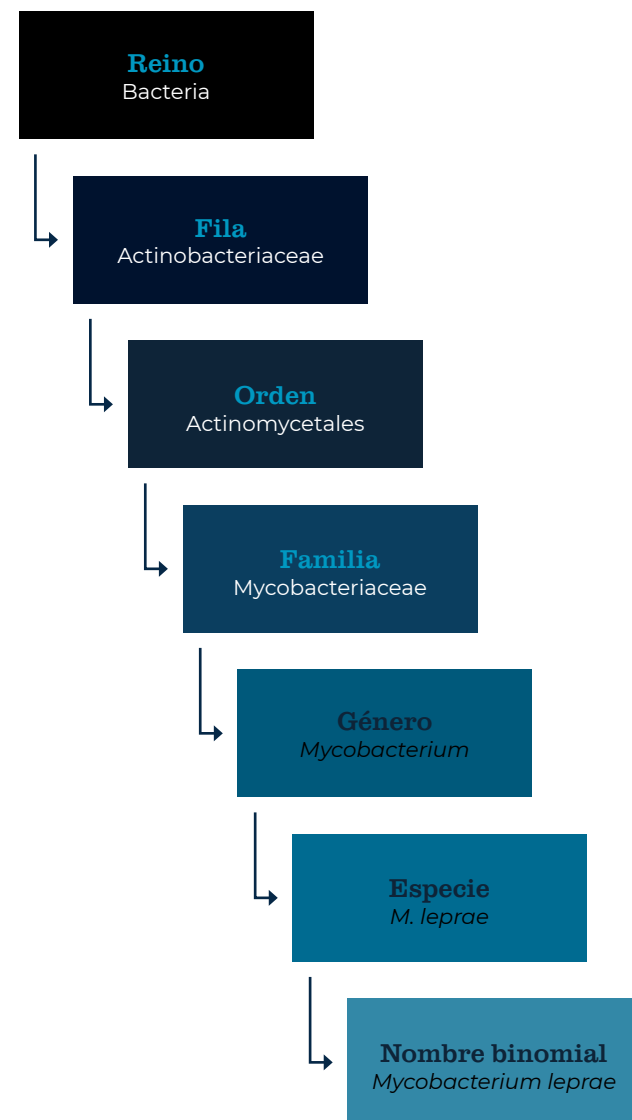
**Figura 4.2:** Filogenia de los genomas completos de especies representativas del género *Mycobacterium* con la correspondiente ubicación de *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis*. El árbol se construyó utilizando los alineamientos de los 243 genes completamente conservados dentro del género, con el enfoque de la inferencia de máxima semejanza (*Maximum-Likelihood Inference Approach*), implementado en RAXML (*Randomized Axelerated Maximum Likelihood*).

## Microbiología del bacilo de la lepra

### Propiedades microbiológicas

#### Taxonomía

La clasificación taxonómica de *M. leprae*, o bacilo de Hansen, se presenta a continuación.



#### Morfología

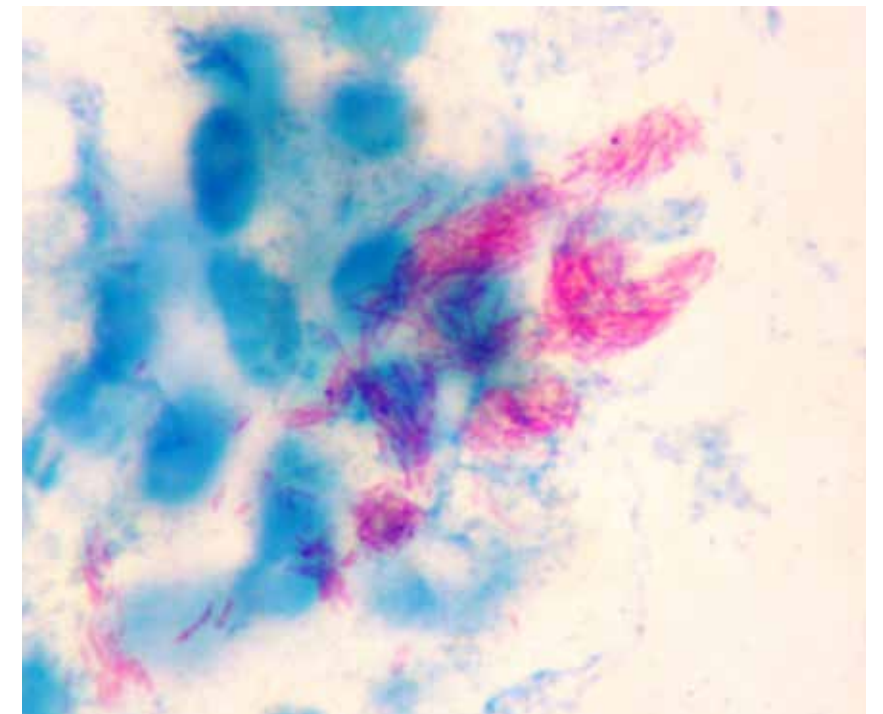
Esta bacteria es un bacilo recto o ligeramente curvo, con extremos redondeados, que mide entre 1 y 8  $\mu\text{m}$  de longitud por 0,2 a 0,5  $\mu\text{m}$  de ancho; es inmóvil y no forma esporas. En los tejidos infectados, preferentemente dentro de los macrófagos, el endotelio y las células de Schwann, se disponen individualmente, en paquetes globulares llamados 'globias', los cuales contienen cientos de bacterias, y en grupos más pequeños que tienen apariencia de 'paquetes de cigarrillos' <sup>16</sup>. Se encuentran en las zonas más frías del cuerpo, tales como la piel, la mucosa nasal y los nervios periféricos superficiales (figuras 4.3) <sup>16</sup>.

*Mycobacterium leprae* es un agente patógeno intracelular obligado que no puede ser cultivado en medios artificiales y su tiempo de duplicación es de 12 a 14 días. Esta tasa de crecimiento es el principal factor que contribuye al periodo de incubación excepcionalmente largo y a la cronicidad de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

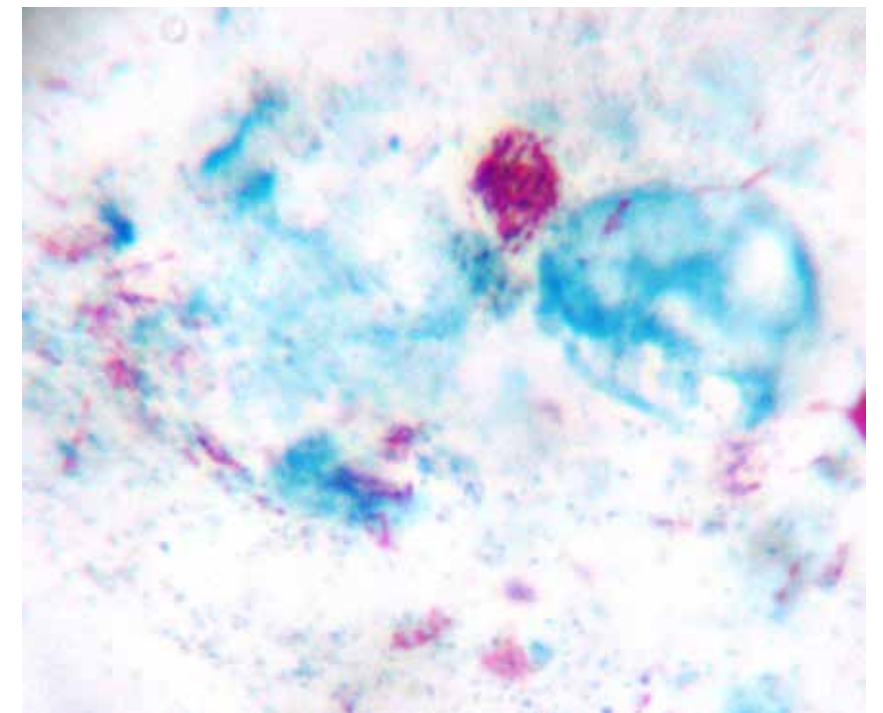
Este microorganismo crece a bajas temperaturas y su viabilidad disminuye a temperaturas superiores a 32 °C. Generalmente, es sensible al calor y a la luz ultravioleta, pero es resistente a la acción de ácidos y álcalis; además, es ácido alcohol-resistente después de la tinción con carbol-fucsina <sup>17</sup>. Como resultado del crecimiento restringido, se han desarrollado modelos animales, como en el cojinete plantar del ratón <sup>18</sup> y el del armadillo de nueve bandas, los cuales han proporcionado recursos básicos para estudios genéticos, metabólicos y antigénicos del bacilo <sup>16</sup>.

### Figuras 4.3 Morfología de *Mycobacterium leprae*

**Figura 4.3A:** Muestra de líquido intersticial de lesión de paciente con lepra lepromatosa en la que se observan bacilos ácido-alcohol resistentes en globias grandes. Ziehl-Neelsen, 100X.



**Figura 4.3B:** Muestra de moco nasal de paciente con lepra lepromatosa en la que se observan bacilos ácido-alcohol resistentes en globias pequeñas y aislados. Ziehl-Neelsen, 100X.



### Crecimiento

*Mycobacterium leprae* nunca se ha cultivado en medios artificiales, aunque puede mantenerse en cultivos axénicos en un estado metabólico estable durante unas pocas semanas.

**Modelo de infección en la almohadilla plantar de ratón.** Fue descrito por primera vez por Shepard en 1960 y, desde entonces, se ha utilizado en una gran variedad de aplicaciones<sup>18</sup>. Los primeros estudios se llevaron a cabo mediante la inoculación de *M. leprae* en las patas de ratones de laboratorio, donde se produce una multiplicación limitada y localizada de los bacilos.

Este modelo se ha utilizado ampliamente, con el fin de estudiar los posibles agentes terapéuticos para la lepra y, además, la resistencia a los medicamentos. El principal inconveniente de esta metodología, es el tiempo tan prolongado que se requiere para que los resultados estén disponibles<sup>19</sup>.

**Ratones inmunosuprimidos.** El crecimiento de *M. leprae* es limitado en los ratones con un sistema inmunológico normal, por lo cual diferentes investigadores han utilizado ratones sometidos a rayos gamma. Se ha encontrado que estos desarrollan una infección mayor, caracterizada por un aumento de la inflamación de la almohadilla plantar y una amplia propagación del bacilo en diferentes sitios superficiales.

La infección en este tipo de modelo se ha utilizado para evaluar procesos metabólicos de *M. leprae*<sup>19</sup>.

#### **Modelo de infección en el armadillo de nueve bandas.**

Este ha permitido un gran avance en la evaluación del crecimiento de *M. leprae*. El armadillo de nueve bandas tiene una temperatura corporal baja, por lo que se cree que es más propenso a la infección, no solo en los tejidos superficiales, sino también en el corazón, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos<sup>19</sup>.

Este modelo ha proporcionado cantidades suficientes de bacterias para llevar a cabo amplios estudios bioquímicos y genéticos.

### Bacteriología de *Mycobacterium leprae*

**Envoltura celular.** La composición y la complejidad de la envoltura celular micobacteriana, probablemente, son las características más distintivas del género *Mycobacterium*; además, son la causa de muchas de las características fisiológicas y patógenas de estas bacterias<sup>20,21</sup>. La envoltura celular micobacteriana está conformada por tres segmentos principales: la membrana plasmática, el núcleo de la pared celular y la capa más externa. La membrana plasmática, compuesta principalmente por fosfolípidos y proteínas, es asimétrica y tiene dos capas<sup>20</sup> (*figura 4.4*).

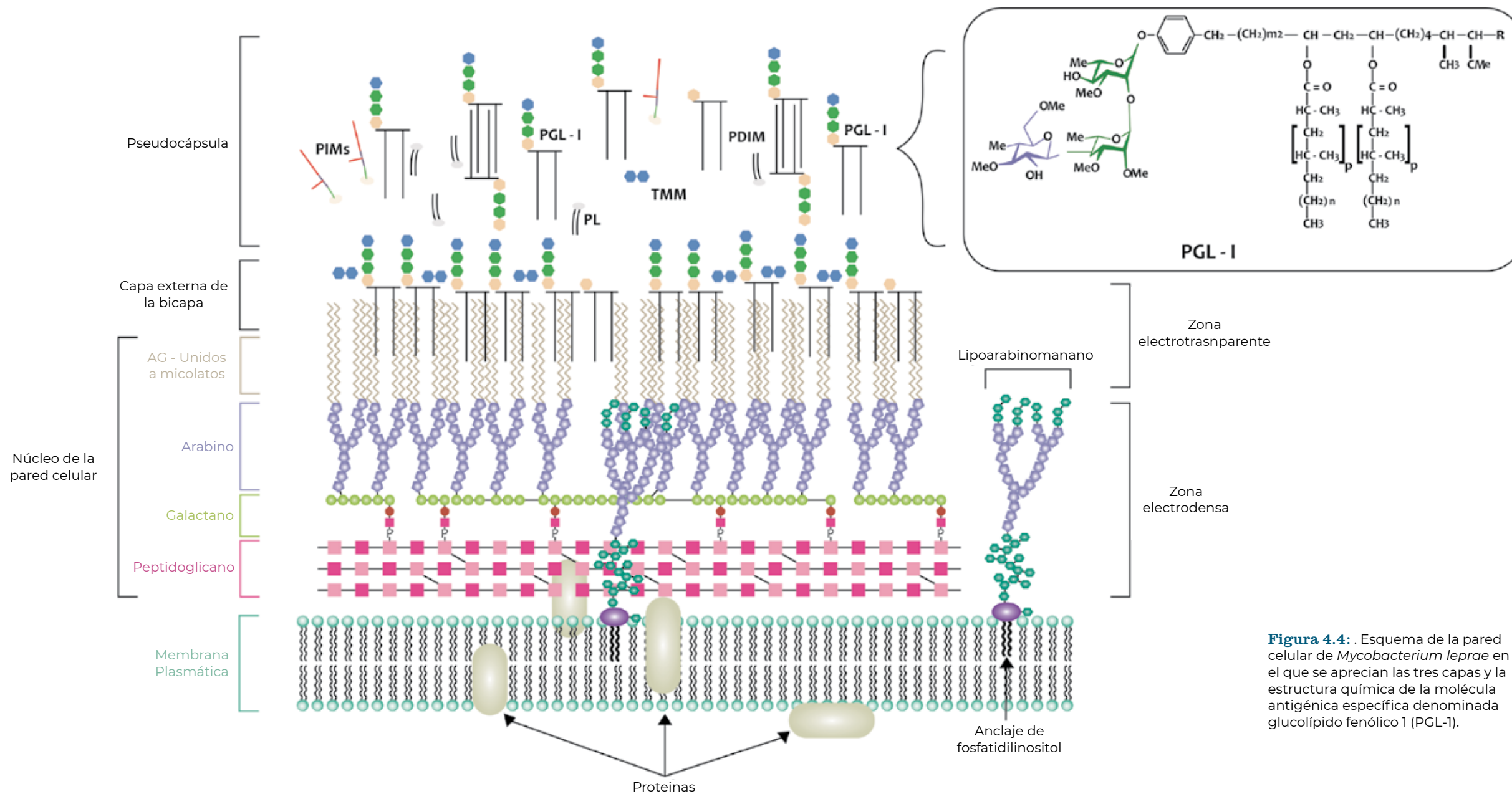
**Pseudocápsula.** *Mycobacterium leprae* posee una pseudocápsula externa, localizada por encima de la pared celular y rica en glucolípido fenólico-1 (PGL-1). Este posee grupos trisacáridos con propiedades específicas y se le considera causante de las características patógenas de este microorganismo; además, ha sido implicado en la supervivencia intracelular y en la limitación a la entrada de los antibióticos. El PGL-1 y el lipoarabinomanán (LAM) de la pared celular han sido responsabilizados de la falta de reacción de los linfocitos y de los macrófagos en la anergia de la forma lepromatosa. Estos dos componentes constituyen los factores de capacidad patógena más importantes<sup>22</sup>.

**Pared celular.** El esqueleto de la pared celular determina la forma y el tamaño de la micobacteria. La pared celular de *M. leprae* está conformada por un esqueleto de peptidoglucano compuesto por N-acetilglucosamina y ácido murámico, el que se une covalentemente al arabinogalactano (AG) (compuesto por residuos D-arabinofuranosil y D-galactofuranosil), cuyos extremos distales están esterificados con ácidos grasos de alto peso molecular y forman una capa interna moderadamente

electrodensa. Un tercer componente de la pared celular son los ácidos micólicos, de tamaño y estructura únicos para las micobacterias (70 a 90 átomos de carbono), que forman la capa media de la pared celular que es electro-transparente (23,24). A estos ácidos micólicos, que corresponden a la mitad del peso de la pared, aproximadamente, se debe la naturaleza hidrófoba de las micobacterias (*figura 5*).

**Membrana celular.** La membrana plasmática de las micobacterias aparece en los cortes ultrafinos como una membrana biológica trilaminar clásica, es decir, dos capas electrodensas separadas por una capa transparente. En la bicapa lipídica, se encuentran lípidos polares, fosfolípidos y proteínas; los fosfolípidos son principalmente manósidos de fosfatidil-inositol (PIM), fosfatidilglicerol, cardiolipinas y fosfatidiletanolamina<sup>9</sup>. Otro componente de la membrana celular es el lipoarabinomanán, el cual tiene una gran importancia debido a su interacción con el huésped; además, induce la síntesis de diferentes citocinas, especialmente las producidas por los macrófagos<sup>25,26</sup>.

Además de los lípidos que componen la pared celular, la capa más externa contiene lípidos libres (extraíbles) que se asocian con los ácidos micólicos mediante enlaces hidrófobos. Algunos de estos lípidos libres provocan la primera interacción entre la bacteria y el huésped. Estos lípidos libres varían entre las especies del género *Mycobacterium* y, entre ellos, se destacan la familia del ptiocero, compuesta por el ptiocero dimicocerosato (PDIM) y el fenol ptiocero dimicocerosato, y los glucolípidos fenólicos (PGL)<sup>27,28</sup> (*figura 4.4*).



**Figura 4.4:** . Esquema de la pared celular de *Mycobacterium leprae* en el que se aprecian las tres capas y la estructura química de la molécula antigénica específica denominada glucolípido fenólico 1 (PGL-1).

**Glucolípido fenólico.** El glucolípido fenólico-1 (*Phenolic Glycolipid-1*, PGL-1), uno de los componentes de la pared celular de *M. leprae*, es un antígeno muy importante en la reacción inmunitaria de tipo humoral de los pacientes, pero es irrelevante en la reacción de tipo celular que es la que controla la enfermedad<sup>19,29,30</sup>. Ha sido ampliamente utilizado para el diagnóstico serológico de la infección y de la enfermedad, por su especificidad<sup>30</sup>. Por otra parte, los niveles de anticuerpos anti-PGL-1 se han correlacionado con la carga bacteriana de los pacientes con la enfermedad. La sensibilidad de las pruebas serológicas basadas en el PGL-1, varía de 30 a 50 % en pacientes paucibacilares y es mayor de 90 % en los casos multibacilares<sup>31,32</sup>. Además, el PGL-1 se ha utilizado en las pruebas serológicas para el seguimiento del tratamiento, debido a su rápido descenso en el suero después de la poliquimioterapia, que demuestra descenso de las cargas bacilares<sup>33</sup>.

El PGL-1 está compuesto por un trisacárido único, 3,6-di-o-metil-β-D-glucopiranosil-(1→4)-2,3-di-o-metil-α-L-ramnopiranosil-(1,2)-3-o-metil-α-L-ramnopiranosil<sup>30,34</sup> (*figura 4.4*). El ptiocerol es sintetizado por un conjunto de enzimas multifuncionales que contienen uno o más dominios de aciltransferasa, cetorreductasa, cetoacilsintasa, deshidratasa y enoiltransferasa; estas catalizan la polimerización de malonil-CoA, unidades de metilmalonil-CoA y la elongación de ácidos grasos C<sub>22</sub>-CoA. La síntesis del ácido micocerósico se produce por la elongación de lípidos de acil-CoA con metilmalonil-CoA (ML0139), seguida de su transferencia al ptiocerol por medio de la acil-CoA sintasa (ML0138). Las proteínas asociadas a la membrana han demostrado ser responsables del transporte del ptiocerol dimicocerosato (PDMI). Para

la adición de la primera ramnosa en el trisacárido de PGL-1, se ha identificado el gen *ML2348*, candidato para realizar esta función; los genes *ML0125* y *ML0128* codifican la glucosiltransferasa y, los genes *ML0127* y *ML0130*, las metilasas que sintetizan el segundo y el tercer azúcar del PGL-1<sup>35,36</sup>.

**Estructura intracelular.** La estructura intracelular de *M. leprae* es típicamente bacteriana, con ribosomas y gránulos de almacenamiento. Los cuerpos paracrystalinos consisten en un conjunto de partículas de 8 nm de diámetro, aproximadamente, y solo se han observado en *M. leprae* y en cerca del 5 %, aproximadamente, de las cepas de *M. avium*. Se han demostrado mesosomas en *M. leprae*, aunque generalmente se confunden con artefactos<sup>15,37</sup>.

## Biología del bacilo de la lepra

### Reducción evolutiva

En el proceso de evolución bacteriana, la transición de organismo de vida libre a parásito intracelular obligado, es un proceso en el que se deben resolver problemas como:

- I) llegar a la célula huésped,
- II) evitar ser eliminado y continuar su replicación dentro de la célula huésped,
- III) mantener las funciones esenciales en la célula huésped sin interferir con la replicación bacteriana, y
- IV) obtener nuevas generaciones de la célula huésped e infectarlas<sup>38</sup>.

*Mycobacterium leprae* desarrolló un proceso de patogénesis y mecanismos defensivos que permiten su multiplicación dentro de la célula huésped. Para prosperar como organismo intracelular obligado, *M. leprae* pasó por un proceso de desintegración y eliminación de genes, que muestra una reducción de su genoma, proceso denominado evolución reductora del genoma<sup>39,40</sup>.

La evolución reductora del genoma es el proceso de pérdida de función y degradación de algunos genes durante su adaptación a condiciones ambientales específicas<sup>41</sup>. Tiene implicaciones biológicas, como el paso de una vida libre a una estrictamente intracelular o asociada con el huésped, la restricción a huéspedes específicos (ya no múltiples) y el cambio de varios tejidos de un huésped específico<sup>41</sup>.

Estos cambios en el estilo de vida relajan la presión natural, que genera y acumula mutaciones. Con el tiempo, estas se vuelven constantes entre la población bacteriana y, además, algunas funciones de reparación del ADN se pierden, lo que aumenta la velocidad a la que ocurren las mutaciones deletéreas. Todos estos fenómenos dan como resultado final la pérdida de muchos genes, lo que conlleva reducción del tamaño del genoma<sup>42,43</sup> (*figura 4.1*).

Con respecto a las micobacterias, los análisis genómicos muestran que la contracción del genoma de *M. leprae* probablemente se debió a una fuerte alteración en el estilo de vida de esta bacteria<sup>3,41</sup>, lo que llevó a que, aproximadamente, el 50 % de los genes se inactivaran o se convirtieran en pseudogenes<sup>44</sup>. En 2006, Marri, *et al.*, encontraron que *M. leprae* evolucionó para retener un conjunto mínimo de genes, que representan familias de genes esenciales. Se eliminaron varias rutas metabólicas y la bacteria quedó con necesidades de crecimiento muy específicas<sup>1,7,45-47</sup>, lo cual sugiere un proceso de reducción evolutiva del genoma de *M. leprae*<sup>41,48</sup> que fue determinado por el cambio de nicho y la adaptación a la subsistencia en células muy especializadas como las células de Schwann. Una vez que *M. leprae* comenzó a ser hospedado por este tipo de células, se liberó de la presión de la competencia con otros microorganismos<sup>7,49</sup>.



Diferentes análisis han demostrado que *M. leprae* es verdaderamente 'clonal' y sus patrones de clones concuerdan con las rutas de migración humana en los últimos 100.000 años, lo que sugiere que la lepra se originó en África<sup>51</sup>. Por lo tanto, la reducción del genoma se produjo mucho antes de la expansión global de *M. leprae* y su interacción con diferentes poblaciones humanas<sup>50</sup>, lo cual puede demostrarse mediante los fenómenos de recombinación de algunas secuencias repetitivas intercaladas, como RLEP, RELEP, LEPREP y LEPRPT (37, 15, 8 y 5 copias, respectivamente) que representan casi el 2 % del genoma de la cepa ancestral de *M. leprae* (cepa TN)<sup>50,51</sup>.

### Pseudogenes

Los pseudogenes son genes no funcionales que han sido sometidos a sustituciones frecuentes de los nucleótidos que producen mutaciones, las cuales pueden causar acumulación de codones de parada en marcos de lectura abierta, eliminación de los tradicionales codones de inicio o secciones vitales del gen<sup>52</sup>, mutaciones que destruyen un promotor o secuencias reguladoras, acumulación de mutaciones en los sitios de unión a los ribosomas lo que resulta en el silenciamiento de la transcripción y en la traducción o en la terminación prematura de la síntesis de proteínas<sup>52-55</sup>.

Tanto el número como la proporción de pseudogenes del genoma de *M. leprae*, son excepcionales si se comparan con los de los géneros de otras procariontas y eucariotas<sup>3,56</sup>. Entre las características encontradas de los pseudogenes de *M. leprae*, se tiene que el 82,3 % de su secuencia conserva las cualidades de un gen funcional, por lo que muchos de estos marcos de lectura truncados podrían, en principio, ser transcritos, traducidos o ambas cosas<sup>52,57</sup> (figura 4.1).

La mayoría de los pseudogenes están conservados en las diferentes cepas de *M. leprae*, lo que sugiere que su formación ocurrió con mucha anterioridad a la expansión mundial del agente patógeno y a la diversificación de los genotipos<sup>50</sup>. En trabajos recientes, se ha demostrado que algunos de ellos son específicos de ciertas cepas<sup>5,44</sup> (tabla 4.1).

Una característica importante de los pseudogenes de *M. leprae* es la presencia de un gran número (de 1 a 40) de codones de parada<sup>57</sup>. En 2011, Muro, *et al.*, determinaron la distancia entre elementos continuos y codireccionales en el genoma de *M. leprae*. Se encontró que algunos genes continuos y codireccionales, con un tamaño aproximado de 750 pb, tienen una distancia entre ellos de 0 pb, lo cual indica que la mayoría de ellos, posiblemente, pertenecen a un mismo operón<sup>58</sup>. En el caso de los pseudogenes, la distancia entre los genes continuos fue de 60 nucleótidos, como máximo, lo cual sugiere que muchos pseudogenes se encuentran al final del operón y que podrían ser transcritos durante la transcripción de este<sup>58,59</sup>.

### Grupos funcionales y familias de genes del metabolismo

Debido a la imposibilidad de *M. leprae* de crecer en medios artificiales, se esperaría que el bacilo dependiera en extremo de la célula huésped. No obstante, el análisis de su genoma demostró que *M. leprae* tiene genes mínimos requeridos en todas las vías; por lo tanto, tiene la capacidad de sintetizar la mayoría de sus propios componentes, lo que indica una racionalización metabólica<sup>7,60,61</sup>. Los grupos funcionales más grandes de genes de *M. leprae*, son aquellos involucrados en la regulación de los genes, el metabolismo y la modificación de los ácidos grasos y policétidos, la síntesis de la envoltura de células y el transporte de metabolitos<sup>1,46</sup> (tabla 4.2).

Los pseudogenes y las mutaciones del genoma de *M. leprae*, se encuentran distribuidos en genes implicados en la regulación (represores, activadores, sistemas de dos componentes, serina-treonina cinasas y fosfatasas), la desintoxicación (genes que codifican peroxidasas), la reparación del ADN (genes mutT, dnaQ, alkA, dinX y dinP) y el transporte de metabolitos, como aminoácidos (arginina, iones ferrosos y férricos y potasio), péptidos, cationes y aniones. En general, los pseudogenes son más frecuentes en las vías de degradación que en aquellas de síntesis<sup>7</sup>.

**Tabla 4.2:** Distribución de genes de *Mycobacterium leprae* en grupos funcionales

Categoría	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>	
	Genes	Genes	Pseudogenes
Metabolismo - Energía	300	95	120
Metabolismo de nucleótidos y nucleósidos, y biosíntesis de purinas y pirimidinas	65	57	5
Biosíntesis de aminoácidos	91	78	8
Biosíntesis de lípidos	68	37	12
PE/PPE	167	8	8
tRNA	45	45	-
rRNA	3	3	-

PE/PPE: *proline-glutamic acid* (PE)/*proline-proline-glutamic acid* (PPE); tRNA: *transfer ribonucleic acid*  
Modificado de: Wheeler PR. The microbial physiologist's guide to the leprosy genome. Lepr Rev. 2001;72:399-407.

**Energía.** *Mycobacterium leprae* tiene la capacidad de generar energía mediante la oxidación de glucosa a piruvato por la vía de Embden-Meyerhof-Parnas.

La acetil-coenzima A, producto de la glucólisis en el ciclo de Krebs, produce energía almacenada en forma de ATP. Se sugiere que, para la producción de energía, además de la glucólisis, *M. leprae* depende en gran medida de la degradación de lípidos y la derivación del glioxilato. Este bacilo posee un completo grupo de genes involucrados en la  $\beta$ -oxidación, pero poco capaces de llevar a cabo procesos de lipólisis. El acetato, como fuente de carbono, está perdido, ya que los genes involucrados solo están presentes en forma de pseudogenes<sup>19</sup>.

**Lípidos.** En varios estudios recientes se ha demostrado que la infección por *M. leprae* causa formación de corpúsculos lipídicos y altera el metabolismo lipídico de la célula huésped, además de la gran producción de material espumoso en la célula invadida<sup>60,61</sup>. Se ha demostrado que esta bacteria utiliza los derivados lipídicos del huésped como principal fuente de energía. Por estudios de proteómica, se evidenció la presencia de enzimas activas involucradas en la vía del ácido tricarbóxico, en la beta-oxidación de ácidos grasos y del glioxilato, lo cual demuestra que, antes que en la producción de lípidos de *novo*, se especializa en el catabolismo de los lípidos de la célula huésped; esto también implica un desequilibrio en la capacidad de reacción de la célula<sup>62</sup>.

**Degradación de carbono y compuestos nitrogenados.** *Mycobacterium leprae* tiene muchas menos enzimas involucradas en las rutas de degradación de carbono y compuestos nitrogenados, en comparación con *M. tuberculosis*. Esto se refleja en la disminución de oxidorreductasas, oxigenasas y alcohol-deshidrogenasas de cadena corta y sus probables genes reguladores<sup>19</sup>.

**Respiración.** Esta bacteria ha perdido los sistemas de transferencia de electrones anaerobios y microaerófilos; la cadena respiratoria aerobia está seriamente restringida, lo que hace imposible que *M. leprae* genere ATP a partir de la oxidación de NADH<sup>19</sup>.

**Aminoácidos.** Los genes implicados en la biosíntesis de aminoácidos están muy conservados, lo que muestra su papel como genes esenciales. La única excepción es que *M. leprae* no puede producir metionina y debe depender del huésped para este aminoácido.

**Purinas y pirimidinas.** Son el componente central de la síntesis de ácidos nucleicos y los bioproductos de la vía de las purinas, los cuales son esenciales en el metabolismo energético y en la síntesis de proteínas<sup>60</sup>. *Mycobacterium leprae* no puede sintetizar purinas de novo, lo cual explica en parte que no crezca en medios artificiales<sup>62</sup>. La síntesis de macromoléculas tales como ribosomas, aminoacil-ARNt, ARN y proteínas, se mantiene razonablemente intacta<sup>7</sup>.

### Marcadores moleculares para la tipificación

Como especie, *M. leprae* tiene un grado notablemente bajo de diversidad genética. Las comparaciones entre genomas de *M. leprae* revelaron que hay, aproximadamente, un SNP por cada 28.000 pb<sup>5</sup>. Las metodologías empleadas para la genotipificación de cepas clínicas de *M. leprae* aprovechan los sitios polimorfos del ADN y proporcionan información epidemiológicamente útil sobre la diversidad genética de las cepas y su dinámica de transmisión. Existen en varias formas, como el VNTR y los SNP, las cuales han proporcionado una manera eficiente de evaluar la epidemiología de la enfermedad<sup>63-65</sup>.

**Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)** El primer sistema de tipificación de estos polimorfismos se basó en tres SNP informativos y se utilizó para tipificar, aproximadamente, 400 cepas diferentes provenientes de 28 países de todo el mundo; este enfoque estableció solo cuatro combinaciones (SNP de tipos 1, 2, 3 y 4), pero con fuertes asociaciones geográficas<sup>11</sup>. Posteriormente, se encontraron otros 84 marcadores informativos (78 SNP y 6 In-Del) que permitieron la clasificación de las cepas de *M. leprae* en 16 genotipos diferentes de SNP (1A-4P) (5). Aunque este sistema de tipificación es sólido y muy confiable para clasificar las cepas de regiones geográficas distantes, en la actualidad, los estudios de transmisión de corto alcance son difíciles con este sistema debido a su poca variación<sup>2</sup> (tabla 4.3).

**Variable Number of Tandem Repeats (VNTR).** La variabilidad del número de copias repetidas en bloque o VNTR (microsatélites con longitud de repetición de 2 a 5 pb y minisatélites con longitud de repetición de 6 a 50 pb), genera polimorfismos en estos sitios que se deben a mutaciones ocurridas durante la replicación del ADN en el momento en que las repeticiones son insertadas o eliminadas por la polimerasa del ADN, debido al mal emparejamiento de la cadena deslizante. Existe una mayor variación en el VNTR que en las secuencias repetitivas, debido a que las mutaciones que alteran su longitud ocurren a una mayor velocidad que en las mutaciones por In-Del producidas por la polimerasa del ADN<sup>66</sup>.

En *M. leprae*, los VNTR constan de unidades repetidas de 1, 2, 3, 6, 12, 18, 21 y 27 pb, y exhiben una mayor frecuencia de mutación en comparación con los SNP, lo que permite un poder de discriminación mucho mayor; también, son excelentes fuentes de polimorfismo, que sirven para investigar la diversidad genética de una población bacteriana, y además, resultan ser útiles para rastrear cadenas de transmisión cortas (63). Para tener éxito en la epidemiología molecular, los loci dirigidos deben comportarse de una manera reproducible, estable y discriminatoria; sin embargo, debido a la inestabilidad inherente en algunos loci, se ha encontrado variabilidad en el mismo paciente de los perfiles VNTR de *M. leprae* obtenidos a partir de muestras clínicas de lesiones en diferentes partes del cuerpo, por lo que la utilidad de esta metodología podría ser limitada<sup>67</sup> (tabla 4.3).

**Tabla 4.3:** Características generales de los cuatro genomas secuenciados de *Mycobacterium leprae*

Sistema de tipificación	Principio y aplicaciones	Ventajas	Limitaciones	Referencia
<b>Variable Number of Tandem Repeats (VNTR)</b>				
Repeticiones TTC	<ul style="list-style-type: none"> <li>De 10 a 37 repeticiones de trinucleótidos (TTC), también conocido como (GAA)<sub>20</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variación muy grande del número alélico en un solo lugar</li> <li>Fácil y rentable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poca asociación geográfica</li> <li>Inestabilidad inherente en algunos <i>loci</i></li> </ul>	(63, 67, 91)
rpoT (sigA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basado en la distribución geográfica parcial de tres y cuatro copias repetidas del hexanucleótido GACATC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relación geográfica, pero discriminaciones muy limitadas</li> <li>Fácil y rentable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baja resolución</li> </ul>	(92)
Análisis VNTR de múltiples locus	<ul style="list-style-type: none"> <li>16 STR polimórficos, que se estudian juntos.</li> <li>Genotipificación basada en varios <i>loci</i> polimorfos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12 de 13 STR se encontraron estables durante los cinco años de pasajes en los tejidos de armadillo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La hipervariabilidad los hace poco confiables para algunos <i>loci</i>.</li> <li>No todas las cepas se pueden agrupar.</li> </ul>	(93)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 VNTR (incluyendo seis minisatélites y nueve microsátélites) cobertura de multilocus para una mayor capacidad discriminatoria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La PCR es múltiple y, por lo tanto, se ahorran reactivos y la plantilla de ADN.</li> <li>Fácil y rentable</li> <li>Automatización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se observó el fenómeno de tartamudeo en algunos <i>loci</i> cuando se estudió la estabilidad.</li> </ul>	(94)
<b>SNP e In/Del</b>				
Tipificación SNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basados en SNP/ InDel informativos, cuatro tipos principales que se diferencian en 16 subtipos.</li> <li>Análisis filogeográfico de cepas de <i>M. leprae</i> en todo el mundo, correlación con rutas conocidas de antiguas migraciones humanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asociación geográfica estable y sólida</li> <li>En países no endémicos, las cepas en la población inmigrante pueden estar relacionadas con su origen y se puede rastrear la fuente de transmisión.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muy poca diversidad para controlar la transmisión de corto alcance</li> <li>Difícil diferenciación de cepas estrechamente relacionadas</li> </ul>	(11)

SNP: Single Nucleotide Polymorphism; InDel: Insertion-Deletion

Por otra parte, los análisis de VNTR no proporcionan información sobre la relación filogenética. De esta manera, el uso de los SNP sería una técnica de mayor utilidad para la vigilancia de la transmisión entre casos no relacionados, por ejemplo, el análisis de casos esporádicos de lepra en entornos no endémicos, y que están relacionados con procesos de migración. Sin embargo, la transmisión de corto alcance dentro de una ciudad o pueblo o la determinación de procesos de recaída, requieren técnicas con una mayor capacidad de discriminación, por lo que la secuenciación total del genoma y la genómica comparativa serían de gran utilidad. Estas estrategias se encuentran en la actualidad en proceso de desarrollo a nivel mundial <sup>2</sup>.

La combinación de SNP y la tipificación de VNTR multilocus, puede ser el método de elección para futuros estudios de tipificación de *M. leprae* mediante la fusión del componente filogeográfico impartido por los subtipos de SNP con la ramificación dinámica proporcionada por los VNTR <sup>2</sup>.

### Genómica comparativa

Durante las dos últimas décadas, la genómica bacteriana ha avanzado con rapidez, principalmente, gracias a la evolución de las técnicas de secuenciación total del genoma (Whole Genome Sequencing, WGS), una tecnología considerada un nuevo estándar de referencia debido a sus ventajas en costos, velocidad, precisión y resolución.

De la misma manera, la secuenciación masiva de genomas se está convirtiendo en una herramienta de mucha utilidad para el control de las enfermedades infecciosas, la evaluación de brotes y los estudios epidemiológicos a largo plazo <sup>68,69</sup>. Específicamente, la WGS permite acceder a posibles determinantes de virulencia, candidatos a medicamentos, mecanismos de capacidad patógena, resistencia a medicamentos, y mecanismos de diseminación y evolución <sup>70,71</sup>.

Entre sus posibles usos, se pueden mencionar:

1. la detección, identificación y caracterización de microorganismos infecciosos;
2. el diseño de pruebas de diagnóstico novedoso para usar en el laboratorio;
3. la evaluación de la resistencia a múltiples fármacos o de los factores de virulencia en agentes patógenos, y
4. el control de la aparición y propagación de diferentes agentes infecciosos <sup>72-74</sup>.

En el área de las micobacterias, la aplicación de esta tecnología ha proporcionado nuevo conocimiento sobre su evolución, además de ser, en la actualidad, una herramienta útil para la tipificación y la vigilancia epidemiológica <sup>75</sup>, y el seguimiento de las características genéticas, los mecanismos de resistencia y la transferencia de elementos genéticos móviles <sup>76</sup>. En el caso de *M. leprae*, el análisis de la WGS proporciona información relevante sobre este microorganismo que no se puede cultivar en medios artificiales y que debe aislarse a partir de muestras clínicas <sup>77,78</sup>.

## Referencias

- Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, *et al.* Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*. 2001;409:1007-11.
- Singh P, Cole S. The genomics of leprosy. In: Nelson KE, Jones-Nelson B, editors. *Genomics applications for the developing world*. New York: Springer; 2012. p. 39-49.
- Liu Y, Harrison PM, Kunin V, Gerstein M. Comprehensive analysis of pseudogenes in prokaryotes: Widespread gene decay and failure of putative horizontally transferred genes. *Genome Biol*. 2004;5:R64.
- World Health Organization, Department of Control of Neglected Tropical Diseases. Global leprosy update, 2013; reducing disease burden. WHO reference number: N° 36. 2014, 88. p. 389-400.
- Monot M, Honoré N, Garnier T, Zidane N, Sherafi D, Paniz-Mondolfi A, *et al.* Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. *Nat Genet*. 2009;41:1282-9.
- Brosch R, Gordon SV, Pym A, Eiglmeier K, Garnier T, Cole ST. Comparative genomics of the mycobacteria. *Int J Med Microbiol*. 2000;290: 143-52.
- Marri PR, Bannantine JP, Golding GB. Comparative genomics of metabolic pathways in *Mycobacterium* species: Gene duplication, gene decay and lateral gene transfer. *FEMS Microbiol Rev*. 2006;30:906-25.
- Stinear TP, Seemann T, Harrison PF, Jenkin GA, Davies JK, Johnson PD, *et al.* Insights from the complete genome sequence of *Mycobacterium marinum* on the evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Genome Res*. 2008;18:729-41.
- Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, *et al.* Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*. 1998;393:537-44.
- Gordon SV, Brosch R, Eiglmeier K, Garnier T, Hewinson RG, Cole ST. Pathogen genomes and human health. *Mycobacterial genomics*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96:1-6.
- Monot M, Honoré N, Garnier T, Araoz R, Coppée JY, Lacroix C, *et al.* On the origin of leprosy. *Science*. 2005;308:1040-2.
- Cardona-Castro N, Beltrán-Alzate JC, Romero-Montoya IM, Meléndez E, Torres F, Sakamuri RM, *et al.* Identification and comparison of *Mycobacterium leprae* genotypes in two geographical regions of Colombia. *Lepr Rev*. 2009;80:316-21.
- Cardona-Castro N, Beltrán-Alzate JC, Romero-Montoya IM, Li W, Brennan PJ, Vissa V. *Mycobacterium leprae* in Colombia described by SNP7614 in *gyrA*, two minisatellites and geography. *Infect Genet Evol*. 2013;14:375-82.
- Torres-Ávila JF, Colorado CL, Gamboa LA, Araújo MJ, León-Franco CI, Guerrero-Guerrero MI. Genotipificación de *Mycobacterium leprae* colombiano para la determinación de patrones de transmisión de la enfermedad. *Revista de Salud Pública*. 2009;11:3-13.
- Singh P, Benjak A, Schuenemann VJ, 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;112:4459-64.
- Katoch VM. Advances in the diagnosis and treatment of leprosy. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2002;4:1-14.
- Truman RW, Krahenbuhl JL. Viable *M. leprae* as a research reagent. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2001;69:1-12.
- Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. *J Exp Med*. 1960;112:445-54.
- Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:338-81.
- Daffé M, Draper P. The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. *Adv Microb Physiol*. 1998;39: 131-203.
- Jackson M, McNeil MR, Brennan PJ. Progress in targeting cell envelope biogenesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *Future Microbiol*. 2013;8:855-75.
- Ng V, Zanazzi G, Timpl R, Talts JF, Salzer JL, Brennan PJ, *et al.* Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. *Cell*. 2000;103:511-24.
- Daffe M, McNeil M, Brennan PJ. Major structural features of the cell wall arabinogalactans of *Mycobacterium*, *Rhodococcus*, and *Nocardia* spp. *Carbohydr Res*. 1993;249:383-98.
- Draper P, Kandler O, Darbre A. Peptidoglycan and arabinogalactan of *Mycobacterium leprae*. *J Gen Microbiol*. 1987;133:1187-94.
- Barnes PF, Chatterjee D, Abrams JS, Lu S, Wang E, Yamamura M, *et al.* Cytokine production induced by *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan. Relationship to chemical structure. *J Immunol*. 1992;149:541-7.
- Adams LB, Fukutomi Y, Krahenbuhl JL. Regulation of murine macrophage effector functions by lipoarabinomannan from mycobacterial strains with different degrees of virulence. *Infect Immun*. 1993;61:4173-81.
- Daffé M, Crick DC, Jackson M. Genetics of capsular polysaccharides and cell envelope (glyco)lipids. *Microbiol Spectr*. 2014;2:MGM2-0021-2013.

28. Guenin-Macé L, Simeone R, Demangel C. Lipids of pathogenic Mycobacteria: Contributions to virulence and host immune suppression. *Transbound Emerg Dis.* 2009;56:255-68.
29. Spencer JS, Brennan PJ. The role of *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid I (PGL-I) in serodiagnosis and in the pathogenesis of leprosy. *Lepr Rev.* 2011;82:344-57.
30. Hunter SW, Brennan PJ. A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. *J Bacteriol.* 1981;147:728-35.
31. Young D, Buchanan T. A serological test for leprosy with a glycolipid specific for *Mycobacterium leprae*. *Science.* 1983;221:1057-9.
32. Cho SN, Yanagihara DL, Hunter SW, Gelber RH, Brennan PJ. Serological specificity of phenolic glycolipid I from *Mycobacterium leprae* and use in serodiagnosis of leprosy. *Infect Immun.* 1983;41:1077-83.
33. Cho S-N, Cellona RV, Villahermosa LG, Fajardo TT, Balagon MVF, Abalos RM, *et al.* Detection of phenolic glycolipid I of *Mycobacterium leprae* in sera from leprosy patients before and after start of multidrug therapy. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8:138-42.
34. Hunter SW, Fujiwara T, Brennan PJ. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Mycobacterium leprae*. *J Biol Chem.* 1982;257:15072-8.
35. Brennan PJ, Vissa VD. Genomic evidence for the retention of the essential mycobacterial cell wall in the otherwise defective *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev.* 2001;72:415-28.
36. Wheeler P. Leprosy – clues about the biochemistry of *Mycobacterium leprae* and its host-dependency from the genome. *World J Microbiol Biotechnol.* 2003;19:1-16.
37. Wheeler PR. Recent research into the physiology of *Mycobacterium leprae*. *Adv Microb Physiol.* 1990;31:71-124.
38. Lavania M, Singh I, Turankar RP, Ahuja M, Pathak V, Sengupta U, *et al.* Molecular detection of multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* from Indian leprosy patients. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;12:214-9.
39. Moran NA. Microbial minimalism: Genome reduction in bacterial pathogens. *Cell.* 2002;108:583-6.
40. Andersson SGE, Kurland CG. Reductive evolution of resident genomes. *Trends Microbiol.* 1998;6:263-8.
41. Gómez-Valero L, Rocha EP, Latorre A, Silva FJ. Reconstructing the ancestor of *Mycobacterium leprae*: The dynamics of gene loss and genome reduction. *Genome Res.* 2007;17:1178-85.
42. Song H, Hwang J, Yi H, Ulrich RL, Yu Y, Nierman WC, *et al.* The early stage of bacterial genome-reductive evolution in the host. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1000922.
43. Moran NA, Plague GR. Genomic changes following host restriction in bacteria. *Curr Opin Genet Dev.* 2004;14:627-33.
44. Singh P, Cole ST. *Mycobacterium leprae*: Genes, pseudogenes and genetic diversity. *Future Microbiol.* 2011;6:57-71.
45. Chehl S, Ruby J, Job CK, Hastings RC. The growth of *Mycobacterium leprae* in nude mice. *Lepr Rev.* 1983;54:283-304.
46. Eiglmeier K, Simon S, Garnier T, Cole ST. The integrated genome map of *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev.* 2001;72:462-9.
47. Vissa VD, Brennan PJ. The genome of *Mycobacterium leprae*: A minimal mycobacterial gene set. *Genome Biol.* 2001;2:REVIEWS1023.
48. Akinola RO, Mazandu GK, Mulder NJ. A quantitative approach to analyzing genome reductive evolution using protein-protein interaction networks: A case study of *Mycobacterium leprae*. *Front Genet.* 2016;7:39.
49. Young D, Robertson B. Genomics: Leprosy - a degenerative disease of the genome. *Curr Biol.* 2001;11:R381-3.
50. Taylor GM, Tucker K, Butler R, Pike AW, Lewis J, Roffey S, *et al.* Detection and strain typing of ancient *Mycobacterium leprae* from a medieval leprosy hospital. *PLoS One.* 2013;8:e62406.
51. Cole ST, Supply P, Honoré N. Repetitive sequences in *Mycobacterium leprae* and their impact on genome plasticity. *Lepr Rev.* 2001;72:449-61.
52. Mira A, Pushker R. The silencing of pseudogenes. *Mol Biol Evol.* 2005;22:2135-8.
53. Andersson JO, Andersson SG. Insights into the evolutionary process of genome degradation. *Curr Opin Genet Dev.* 1999;9:664-71.
54. Andersson JO, Andersson SG. Genome degradation is an ongoing process in *Rickettsia*. *Mol Biol Evol.* 1999;16:1178-91.
55. Lawrence JG, Hendrix RW, Casjens S. Where are the pseudogenes in bacterial genomes? *Trends Microbiol.* 2001;9:535-40.
56. Harrison PM, Gerstein M. Studying genomes through the aeons: Protein families, pseudogenes and proteome evolution. *J Mol Biol.* 2002;318:1155-74.
57. Williams DL, Slayden RA, Amin A, Martínez AN, Pittman TL, Mira A, *et al.* Implications of high level pseudogene transcription in *Mycobacterium leprae*. *BMC Genomics.* 2009;10:397.
58. Muro EM, Mah N, Moreno-Hagelsieb G, Andrade-Navarro MA. The pseudogenes of *Mycobacterium leprae* reveal the functional relevance of gene order within operons. *Nucleic Acids Res.* 2011;39:1732-8.
59. Madan Babu M. Did the loss of sigma factors initiate pseudogene accumulation in *M. leprae*? *Trends Microbiol.* 2003;11:59-61.
60. Wheeler PR. The microbial physiologist's guide to the leprosy genome. *Lepr Rev.* 2001;72:399-407.

61. Vissa VD, Brennan PJ. The genome of *Mycobacterium leprae*: A minimal mycobacterial gene set. *Genome Biol.* 2001;2:reviews1023.1-1023.8
62. World Health Organization Expert Committee on Leprosy. Fifth report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1977. p. 48.
63. Groathouse NA, Rivoire B, Kim H, Lee H, Cho S-N, Brennan PJ, *et al.* Multiple polymorphic loci for molecular typing of strains of *Mycobacterium leprae*. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1666-72.
64. Zhang L, Budiawan T, Matsuoka M. Diversity of potential short tandem repeats in *Mycobacterium leprae* and application for molecular typing. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5221-9.
65. Kimura M, Sakamuri RM, Groathouse NA, Rivoire BL, Gingrich D, Krueger-Koplin S, *et al.* Rapid variable-number tandem-repeat genotyping for *Mycobacterium leprae* clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1757-66.
66. Salipante SJ, Hall BG. Towards the molecular epidemiology of *Mycobacterium leprae*: Strategies, successes, and shortcomings. *Infect Genet Evol.* 2011;11:1505-13.
67. Monot M, Honoré N, Balière C, Ji B, Sow S, Brennan PJ, *et al.* Are variable-number tandem repeats appropriate for genotyping *Mycobacterium leprae*? *J Clin Microbiol.* 2008;46:2291-7.
68. Loman NJ, Constantinidou C, Chan JZ, Halachev M, Sergeant M, Penn CW, *et al.* High-throughput bacterial genome sequencing: An embarrassment of choice, a world of opportunity. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10:599-606.
69. Zhao J, Grant SF. Advances in whole genome sequencing technology. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12:293-305.
70. Green S, Studholme DJ, Laue BE, Dorati F, Lovell H, Arnold D, *et al.* Comparative genome analysis provides insights into the evolution and adaptation of *Pseudomonas syringae* pv. *aesculi* on *Aesculus hippocastanum*. *PLoS One.* 2010;5:e10224.
71. Feng J, Lupien A, Gingras H, Wasserscheid J, Dewar K, Légaré D, *et al.* Genome sequencing of linezolid-resistant *Streptococcus pneumoniae* mutants reveals novel mechanisms of resistance. *Genome Res.* 2009;19:1214-23.
72. Didelot X, Bowden R, Wilson DJ, Peto TEA, Crook DW. Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing. *Nat Rev Genet.* 2012;13:601-12.
73. Köser CU, Ellington MJ, Cartwright EJP, Gillespie SH, Brown NM, Farrington M, *et al.* Routine use of microbial whole genome sequencing in diagnostic and public health microbiology. *PLoS Pathog.* 2012;8:e1002824.
74. Fournier P-E, Drancourt M, Raoult D. Bacterial genome sequencing and its use in infectious diseases. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:711-23.
75. Leopold SR, Goering RV, Witten A, Harmsen D, Mellmann A. Bacterial whole-genome sequencing revisited: Portable, scalable, and standardized analysis for typing and detection of virulence and antibiotic resistance genes. *J Clin Microbiol.* 2014;52:2365-70.
76. Kwong JC, McCallum N, Sintchenko V, Howden BP. Whole genome sequencing in clinical and public health microbiology. *Pathology.* 2015;47:199-210.
77. Beres SB, Carroll RK, Shea PR, Sitkiewicz I, Martínez-Gutiérrez JC, Low DE, *et al.* Molecular complexity of successive bacterial epidemics deconvoluted by comparative pathogenomics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:4371-6.
78. Schuenemann VJ, Singh P, Mendum TA, Krause-Kyora B, Jäger G, Bos KI, *et al.* Genome-wide comparison of medieval and modern *Mycobacterium leprae*. *Science.* 2013;341:179-83.



# Aspectos clínicos

---

---

*Sandra Muvdi-Arenas y  
María Fernanda Ordóñez-Rubiano*

5

---

---



## Características y clasificación

La lepra comprende un complejo espectro de manifestaciones clínicas que va desde las formas localizadas imperceptibles para el paciente –la lepra indeterminada– hasta las formas diseminadas con compromiso de los nervios periféricos, deformidad y discapacidad. Las manifestaciones clínicas dependen de la reacción inmunológica específica del paciente frente al bacilo

Se han propuesto varias clasificaciones de la enfermedad y en las primeras solo se tenían en cuenta los criterios clínicos. En 1953, en la reunión de expertos en lepra celebrada en Madrid, se planteó una clasificación que comprendía cuatro formas: tuberculoide, lepromatosa, dimorfa o *borderline*, e indeterminada. Ridley y Jopling, en 1962 <sup>1</sup> y 1966 <sup>2</sup>, propusieron una clasificación que comprende criterios clínicos, bacteriológicos, histopatológicos e inmunológicos.

Esta clasificación surgió de un intento por estandarizar los términos empleados, específicamente con fines de investigación, y fue revolucionaria ya que consideraba la capacidad del individuo de destruir los bacilos, el índice bacteriológico y una intradermorreacción (lepromina) que se recomendó aun antes de que se conociera el papel de la inmunidad celular en la enfermedad <sup>1,2</sup>.

En esta clasificación, Ridley denomina como ‘indeterminados’ a aquellos casos con manifestaciones clínicas de lepra que, después de hacerles los estudios completos, no encajan en ninguna de las formas clínicas del espectro porque aún no han desarrollado las características distintivas, aunque las desarrollarán si se dejan evolucionar sin tratamiento. Hoy se considera a la lepra indeterminada como una forma inicial de la enfermedad, con características clínicas y patológicas específicas <sup>2</sup> (*figuras 5.1 y 5.2*).

Esta clasificación sigue vigente hoy y comprende cinco formas: lepra lepromatosa, lepra dimorfa lepromatosa, lepra dimorfa dimorfa, lepra dimorfa tuberculoide y lepra tuberculoide.



**Figura 5.1:** Mácula hipocrómica de 1,5 cm de diámetro con bordes algo irregulares, hipoestésica.

El espectro clínico está determinado por el equilibrio entre la reacción inmunológica específica del individuo y el bacilo: una fuerte reacción inmunológica mediada por células se traduce en un escaso número de bacilos en la lepra paucibacilar (de la OMS); una reacción débil mediada por células significa un gran número de bacilos en las formas multibacilares (de la OMS).

Las formas polares (tuberculoide y lepromatosa) son estables, es decir, el individuo que presenta estas formas de lepra lepromatosa o tuberculoide usualmente no cambia dentro del espectro. Las formas dimorfas son inestables, dinámicas y tienden a mejorar la capacidad de reaccionar frente al bacilo, especialmente mediante la reacción leprótica de tipo I. En el espectro propuesto por Ridley y Jopling, se deben correlacionar los parámetros clínicos, los bacteriológicos y los histopatológicos<sup>3,4</sup>.



**Figura 5.2:** Mácula eritemato-hipocrómica con leve alopecia, hipoestésica.

Desde el punto de vista operativo y para fines prácticos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica hoy la lepra según el número de lesiones: paucibacilar, si el paciente tiene cinco lesiones o menos y, multibacilar, si presenta más de cinco. Algunos autores han cuestionado la precisión de esta clasificación, aunque sigue siendo útil en el trabajo de campo cuando no hay elementos suficientes para establecer una clasificación definitiva. En un estudio hecho en Filipinas, en el cual se comparó la clasificación por número de lesiones, según la OMS, y la de Ridley-Jopling, se encontró que, de los pacientes clasificados como paucibacilares según el número de lesiones, del 38 al 51% eran multibacilares según Ridley-Jopling<sup>5,6</sup>.

La clasificación de la OMS es útil y práctica para asignarles a los pacientes el esquema de tratamiento; además, es fácil de usar en las regiones hiperendémicas con poco acceso a las ayudas diagnósticas, y la de Ridley-Jopling permite comprender mejor el espectro de la enfermedad, el pronóstico y las posibles complicaciones de los pacientes<sup>5,6</sup>.

## Lepra indeterminada

La mayoría de los sujetos expuestos al bacilo no se enferman y algunos presentan la forma indeterminada, considerada la forma inicial de la enfermedad (*figuras 5.1 y 5.2*).

Esta forma se presenta típicamente como una o pocas máculas hipopigmentadas o con eritema leve, de bordes mal definidos, superficie lisa, sin sequedad, y con pérdida de la sensibilidad para la temperatura, es decir, el paciente no logra diferenciar el frío del calor. La sensibilidad para el tacto superficial y para el dolor puede estar comprometida o no estarlo. Usualmente, se conservan la sudoración y los vellos, excepto en las lesiones de larga data. Son más frecuentes en las zonas cubiertas, como el tronco, los glúteos o la parte proximal de las extremidades, y su distribución es asimétrica. Los troncos nerviosos usualmente no están engrosados<sup>2,7,8</sup>.

Las lesiones de la lepra indeterminada pueden tener un curso clínico variable: pueden persistir sin cambios por largos períodos, desaparecer espontáneamente sin progresar o progresar a una de las formas clínicas dentro del espectro de la enfermedad. Algunos autores estiman que es probable que, al menos, tres cuartas partes de las lesiones de la lepra indeterminada sanen espontáneamente. La biopsia de piel permite hacer el diagnóstico y las baciloscopias suelen ser negativas<sup>9</sup>. Estos cambios sutiles en la piel pueden pasar desapercibidos para el paciente, por lo cual no consulta y, por consiguiente, esta presentación está subdiagnosticada.

### Lepra tuberculoide



**Figura 5.3:** Placa eritematosa parduzca, infiltrada en los bordes con el centro aparentemente sano, anestésica.



**Figura 5.4:** Placa eritematosa infiltrada con escamocostra y borde bien definido, anestésica, bailarina.

La lesión clásica de la lepra tuberculoide es una placa eritematosa anular u ovalada de gran tamaño y con un borde externo bien definido, cuya superficie tiene aspecto de empedrado con pequeñas pápulas eritematosas que se aplanan hacia el centro (*figura 5.3*). La superficie es seca, alopecica y francamente anestésica, excepto en el rostro, donde la rica inervación existente puede dificultar la evaluación de la sensibilidad. Se pierde primero la sensibilidad térmica y, luego, el tacto superficial y el dolor.

Se presentan una o pocas lesiones—usualmente, cinco o menos—, localizadas en la cara, las extremidades o en cualquier otra región corporal, aunque se respetan las zonas cálidas, como el cuero cabelludo, las axilas, las ingles y el periné. Es frecuente observar importante engrosamiento de un tronco nervioso en la vecindad de las lesiones<sup>2</sup>. La lesión inicial puede ser una mácula eritematosa o hipocrómica en las pieles claras, o cobrizas en las oscuras; pueden presentarse como parches con superficie seca y pápulas en la periferia<sup>8</sup>. Las baciloscopias son negativas y no se encuentran bacilos en la biopsia de piel (*figura 5.4*).

Una forma particular de lepra, denominada lepra nodular infantil, se presenta exclusivamente en niños menores de cinco años. Tiene un comportamiento benigno, usualmente se resuelve en forma espontánea y generalmente no alcanza a afectar los nervios periféricos<sup>10</sup>.

### Lepra lepromatosa

En este polo anérgico de la enfermedad, se presentan manchas violáceas o de color cobrizo con *livedo reticularis*, que tienden a ser simétricas, localizadas en el rostro, el tronco y las extremidades (*figuras 5.5, 5.6, 5.7 y 5.8*).

Asimismo, puede haber placas infiltradas y lo característico de las formas avanzadas son los lepromas; estas son lesiones induradas de color cobrizo y tamaño variable, entre pocos milímetros y varios centímetros, que dejan una cicatriz deprimida al involucionar; predominan en las zonas más frías del cuerpo, como los codos, los glúteos y las rodillas (*figuras 5.9 y 5.10*).

Usualmente, se conserva la sensibilidad en las lesiones de piel. Hay compromiso tardío de los troncos nerviosos mixtos cuyo recorrido es superficial, como el nervio cubital, el mediano, el radial, el tibial, el ciático poplíteo externo y el auricular posterior. En los casos avanzados, hay infiltración de la mucosa nasal con perforación posterior del tabique y deformidad en 'silla de montar'. En estos pacientes, las cargas bacilares son grandes y las baciloscopias son positivas; además, los bacilos se pueden identificar en las biopsias (*figuras 5.11 y 5.12*).



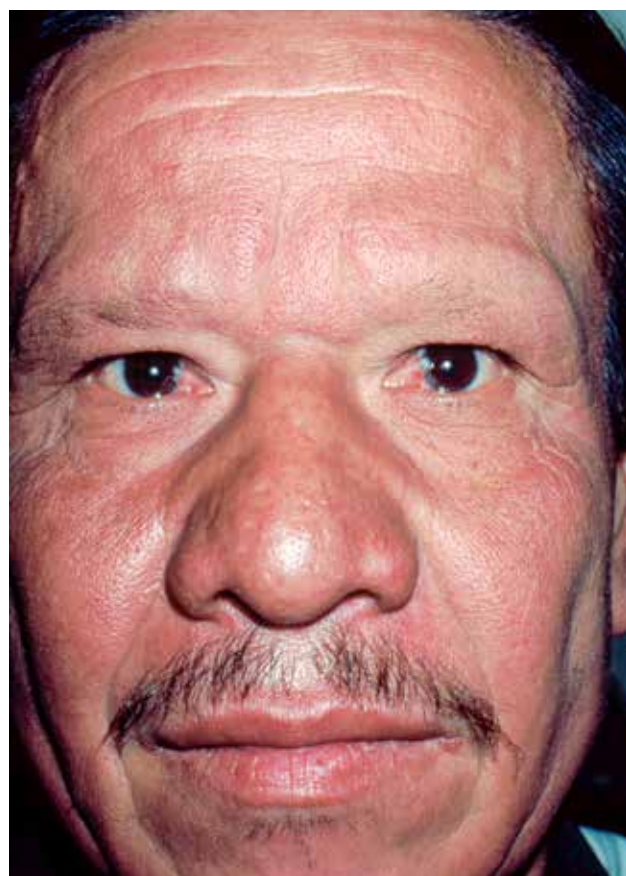
**Figura 5.5:** Lepromas con infiltración en oreja en lepra lepromatosa



**Figura 5.6:** Microlepromas y lepromas en lepra lepromatosa



**Figuras 5.7 y 5.8:** Lepromas en lepra lepromatosa



**Figura 5.9:** Alopecia parcial de cejas y total de pestañas con infiltración difusa en cara



**Figura 5.10:** Manchas difusas con zonas de piel sana en lepra lepromatosa



**Figura 5.11:** Manchas difusas con zonas de piel sana en lepra lepromatosa



**Figura 5.12:** Lepromas en lepra lepromatosa con infiltración difusa



**Figura 5.13:** Lepra dimorfa lepromatosa

### Lepra dimorfa

Se manifiesta con manchas o placas de color pardo o eritematosas, que conservan en su interior áreas de piel sana. Según la reacción inmunológica del individuo frente al bacilo, las lesiones varían. Las de la lepra dimorfa tuberculoide son similares a las de la lepra tuberculoide, pero de menor tamaño y más numerosas; consisten en placas anestésicas de bordes más o menos definidos, usualmente sin alopecia en las lesiones. Puede haber compromiso de un mayor número de nervios periféricos, aunque con menor afectación. Las lesiones cutáneas en la lepra dimorfa lepromatosa son más extensas, de bordes difusos y, usualmente, conservan la sensibilidad (*figura 5.13*).

A diferencia de la lepra lepromatosa, la forma dimorfa lepromatosa no se acompaña de madarosis, lepromas ni compromiso nasal. Puede haber compromiso de los troncos nerviosos periféricos o estar ausente.

La lepra dimorfa dimorfa puede producir lesiones de bordes definidos y otras mal definidas, con anestesia en las lesiones o sin ella e, incluso, pueden presentarse lesiones con un borde interno bien definido y un borde externo difuso, lo que le da el aspecto de 'queso suizo' (*figura 5.14*).

En las formas de lepra dimorfa tuberculoide, no se encuentran bacilos en las biopsias ni en las baciloscopias; en las formas dimorfas lepromatosas, las baciloscopias y las biopsias con tinción de Ziehl-Neelsen o Ziehl-Neelsen modificado suelen ser positivas y, en las formas dimorfas dimorfas, los bacilos pueden estar presentes o ausentes en los tejidos y en el líquido intersticial<sup>2,11</sup> (*figuras 5.15 y 5.16*).



**Figura 5.14:** Placas eritemato-edematosas en reacción de tipo 1



**Figura 5.15:** Placas de bordes infiltrado, indurados, elevados, y centro con tendencia al aspecto sano en reacción de tipo 1



**Figura 5.16:** Múltiples placas eritematosas de bordes circinados infiltrados en tronco y extremidades

## Lepra lepromatosa difusa

Aunque fue mencionada en 1844 por Ladislao de la Pascua en México<sup>12</sup>, fueron Lucio y Alvarado quienes publicaron la descripción clínica de la lepra lepromatosa difusa en 1852<sup>13</sup>. Ha recibido varias denominaciones, entre ellas, lepra lazarina, lepra de Lucio y Latapi, lepra difusa, lepra lepromatosa difusa pura y primitiva, y lepra bonita.

Las lesiones cutáneas iniciales son difíciles de detectar y pueden pasar desapercibidas. Produce engrosamiento de la piel por infiltración difusa; en la cara, este cambio puede dar un aspecto de luna llena, con color rosado, lo cual originó el nombre de 'lepra bonita'. Se presentan telangiectasias. En la cara y en el tronco, se observa engrosamiento difuso de la piel. Las orejas adquieren un aspecto brillante, turgente, con color eritemato-parduzco. Las extremidades, especialmente, pueden adquirir una coloración eritemato-violácea; las manos, las piernas y los pies pueden parecer edematosos por la infiltración.

Posteriormente, se pueden acentuar los pliegues, lo que le confiere a la piel un aspecto arrugado; además, los lóbulos auriculares se estiran y se ven caídos, y hay xerosis en los miembros inferiores. La mayoría de los pacientes presenta alopecia de cejas y pestañas, y pierden el vello corporal. Se pueden presentar síntomas nasales, como obstrucción, epistaxis o rinorrea; en los casos avanzados, puede observarse la deformidad nasal 'en silla de montar'. En los casos tardíos puede haber compromiso de la laringe e, incluso, infiltración, con disfonía.

Hay panneuritis por infiltración difusa de los troncos nerviosos periféricos, por lo que se encuentra hipoestesia o anestesia generalizada, acompañada de hipohidrosis. Puede haber compromiso ocular, con brillo notorio en los ojos, madarosis e, incluso, nódulos. Puede existir afectación de órganos internos, especialmente del hígado y del bazo, que clínicamente se manifiesta por hepatoesplenomegalia.

Es importante anotar que es muy difícil clasificar esta forma clínica en paucibacilar o multibacilar, según el número de lesiones acorde a la clasificación de la OMS, pues usualmente no hay lesiones cutáneas evidentes<sup>14</sup>; sin embargo, su clasificación es multibacilar puesto que la baciloscopia y la biopsia son muy positivas para bacilos ácido alcohol resistentes.

## Lepra lepromatosa histioide

Fue descrita por Wade en 1963<sup>15</sup>; esta rara variedad de la lepra lepromatosa se caracteriza por lesiones nodulares dérmicas o subcutáneas (*figuras 5.17, 5.18, 5.19, 5.20 y 5.21*).

Las lesiones típicas de lepra lepromatosa histioide son de consistencia muy dura –similares a queloides–, se localizan en el tronco y en las extremidades, y se ulceran cuando se localizan sobre las prominencias óseas como en los codos y en las rodillas. Hay infiltración de la piel y es poco frecuente el compromiso nasal y el de los nervios periféricos.

En la histopatología de los nódulos histioides, se encuentran espirales y bandas entrelazadas de células fusiformes, y áreas con histiocitos grandes y redondos llenos de bacilos. Además, el infiltrado masivo se expande y desplaza la matriz de colágeno, formando una pseudocápsula. Estos hallazgos difieren de lo observado en la lepra lepromatosa.

A diferencia de los pacientes con lepra lepromatosa, los que tienen lepra histioide usualmente no presentan eritema nudoso leproso, sino una reacción clínica e histológicamente diferente denominada fenómeno de Lucio<sup>16,17</sup>.



**Figura 5.17:** Lepromas en lepra histioide y nódulos de eritema nudoso leproso



**Figura 5.18:** Lepromas en lepra histioide



**Figura 5.19:** Nódulo ulcerado (leproma ulcerado) en lepra histioide



**Figura 5.20:** Infiltración difusa con lepromas histioides de gran tamaño en cara y una placa eritematosa infiltrada en cuello.



**Figura 5.21:** Infiltración difusa con múltiples lepromas aislados y confluentes de aspecto histioide en tronco y extremidades superiores.

## La lepra en condiciones especiales

### *Lepra en el embarazo*

Hay poca información publicada con relación al efecto del embarazo en el curso clínico de la lepra o al efecto de la lepra en el desarrollo del embarazo. Lockwood hizo una revisión de la literatura y le fue difícil recopilar la información por las diferencias en los criterios utilizados. La primera descripción fue de Tajiri en Japón en una cohorte de 240 mujeres, en la cual el 20 % de los casos de lepra se presentaron por primera vez durante el embarazo. Después, se describió una serie de 26 casos en los Estados Unidos, de los cuales el 34,6 % presentó la enfermedad durante el embarazo o poco tiempo después. Estos informes son de leprosarios y no se encontraron estudios de campo que describieran la incidencia de la lepra durante el embarazo<sup>18</sup>.

En la década de los 40, se mencionó en algunos informes que la enfermedad se agravaba durante el embarazo, pero no se aclaró si se trataba de reacciones lepróticas o de progresión de la enfermedad. Desde el punto de vista teórico, durante el embarazo disminuye la reacción inmunológica de tipo Th1 y, por lo tanto, la producción de IL-2 y la inmunidad celular, pero se incrementa la inmunidad humoral<sup>19</sup>.

En Etiopía, Duncan *et al* informó la presencia de reacción leprótica de tipo 1 en 40 de 116 pacientes de una cohorte, aunque solo 16 la presentaron durante el embarazo y, el resto, en el posparto. No se incluyó un grupo control, por lo que es imposible establecer si esta reacción leprótica se presentó con menor frecuencia durante el embarazo. La frecuencia informada del eritema nudoso leproso durante el embarazo oscilaba entre el 38 y el 68 %, el cual se presenta en cualquier trimestre del embarazo y en

el posparto. En cuanto a la frecuencia de neuritis, Duncan *et al*, informaron que se presenta en 34,6 % de los casos de lepra lepromatosa y en 25 % de los de lepra tuberculoide<sup>18,19</sup>.

Hay algunos informes de recaídas de lepra durante el embarazo, pero se relacionan con monoterapia previa, por lo cual no se pueden extrapolar al manejo actual de la lepra. En la cohorte de Etiopía, se documentó un aumento de la frecuencia de la reacción leprótica de tipo 1, especialmente en los seis meses posteriores al parto; la forma clínica con mayor riesgo fue la dimorfa lepromatosa. Se describe el compromiso de nervios en una gran proporción (90 %) de los pacientes con reacción leprótica de tipo 1.

Robertson y McDougall<sup>20</sup> también informaron la presentación de la reacción leprótica de tipo 1, 3 a 16 semanas después del parto; en algunos casos, hubo lesión neural rápida y grave, con compromiso motor y deformidad.

También, se ha informado una mayor frecuencia de la neuropatía asociada con el eritema nudoso leproso en las mujeres embarazadas. Se ha documentado una clara relación entre la aparición de neuritis y el puerperio; algunos casos cursan con neuritis que se manifiesta por dolor y engrosamiento de los nervios y, en otros, se desarrolla una neuropatía silente.

Hay pocos estudios relacionados con complicaciones durante el embarazo en las mujeres con lepra. En algunos se informa bajo peso al nacer y bajo peso de la placenta, en hijos de mujeres con lepra lepromatosa, pero la evidencia clínica no es sólida<sup>18</sup>. En un estudio reciente realizado en Brasil, se informa que las complicaciones más frecuentes son el bajo

peso al nacer (22,3 %) y las reacciones en las mujeres gestantes (18,6 %) <sup>21</sup>.

En las guías para el manejo de la lepra en los países endémicos, se recomienda continuar la poliquimioterapia según los esquemas empleados para los casos multibacilares o paucibacilares y la talidomida está totalmente contraindicada en las mujeres embarazadas, por su potencial teratogénico<sup>22</sup>. Es importante hacer el seguimiento estricto durante el embarazo, para detectar y manejar las reacciones lepróticas, y para evitar las discapacidades y las secuelas de estas últimas.

### *Lepra e infección por HIV*

Los profesionales de la salud que atendíamos pacientes con lepra antes de la epidemia global de HIV/sida, esperábamos con preocupación un acentuado aumento de la incidencia de los casos de lepra, que serían en su mayoría multibacilares, tendrían manifestaciones atípicas, un curso diferente, con pobre respuesta terapéutica, al menos, desde el punto de vista teórico. Sin embargo, nos sorprendió que, paradójicamente, en los países con alta prevalencia de las dos enfermedades, como Brasil, se informaran más casos de lepra paucibacilar y de reacciones lepróticas de tipo 1 en aquellos pacientes con coinfección, especialmente, después de iniciar la terapia antirretroviral<sup>23</sup>.

No es posible conocer las cifras exactas de la coinfección de lepra y HIV en Colombia, pues, aunque son dos enfermedades de notificación obligatoria, no se notifican como coinfección cuando esta se presenta.

El virus de la inmunodeficiencia humana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) causa depleción de los linfocitos T CD4+ con pérdida de la reacción inmunológica celular y, por ende, favorece la aparición de infecciones oportunistas y altera el curso de la mayoría de las enfermedades infecciosas, con rápida progresión y compromiso sistémico, manifestaciones atípicas que, incluso, pueden llevar a la muerte de los pacientes<sup>24</sup>. Es llamativo que no se haya detectado un aumento de los casos de lepra entre los individuos positivos para HIV en países como Brasil, Etiopía e India, que son endémicos para ambas enfermedades. Por lo tanto, hasta ahora no hay evidencia de que la infección HIV/sida aumente el riesgo de infección por lepra<sup>24</sup>. Es importante contar con el registro epidemiológico de la coinfección para poder cuantificar la situación global real.

En Brasil se publicó una cohorte de 3.290 pacientes con infección HIV/sida diagnosticados entre 1996 y 2009, en 25 de los cuales se diagnosticó lepra, lo que equivale a una prevalencia mayor a la usual en la región. Otros autores han informado una mayor prevalencia de lepra en los individuos que reciben terapia antirretroviral que en los que no la reciben, 13 por 1.000 pacientes/año Vs. 0,7 por 1.000 pacientes/año, en Guyana Francesa. En Pune, India se informó una incidencia de lepra de 5,22 por 1.000 pacientes/año entre los pacientes que recibían terapia antirretroviral<sup>25</sup>.

Cuando se inicia la terapia antirretroviral, se observa aumento y redistribución de los linfocitos T CD4+, se corrige el desequilibrio inmunológico previo, y se mejora la inmunidad frente al HIV y a otros agentes patógenos. Esto puede llevar a



presentaciones clínicas inusuales de enfermedades conocidas, que se manifiestan como una reacción inflamatoria, lo cual se conoce como el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*, IRIS) y se asocia, principalmente, a agentes patógenos como micobacterias y criptococos<sup>26,27</sup>.

Se acepta que la lepra se puede presentar como un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en los pacientes con HIV/sida después de haber iniciado la terapia antirretroviral. En una revisión de los casos publicados hasta 2008, Deps y Lockwood describen las características de 21 casos de coinfección y propuso criterios de definición para la lepra como síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria<sup>28</sup>, así:

- lepra y reacción leprótica de tipo 1 o eritema nudoso leproso, que se desarrolla en los seis meses siguientes al inicio de la terapia antirretroviral;
- infección avanzada por HIV, y
- bajo número de CD4+ antes de iniciar la terapia antirretroviral y aumento después de la misma.

La mayoría de los casos descritos fueron informados en Brasil e India; el 89,5 % de ellos se presentaron como lepra (cualquier forma) y 42 % se diagnosticaron como reacción leprótica de tipo 1 con neuritis. En el 90 %, el número de CD4+ fue menor de 200 células/ml, la mayoría con menos de 100 células/ml. Estas células aumentaron, en promedio, 4,3 veces con relación a su número antes de iniciar la terapia antirretroviral. La mayoría de los pacientes desarrollaron lesiones de lepra entre dos y tres meses después de haber iniciado dicho tratamiento. La cifra de los casos informados en la literatura es muy baja si se compara con la de otras infecciones,

como la tuberculosis, lo cual puede deberse a que no se hace el diagnóstico o a que la mayoría de los casos no se publican.

Al iniciar la terapia antirretroviral, es probable que los pacientes infectados con HIV y una pobre recuperación inmunológica, presenten lepra subclínica, y aquellos cuya recuperación sea moderada, presenten lepra con manifestaciones clásicas; solo los pacientes con disregulación de la recuperación inmunológica, sufrirían formas clínicas atípicas con lesiones floridas o una reacción leprótica de tipo 1 con neuritis. Por el escaso número de casos reportados, es difícil comparar la frecuencia de las reacciones lepróticas con neuritis, con la de la lepra activa en pacientes sin infección por HIV<sup>28</sup>.

En los pacientes con sida, Deps y Lockwood propusieron clasificar la lepra asociada con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, en los cuatro siguientes tipos.

- **Tipo 1.** Lepra desenmascarada. Una vez iniciada la terapia antirretroviral, se manifiesta la lepra en pacientes sin diagnóstico previo o se produce una reacción leprótica de tipo 1.
- **Tipo 2.** Superposición de restauración inmunológica. Se presenta en pacientes con diagnóstico previo de lepra, al iniciar un tratamiento múltiple contra esta infección o una terapia antirretroviral por sida. Si estas dos terapias se inician dentro de un periodo de tres meses, se puede presentar una reacción leprótica de tipo 1, como una exacerbación inmunológica e inflamatoria contra *Mycobacterium leprae*, relacionada con la reactivación inmunitaria celular.

- **Tipo 3.** Lepra no diagnosticada ni tratada, al menos, seis meses antes de iniciar la terapia antirretroviral. Al iniciar el tratamiento contra el HIV, se presenta una reacción leprótica de tipo 1.
- **Tipo 4.** Lepra desenmascarada seguida por superposición de restauración inmunológica. Durante los seis meses siguientes a iniciada la terapia antirretroviral, se diagnostica lepra y se inicia su tratamiento múltiple; entonces, el paciente sufre una reacción leprótica de tipo 1.

En esta serie, la mayoría de los casos descritos correspondían al tipo 1 (57 %), seguidos de los del tipo 4<sup>28</sup>.

Las manifestaciones clínicas descritas en la coinfección de lepra y HIV son similares a las que se presentan usualmente, excepto en los casos de inmunosupresión grave, en los cuales se produce la variedad histioide de la enfermedad. En la histopatología, la morfología de los granulomas de las formas tuberculoides y las lepromatosas, es similar a la observada en los individuos negativos para HIV<sup>29</sup>.

En un estudio en Brasil, se investigaron los inmunofenotipos de células y Massone *et al* proponen una clasificación clínica para la lepra en casos de coinfección con HIV/sida, que incluye las siguientes categorías.

- **Coinfección verdadera de *M. leprae* y HIV.** Incluye personas positivas para HIV que no cumplen los criterios para el sida, por lo cual no reciben terapia antirretroviral, y que se comportan en forma similar a los individuos inmunocompetentes.

• **Lepra como enfermedad oportunista.** Incluye pacientes que cumplen con los criterios para sida y que no reciben terapia antirretroviral; usualmente sufren lepra multibacilar, como se esperaría en los individuos inmunosuprimidos.

• **Lepra relacionada con la terapia antirretroviral.** Incluye pacientes con sida que presentan cualquiera de las formas clínicas de lepra, relacionadas o no con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. La combinación del tratamiento múltiple para la lepra y la terapia antirretroviral puede llevar a una mejoría dentro del espectro clínico de la enfermedad, en seguimientos a largo plazo<sup>29</sup>.

Brasil es uno de los países con mayores tasas de incidencia de coinfección de lepra y HIV en el mundo, por lo cual se han llevado a cabo allí estudios encaminados a comprenderla mejor. Xavier, *et al.*<sup>30</sup>, se interesaron por estudiar la frecuencia y el tipo de compromiso neurológico en dicha coinfección, y compararla con la que se observa en los casos de lepra aislada.

La neuropatía periférica es común en la lepra por la predilección que tiene el bacilo por la célula de Schwann, pero también afecta 30 a 50 % de los individuos con HIV/sida, puede ocurrir en cualquier estadio de la infección con HIV y tiende a ser más frecuente con el paso del tiempo y el uso prolongado de terapia antirretroviral.

Xavier y su grupo estudiaron alteraciones neurológicas en 63 pacientes con coinfección HIV/lepra y 64 casos de lepra. Encontraron una mayor frecuencia de neuritis (33,3 %) en el momento del diagnóstico en los pacientes coinfectados que, en los pacientes solo con lepra, independientemente

de la forma clínica. Sin embargo, los pacientes coinfectados se recuperaron mejor de los episodios de neuritis aguda o crónica, y permanecían con neuropatía silente. Se encontró mayor número de nervios con alteración funcional en el grupo de pacientes coinfectados en el momento del diagnóstico, pero esta no era evidente a lo largo y al final del tratamiento.

En general, se encontró mayor alteración funcional de los nervios en el grupo de pacientes coinfectados. La mejoría con esteroides fue más rápida en este grupo de pacientes que en los que solo tenían neuritis por lepra. Se observó mayor daño motor en el grupo de pacientes con coinfección, probablemente debido a la pérdida de la masa muscular y a otras condiciones relacionadas con la infección por HIV, mientras el daño sensitivo puede ser causado tanto por *M. leprae* como por HIV<sup>30</sup>.

En cuanto a las reacciones lepróticas, Pires, *et al.*, estudiaron dos cohortes de pacientes con lepra, una con coinfección por HIV y otra sin ella. No encontraron diferencias en las manifestaciones clínicas ni en la frecuencia de estas reacciones lepróticas entre los dos grupos, aunque los episodios eran de menor duración en los pacientes coinfectados<sup>31</sup>.

En general, en los casos informados, no hubo diferencias de la coinfección lepra/HIV en el tratamiento con múltiples medicamentos, ni diferencias con el manejo de las reacciones lepróticas que se presentaron. Es difícil establecer la causa de la neuropatía en pacientes coinfectados ya que puede ser por el HIV, por la lepra o como efecto secundario de los medicamentos<sup>29</sup>.

Todavía persisten muchos interrogantes sobre la coinfección de lepra y HIV, pues son escasos los reportes publicados en los que se comparen con otras coinfecciones. Es clara la diferencia de estas dos infecciones en su comportamiento clínico en casos de inmunosupresión grave: la tuberculosis evoluciona como una infección oportunista mientras que la lepra lo hace como un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria<sup>32</sup>. El estudio profundo de estas diferencias permitirá comprender aspectos relacionados con la inmunopatogénesis de la lepra en la coinfección con el HIV.

### *Lepra infantil*

Se define como lepra infantil aquella que aparece en menores de 15 años. Es un indicador importante de una fuente de infección activa, de enfermedad reciente, de transmisión continua y de falla en los sistemas de control de la enfermedad en la comunidad en la que vive el paciente<sup>33,34</sup>.

El diagnóstico tardío de la lepra puede llevar a discapacidad, la cual es dramática en este grupo de edad. Uno de los objetivos de la Estrategia Global para la Lepra de la OMS, es la reducción a cero casos de nueva discapacidad de grado 2 en niños, por lo que es fundamental para la salud global el diagnóstico temprano y el control de los casos nuevos en este grupo poblacional<sup>35</sup>.

Según la OMS, hubo una reducción marginal de la proporción mundial de casos nuevos en niños, de 8,6 % en el 2016 a 7,5 % en el 2017. Durante el 2017, se reportaron 16.979 nuevos casos en niños: 39 % multibacilares y 61 % paucibacilares; además, 238 de



**Figura 5.22:**  
Lepra infantil

estos nuevos casos ya presentaban discapacidad de grado 2 y el 5 % de todos los multibacilares correspondieron a menores de 15 años<sup>35</sup>.

Los niños son más propensos a adquirir la enfermedad y más del 50 % la desarrollan al estar expuestos a un enfermo activo. En Colombia, se ha reportado que el 75 % de los casos nuevos tienen este contacto en su propio hogar<sup>36</sup>. El diagnóstico temprano de la enfermedad es difícil, debido a la dificultad para evaluar la sensibilidad y los nervios periféricos en este grupo etario<sup>33,37</sup>.

Las tasas de prevalencias de enfermedad oculta pueden ser altas en las áreas endémicas, lo que se refleja en el hallazgo de discapacidad de grado 2 al momento del diagnóstico hasta en el 19 % de los niños, según series recientes<sup>37,38</sup>.

Se han documentado casos anecdóticos de transmisión transplacentaria, que explicaría la presencia de lepra en niños menores de un año. Sin embargo, desde 1985 no hay reportes de la enfermedad a tan temprana edad, seguramente debido a la introducción en 1982 del tratamiento con múltiples medicamentos<sup>39</sup>.

En Colombia, el 7 % de los casos nuevos se presentan en niños, con mayor frecuencia (59 %) en el grupo etario de 10 a 14 años, y el diagnóstico solo se logra entre seis meses y cinco años después de iniciados los síntomas<sup>36</sup> (*figura 5.22*).

**Figura 5.23:** Niño con lepra tuberculoide



En general, las lesiones cutáneas en la lepra infantil son similares a las descritas en los adultos, con algunas variantes clínicas que es importante reconocer<sup>33</sup>. La enfermedad debe sospecharse cuando se presenten una o varias máculas o placas hipocrómicas, usualmente en las áreas corporales expuestas, en niños de zonas endémicas, o cuando exista el antecedente de contacto con individuos con lepra. Debe mantenerse una alta sospecha diagnóstica, dada la dificultad para evaluar la sensibilidad en niños<sup>33,36,39</sup>.

En la mayoría de los informes, la forma clínica infantil más frecuente es la paucibacilar, específicamente la lepra dimorfa tuberculoide (*figura 5.23*), en la que las lesiones son similares a las de la tuberculoide, pero su número es mayor y sus bordes tienden a estar mal definidos. Sin embargo, en Colombia parecen ser ligeramente más frecuentes las formas multibacilares<sup>33,39</sup>, y la enfermedad es un poco más frecuente en los hombres, con una relación informada que varía entre 1 y 3,2 niños por cada niña<sup>34</sup>.

La lepra nodular infantil es un tipo de lepra tuberculoide de resolución espontánea que se presenta como un nódulo único –ocasionalmente múltiple– en la cara o en los miembros superiores (*figura 5.24*). Se asocia con un entorno muy infeccioso y se ha considerado una manifestación de inmunidad congénita contra el bacilo<sup>40</sup>.

Las reacciones lepróticas son raras en los niños; su proporción varía entre 1,36 y 8,33 %, aunque en algunas series es más significativa y varía entre 18 y 29,7 %<sup>33</sup>. Es de gran importancia su detección temprana, ya que se trata de la principal causa de daño neural<sup>41</sup>. La más frecuente es la reacción leprótica de tipo 1 y, en muchas ocasiones, es la primera manifestación de la enfermedad<sup>5</sup>.



**Figura 5.24:** Lepra tuberculoide infantil

En una reacción leprótica, se puede encontrar engrosamiento de múltiples nervios, aunque el más frecuentemente afectado es el nervio cubital. Cuando se engrosa algún nervio, la probabilidad de desarrollar discapacidad es 6,1 veces mayor; los factores de riesgo asociados son: lesiones cutáneas múltiples, enfermedad multibacilar, baciloscopia positiva, diagnóstico tardío, compromiso de varios nervios y reacción leprótica en el momento del diagnóstico<sup>34,42,43</sup>.

En la infancia existen otras presentaciones clínicas poco frecuentes: la histioide puede presentar lesiones similares a las del molusco contagioso (*Molluscum contagiosum-like lesions*); en zonas endémicas, la lepra puede simular una mucinosis folicular, y se ha reportado compromiso oral en la lepra lepromatosa<sup>44-48</sup>).

Es importante recordar el compromiso musculoesquelético durante los episodios reaccionales, con diversas manifestaciones como mialgias, artralgias y artritis, las cuales se confunden muchas veces con otras enfermedades como la artritis idiopática juvenil y el lupus eritematoso sistémico<sup>49</sup>.

En el examen de los nervios en los niños, los diferentes examinadores pueden disentir entre sí sobre su grosor, por lo cual un nervio se considera engrosado solamente cuando se encuentra asimétrico o se acompaña de alteración funcional.

Como ya se ha mencionado, la evaluación de la sensibilidad es difícil en los niños, por lo que el examen se debe realizar de forma diferente. Se debe proceder primero con la exploración del tacto, cuyo resultado solo es confiable en los pacientes mayores de seis años. Luego, se debe explorar la temperatura, primero en la piel normal y luego

en la lesionada, para hacerlo comparativamente. Finalmente, se explora el dolor en el centro de la lesión y después en la piel normal, para evitar el rechazo del niño a la evaluación.

En los niños más pequeños sería posible evaluar la función neurológica mediante una prueba vasomotora. Esta consiste en aplicar una gota de histamina (solución 1:1000) sobre la piel sana y otra sobre la lesión, y hacer múltiples punciones superficiales para estimular la aparición de la triple reacción de Lewis. Esta consta de tres fases:

1. eritema inicial debido a la dilatación capilar, que dura de 3 a 15 segundos;
2. eritema reflejo que aparece 30 a 90 segundos después y se debe a la dilatación arteriolar mediada por un reflejo axonal, únicamente en la piel sana;
3. finalmente, después de 2 a 3 minutos, se forma un habón tanto en la piel enferma como en la piel sana<sup>33</sup>. Aunque es un estudio útil, no está disponible para su uso en la práctica clínica.

En este grupo etario, el diagnóstico diferencial se debe hacer, principalmente, con pitiriasis alba, dermatitis atópica, hipocromías posinflamatorias, eccemas hipopigmentados, pitiriasis versicolor y, menos frecuentes, vitiligo, micosis fungoides y morfea<sup>33,34</sup>. Es obligatorio para el personal de salud familiarizarse con las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, especialmente en niños, con el fin de hacer un diagnóstico oportuno y evitar su discapacidad y deformidad.

## Referencias

1. Ridley DS, Jopling WH. A classification of leprosy for research purposes. *Lepr Rev.* 1962;33:119-28.
2. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;34:255-73.
3. Massone C, Nunzi E. Pathogenesis. En: Nunzi E, Massone C, editors. *Leprosy: A practical guide.* Italia: Ed. Springer-Verlag; 2012. p. 39-42.
4. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:338-81.
5. Lockwood DN, Sarno E, Smith WC. Classifying leprosy patients--searching for the perfect solution? *Lepr Rev.* 2007;78:317-20.
6. Pardillo FE, Fajardo TT, Abalos RM, Scollard D, Gelber RH. Methods for the classification of leprosy for treatment purposes. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1096-9.
7. Sehgal VN, Srivastava G. Indeterminate leprosy. A passing phase in the evolution of leprosy. *Lepr Rev.* 1987;58:291-9.
8. Talhari C, Talhari S, Penna GO. Clinical aspects of leprosy. *Clin Dermatol.* 2015;33:26-37 doi:10.1016/j.clindermatol.2014.07.002..
9. Browne SG. Indeterminate leprosy. *Int J Dermatol.* 1985;24:555-9.
10. Fakhouri R, Sotto MN, Manini MI, Margarido LC. Nodular leprosy of childhood and tuberculoid leprosy: A comparative, morphologic, immunopathologic and quantitative study of skin tissue reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2003;71:218-26.
11. Scollard DM, Gillis TP, eds. *International Textbook of Leprosy.* Papyros Designs; 2014.
12. Vargas-Ocampo F. Diffuse leprosy of Lucio and Latapí: A histologic study. *Lepr Rev.* 2007;78:248-60.
13. Saúl A, Novales J. Lucio-Latapí leprosy and the Lucio phenomenon. *Acta Leprol.* 1983;1:115-32.
14. Jurado F, Rodríguez O, Novales J, Navarrete G, Rodríguez M. Lucio's leprosy: A clinical and therapeutic challenge. *Clin Dermatol.* 2015;33:66-78. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.07.004.
15. Wade HW. The histoid variety of lepromatous leprosy. *Int J Lepr.* 1963;31:129-42.
16. Chaudhury DS, Chaudhury M, Armah K. Histoid variety of lepromatous leprosy. *Lepr Rev.* 1971;42:203-7.
17. Kroll JJ, Shapiro L. The histoid variety of lepromatous leprosy *Int J Dermatol.* 1973;12:74-8.
18. Lockwood DN, Sinha HH. Pregnancy and leprosy: A comprehensive literature review. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1999;67:6-12.

19. Duncan ME, Pearson JM, Ridley DS, Melsom R, Bjune G. Pregnancy and leprosy: the consequences of alterations of cell-mediated and humoral immunity during pregnancy and lactation. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1982;50(4):425-35.
20. Robertson J, McDougall AC. Leprosy work and research in Oxford, UK: Four decades in the pursuit of new knowledge about an arcane disease. *Int J Dermatol.* 2005;44:695-8.
21. Nogueira PS, Moura ER, Dias AA, Américo CF, Aguiar LR, Valente MM. Characteristics of pregnant and lactating women with leprosy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48:96-8. doi: 10.1590/0037-8682-0148-2014
22. Ministerio de Salud de Colombia. Guía de atención de la lepra. Bogotá: Ministerio de Salud; 2007. [Consultado 2018 Sep 9] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/GUIA%20DE%20ATENCIÓN%20DE%20LEPRA.pdf>
23. Bhat R, Pinto M, Dandakeri S, Kambil S. Ulcerating type 1 lepra reaction mimicking lazarine leprosy: An unusual presentation of *immune reconstitution inflammatory syndrome* in an HIV-infected patient. *Int J STD AIDS.* 2013;24:992-4. doi: 10.1177/0956462413490144.
24. Lockwood DNJ, Lambert SM. Leprosy and HIV, where are we at? *Lepr Rev.* 2010;81:169-75.
25. Vinay K, Smita J, Nikhil G, Neeta G. *Human immunodeficiency virus* and leprosy coinfection in Pune, India. *J Clin Microbiol.* 2009;47:2998-9. doi: 10.1128/JCM.00876-09.
26. Dets P, Lockwood DNJ. Leprosy occurring as immune reconstitution syndrome. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:966-8.
27. Ilarramendi X, Rangel E, Miranda AM, Castro ACR, Magalhães GO, Antunes SLG. Cutaneous lesions sensory impairment recovery and nerve regeneration in leprosy patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107:68-73. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762012000900012>
28. Dets P, Lockwood DNJ. Leprosy presenting as *immune reconstitution inflammatory syndrome*: Proposed definitions and classifications. *Lepr Rev.* 2010;81:59-68.
29. Massone C, Talhari C, Ribeiro-Rodrigues R, Sindeaux RH, Mira MT, Talhari S, Naafs B. Leprosy and HIV coinfection: A critical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9:701-10. doi: 10.1586/eri.11.44
30. Xavier MB, do Nascimento MGB, Batista K, Somensi DN, Juca Neto FOM, Carneiro TX, et al. Peripheral nerve abnormality in HIV leprosy patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12:e0006633. [¿doi.org/10.1371/journal.pntd.0006633](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006633)
31. Pires CAA, Jucá Neto FOM, de Albuquerque NC, Macedo GMM, Batista KdNM, Xavier MB. Leprosy reactions in patients coinfecting with HIV: Clinical aspects and outcomes in two comparative cohorts in the Amazon Region, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003818. doi:10.1371/journal.pntd.0003818
32. Nunes Sarno E, Ilarramendi X, Costa Nery JA. HIV-*M.leprae* interaction: Can HAART modify the course of leprosy? *Public Health Rep.* 2008;123:206-12.
33. Barreto JG, Frade MAC, Bernardes Filho F, da Silva MB, Spencer JS, Salgado CG. Leprosy in children. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19:23. doi: 10.1007/s11908-017-0577-6
34. Oliveira MB, Diniz LM. Leprosy among children under 15 years of age: Literature review. *An Bras Dermatol.* 2016;91:196-203. doi: 10.1590/abd1806-4841.20163661.
35. WHO. Global leprosy update, 2017: Reducing the disease burden due to leprosy. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;93:445-56.
36. Romero-Montoya IM, Beltrán-Alzate JC, Ortiz-Marín DC, Díaz-Díaz A, Cardona-Castro N. Leprosy in Colombian children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:321-2.
37. Rao AG. Study of leprosy in children. *Indian J Lepr.* 2009;81:195-7.
38. Gitte SV, Sabat RN, Kamble KM. Childhood leprosy in an endemic area of Central India. *Indian Pediatr.* 2016;53:221-4.
39. Brubaker ML, Meyers WM, Bourland J. Leprosy in children one year of age and under. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1985;53:517-23.
40. Fakhouri R, Sotto MN, Manini MI, Margarido LC. Nodular leprosy of childhood and tuberculoid leprosy: A comparative, morphologic, immunopathologic and quantitative study of skin tissue reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2003;71:218-26.
41. Cuevas L, Hoz RF, León CI, Guerrero MI, Gamboa LA, Araújo MJ. Caracterización clínica y sociodemográfica de casos nuevos de lepra en municipios endémicos y no endémicos de Colombia. *Rev Salud Pública.* 2004;6:50-63.
42. Kar BR, Job CK. Visible deformity in childhood leprosy--a 10-year study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2005;73:243-8.
43. Singal A, Sonthalia S, Pandhi D. Childhood leprosy in a tertiary-care hospital in Delhi, India: A reappraisal in the post-elimination era. *Lepr Rev.* 2011;82:259-69.
44. Jain M. Leprosy in an eight-year-old child - An exceptional case with unusual oral manifestation. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:Zd19-20.
45. Ghosh SK, Ghoshal L, Bhunia D, Sarkar JN. Asymptomatic skin-colored papules and nodules in a young boy. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:387-8.
46. Chander R, Jabeen M, Malik M. *Molluscum contagiosum-like lesions* in histoid leprosy in a 10-year-old Indian boy. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:e261-2.

47. Santos-Arroyo AE, Nevares-Pomales OW, Almodovar PI, Sánchez JL. Molluscum-like lesions in a 12-year-old boy: challenge. Lepromatous leprosy. *Am J Dermatopathol.* 2014;36:984-93.
48. Westphal DC, Pennini SN, Souza PP, Maquine GA, Schettini AP, Santos M. Follicular mucinosis: An important differential diagnosis of leprosy in an endemic area. *An Bras Dermatol.* 2015;90(Suppl.1):147-9.
49. Neder L, Rondón DA, Cury SS, Silva CA. Musculoskeletal manifestations and autoantibodies in children and adolescents with leprosy. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90:457-63.

# **Histopatología**

---

---

*Gerzaín Rodríguez-Toro*

# **6**

---

---

La biopsia de piel para el estudio de la lepra produce un diagnóstico preciso, clasifica la enfermedad mejor que la clínica, determina si es paucibacilar o multibacilar, identifica las reacciones, establece los diagnósticos diferenciales y detecta las recidivas uno a dos años antes que la clínica<sup>1-5</sup>.

El espécimen de piel adecuado debe tener 1 cm de longitud, 5 mm de anchura y 7 mm de profundidad<sup>1-3</sup>. Así se garantiza la presencia de hipodermis. No se recomiendan los cilindros de 4 a 6 mm de diámetro y de profundidad; sirven en los casos multibacilares, avanzados. El conocimiento de la estructura neural básica es esencial (*figura 6.1*).

Histológicamente, la lepra se diagnostica por la demostración de los bacilos de Hansen (lepra multibacilar), que son las únicas bacterias que penetran los nervios y contribuyen a su lesión (*figura 6.2*), o por la presencia de ruptura, disociación o 'desflecamiento' de los nervios, con penetración de células inflamatorias a su interior, sin presencia bacilar demostrable (lepra paucibacilar)<sup>4,5</sup>. La lesión de los nervios de la unión dermohipodérmica es clave para establecer el diagnóstico de las lepras paucibacilares<sup>6,7</sup>.

La biopsia se fija en formol neutro al 10 % y se procesa con cortes seriados teñidos con hematoxilina y eosina, y coloración de Fite-Faraco, para demostrar los bacilos de Hansen, contrastada con hematoxilina<sup>6-8</sup>. Con esta técnica se desparafinan los cortes sin usar xilol y, así, se evita que los bacilos se desprendan y que ocurra un falso negativo (*figura 6.2*). Debe hacerse con un control que sea un caso de lepra, y no de tuberculosis ni de micobacterias atípicas. Los nervios se pueden demostrar mejor con la coloración tricrómica de Masson<sup>1,2</sup>. La inmunohistoquímica con el anticuerpo S100 es de utilidad excepcional porque revela la estructura neural (*figura 6.1*)<sup>1,9,10</sup>. Toda biopsia de piel con diagnóstico de lepra debe incluir la descripción microscópica clara y precisa del estado de los nervios.

La biopsia de piel en la lepra contribuyó a establecer las grandes variaciones en la reacción inmunitaria del huésped ante el bacilo de Hansen, y a establecer la clasificación de Ridley y Jopling<sup>4,5,11</sup>.

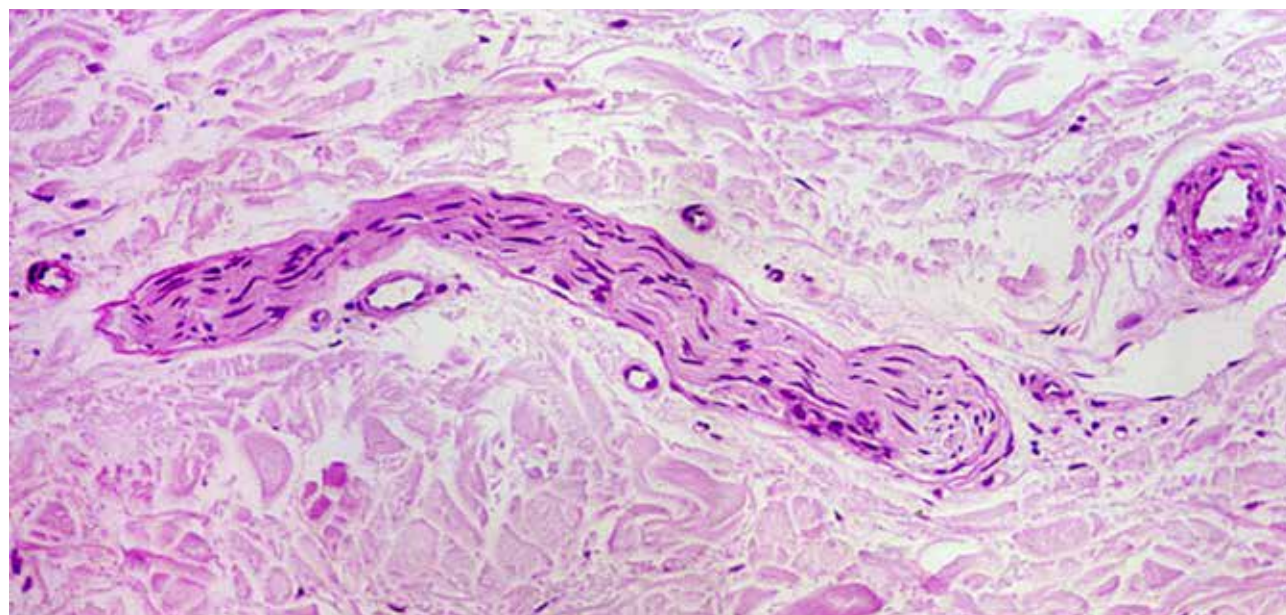
# 6

---

---

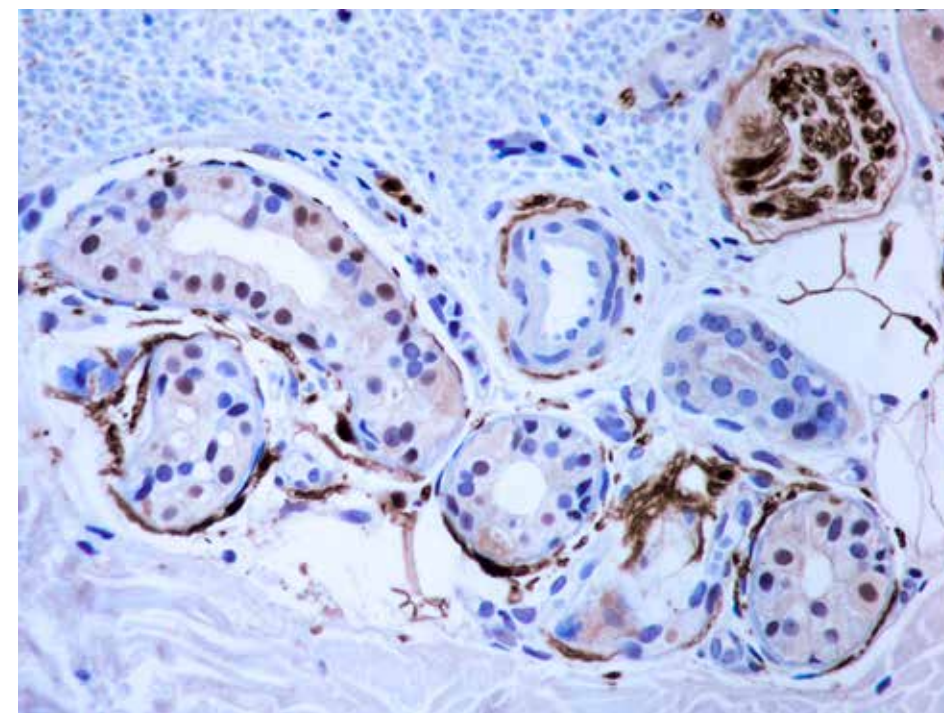
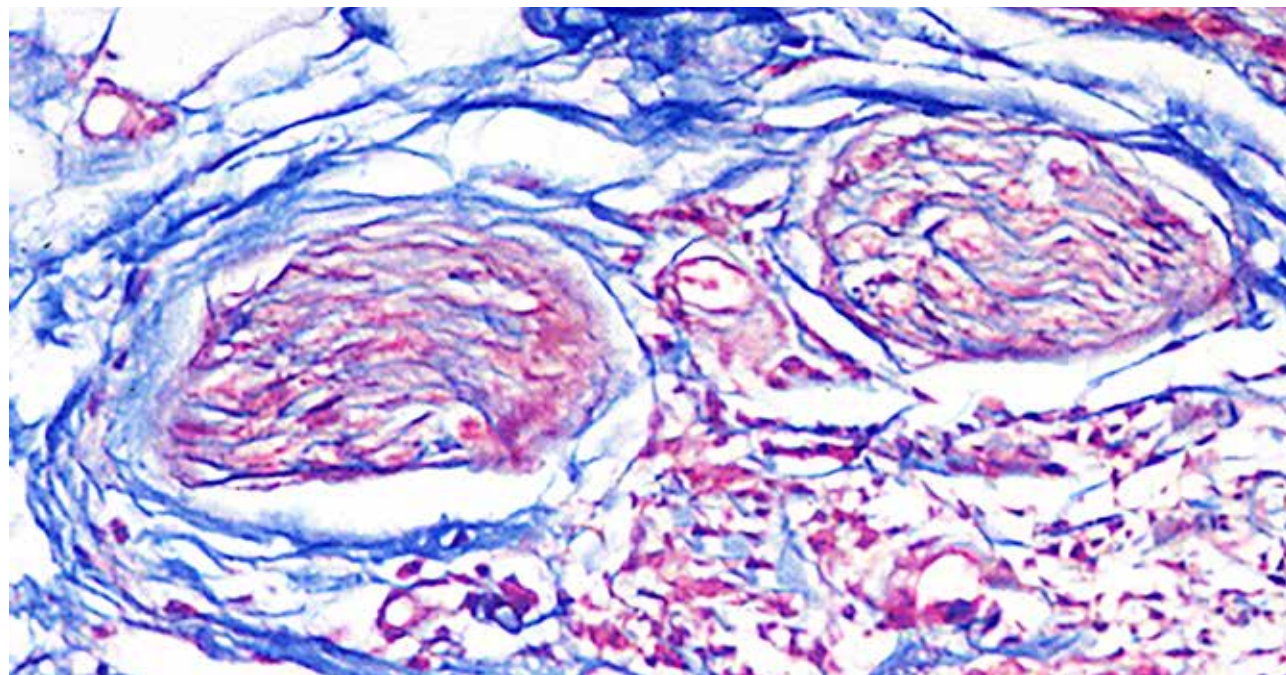


**Figuras 6.1 - Nervios cutáneos normales**

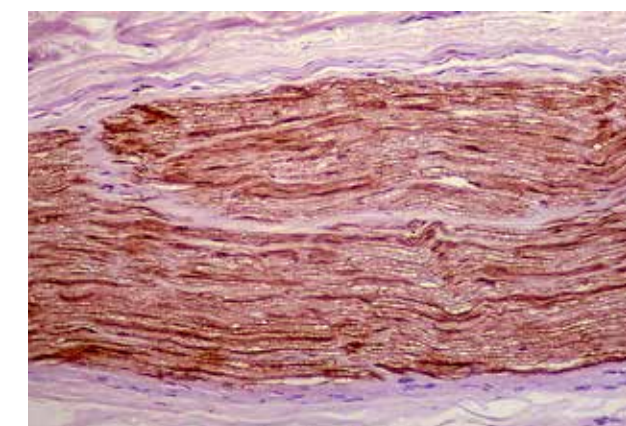
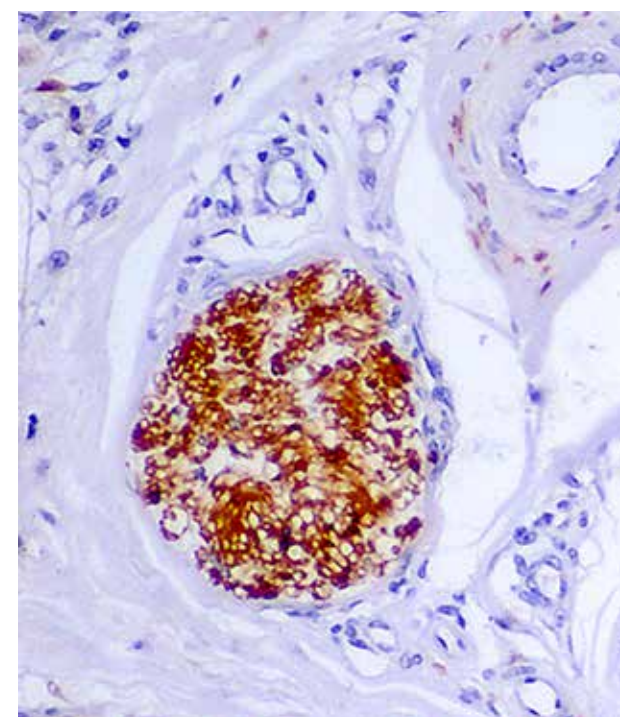


**Figura 6.1A:** Filete nervioso normal de la dermis profunda. Hematoxilina y eosina, 16X.

**Figura 6.1B:** Filetes nerviosos del límite dermohipodérmico teñidos con la coloración tricrómica de Masson, 16X. El perinervio y el endonervio se tiñen de azul; las células de Schwann, de rojo.

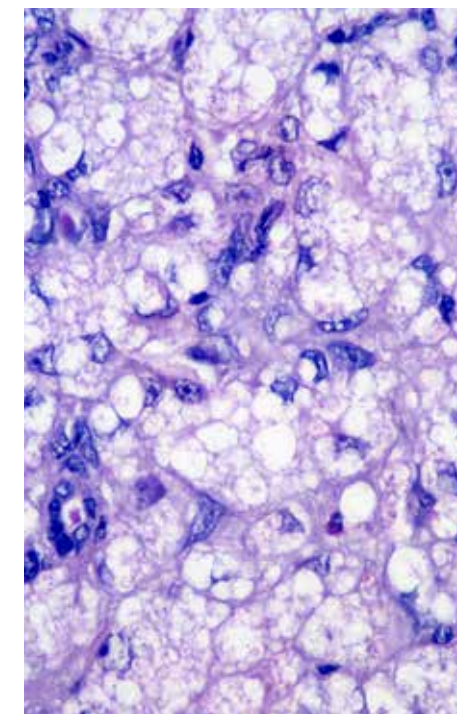
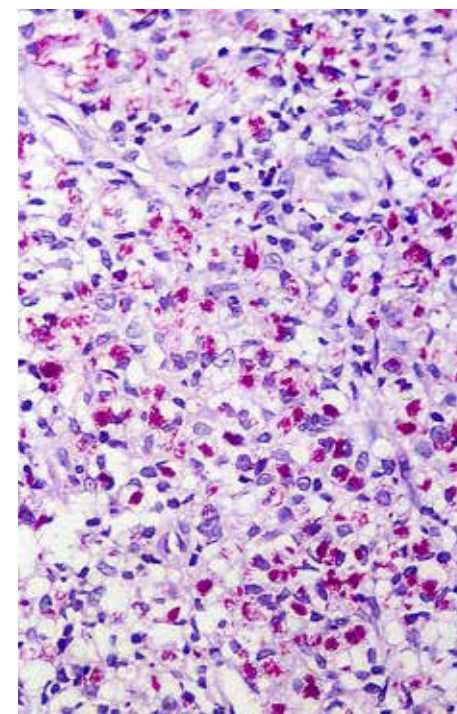
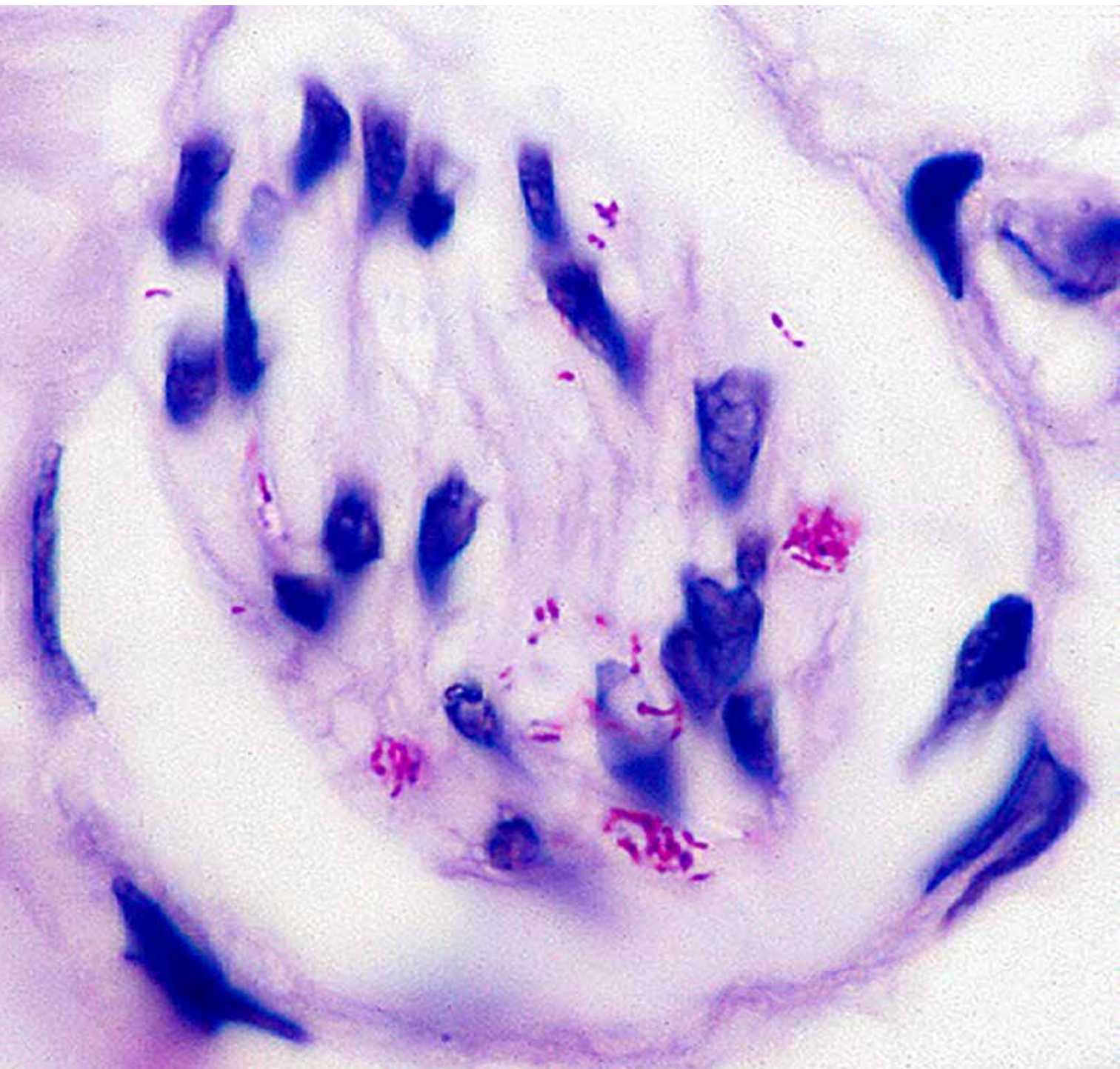


**Figura 6.1C:** Zona perisudorípara profunda. Las estructuras marrones son las positivas. Hay un nervio normal arriba a la derecha. Las glándulas sudoríparas están rodeadas por células y filamentos marrones. Corresponden a células mioepiteliales y a filetes nerviosos. También, se ve el citoplasma corrugado y recogido de algunos adipocitos. Inmunohistoquímica para S100, 30X.



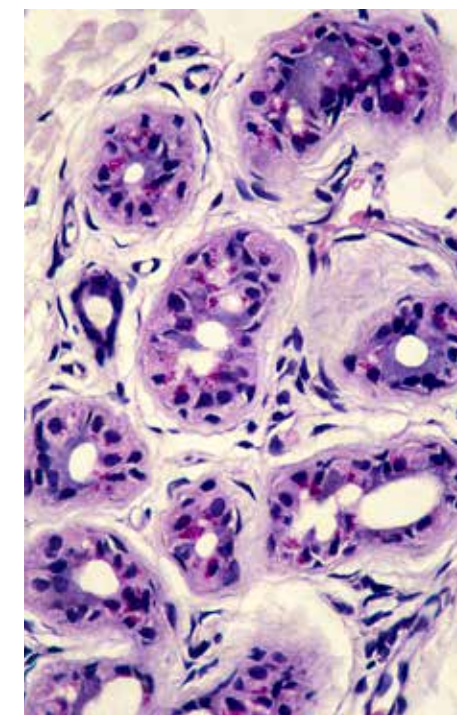
**Figuras 6.1D y E:** Filetes nerviosos normales en corte transversal y longitudinal. Inmunohistoquímica para S100, 16X.

**Figura 6.2A - Nervio:** Diminuto filete nervioso dérmico con buen número de bacilos. No se ve inflamación. La imagen es patognomónica de lepra porque ninguna otra bacteria ácido-alcohol resistente penetra el nervio periférico. Coloración de Fite-Faraco, 40X.



**Figuras 6.2B y C - Leproma:** La figura B se tiñó con la coloración de Fite-Faraco. La C se tiñó con la coloración usual de Ziehl-Neelsen, para *Mycobacterium tuberculosis*, que disuelve los lípidos, desprende los bacilos y origina un resultado falso negativo, 80X.

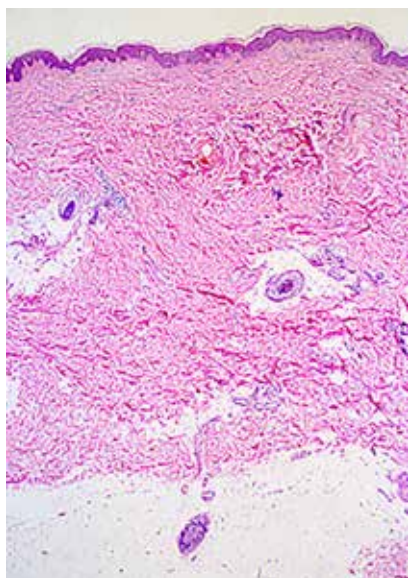
**Figura 6.2D:** Los gránulos secretorios de las glándulas ecrinas son ácido-alcohol resistentes. No se deben confundir con bacilos. Coloración de Fite-Faraco, 40X.



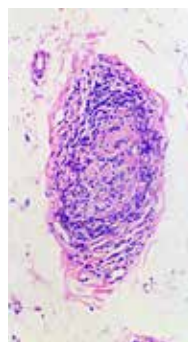
## Lepra indeterminada

Se considera una 'dermatosis invisible' porque tiene un cuadro histológico difícil de detectar, aunque clínicamente haya una mancha importante. Se ven algunos linfocitos perivascuales, superficiales y en la dermis profunda. Los nervios del límite dermohipodérmico tienen infiltrado perineural linfocitario, que puede penetrar y lesionar al nervio. Hay discreta proliferación de las células de Schwann y del perineuro (*figura 6.3*). En el 42 % de los casos se demostraron escasos bacilos, que se pueden ver intraneurales, en los macrófagos subepidérmicos, en el músculo liso y en algunas células epidérmicas (*figura 6.4*). Se deben practicar múltiples cortes seriados para demostrarlos <sup>12,13</sup>. La inmunohistoquímica con S100 es muy útil para demostrar el daño neural, como también sucede en los otros tipos de lepra <sup>1,9,10</sup>.

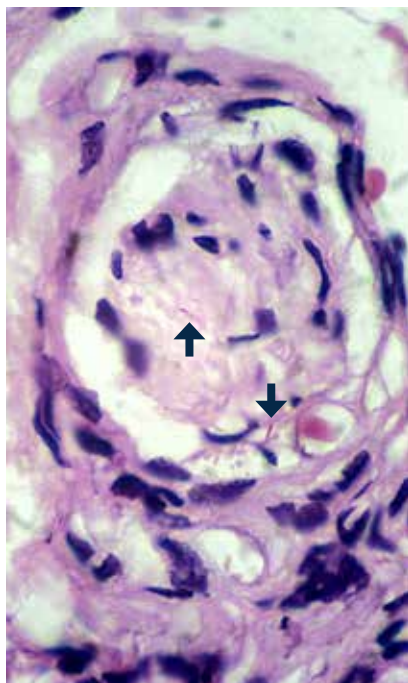
### Figuras 6.3 y 6.4 - Lepra indeterminada



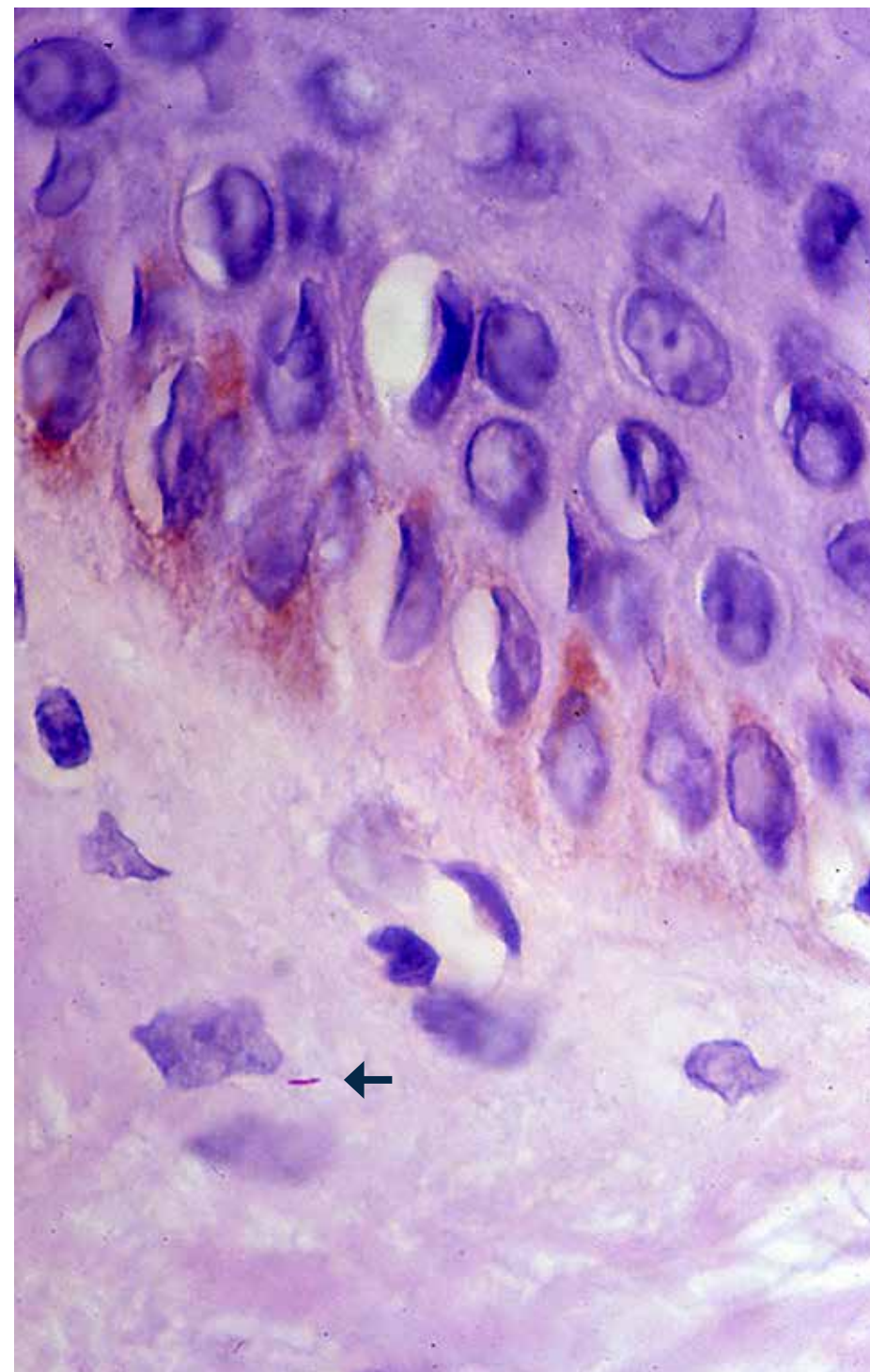
**Figura 6.3A:** Piel de aspecto normal. La estructura de la hipodermis superficial es un nervio que se muestra en B. Hematoxilina y eosina, 2,5X.



**Figura 6.3B:** Nervio engrosado, desflecado, rodeado y permeado por infiltrado linfocitario. Hematoxilina y eosina, 25X.

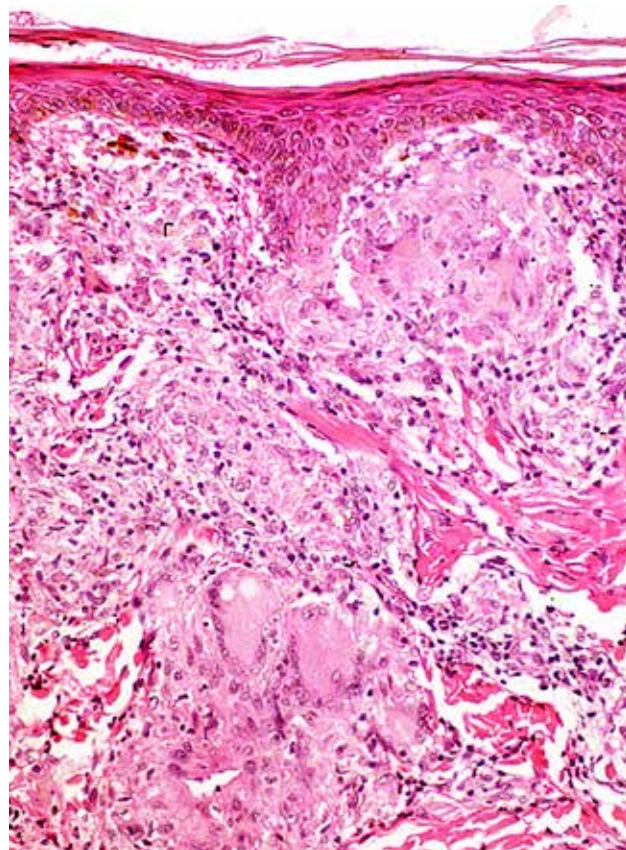
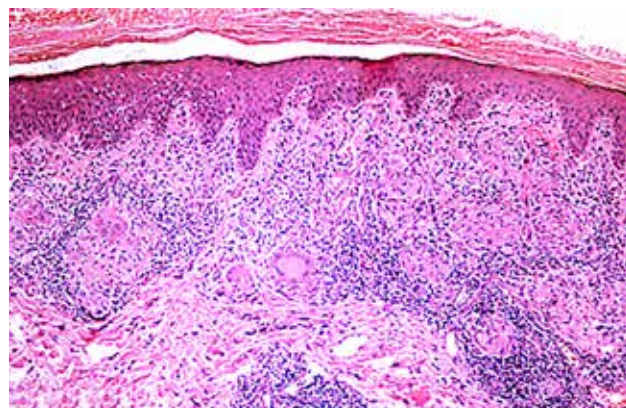


**Figura 6.4A:** Nervio bien preservado con dos bacilos ácido-alcohol resistentes en su interior. Coloración de Fite-Faraco, 100X.



**Figura 6.4B:** Se observa un bacilo ácido-alcohol resistente en un macrófago subepidérmico (flecha). Coloración de Fite-Faraco, 100X.

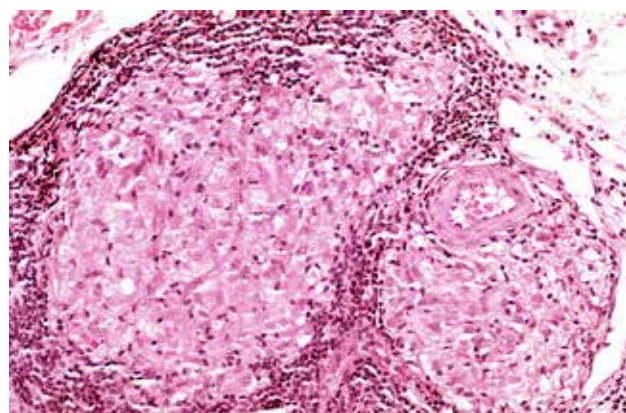
## Figuras 6.5 y 6.6 - Lepra tuberculoide



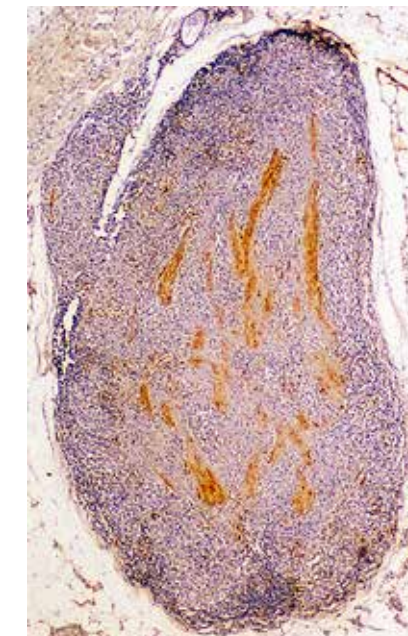
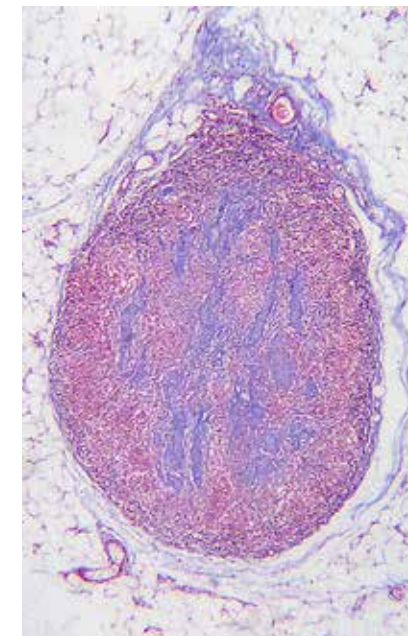
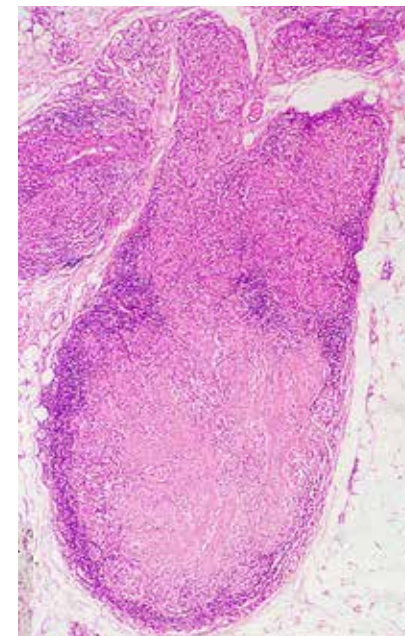
**Figuras 6.5A y B:** Granulomas epitelioides con células gigantes de Langhans y abundantes linfocitos periféricos, que tocan la epidermis. Hematoxilina y eosina, A. 10X, B. 25X.

## Lepra tuberculoide

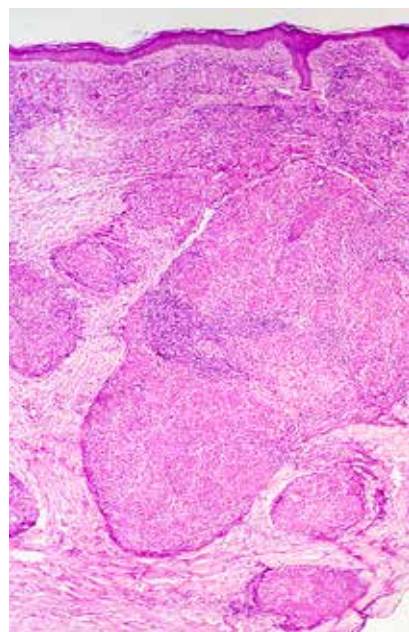
Como cualquier forma de lepra, puede presentar variaciones. La epidermis es delgada y está en contacto con el infiltrado, que puede erosionarla. No hay banda de Unna. La reacción inmunitaria denota notoria hipersensibilidad; se manifiesta por la formación de granulomas epitelioides subepidérmicos, perianexiales, perineurales e intraneurales, con prominentes células gigantes de Langhans, rodeados por abundantes linfocitos (*figura 6.5*). No se ven plasmocitos. Los nervios están rodeados, permeados, desflecados o destruidos por el granuloma (*figura 6.6*). Pueden presentar necrosis de caseificación. Los linfocitos en su vecindad o en su interior son muy abundantes<sup>1-5,9,12-14</sup>. Es posible no detectar nervios en los cortes cuando ya han sido destruidos por la inflamación. La coloración de Fite-Faraco es negativa.



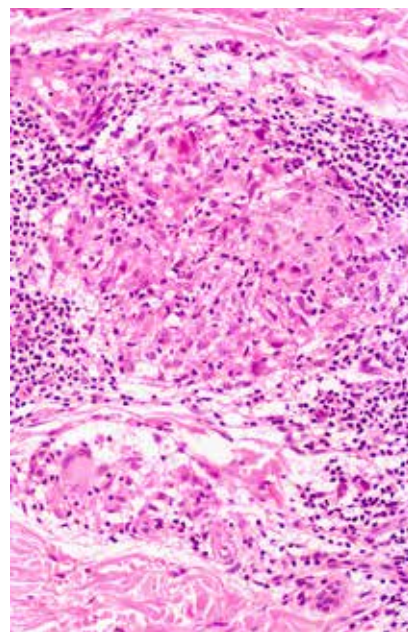
**Figura 6.5C:** Granulomas epitelioides con abundantes linfocitos que no penetran dentro del granuloma. Hematoxilina y eosina, 25X.



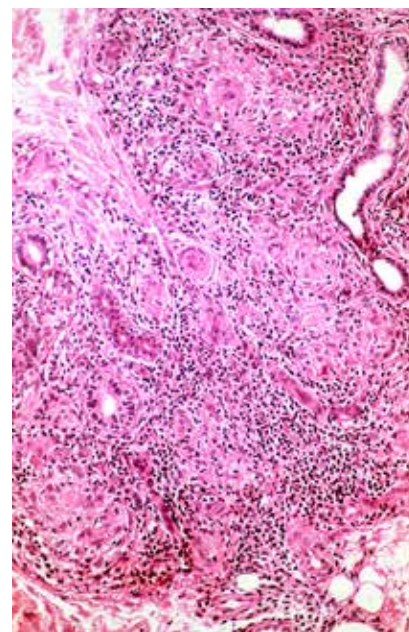
**Figuras 6.6A, B y C:** Granuloma epitelioides rodeado por linfocitos en el límite dermohipodérmico. (A) Abajo, en el centro, se ven filamentos eosinófilos que representan la disociación y destrucción neural, según lo demuestran la coloración tricrómica de Masson (B) y la inmunohistoquímica para S100 (C). A, hematoxilina y eosina, 5X; B y C, 20X

**Figuras 6.7 y 6.8 - Lepra dimorfa tuberculoide**

**Figura 6.7A:** Extensos granulomas epitelioides intradérmicos, ricos en linfocitos, separados de la epidermis por una delgada banda colágena. Hematoxilina y eosina, 4X.

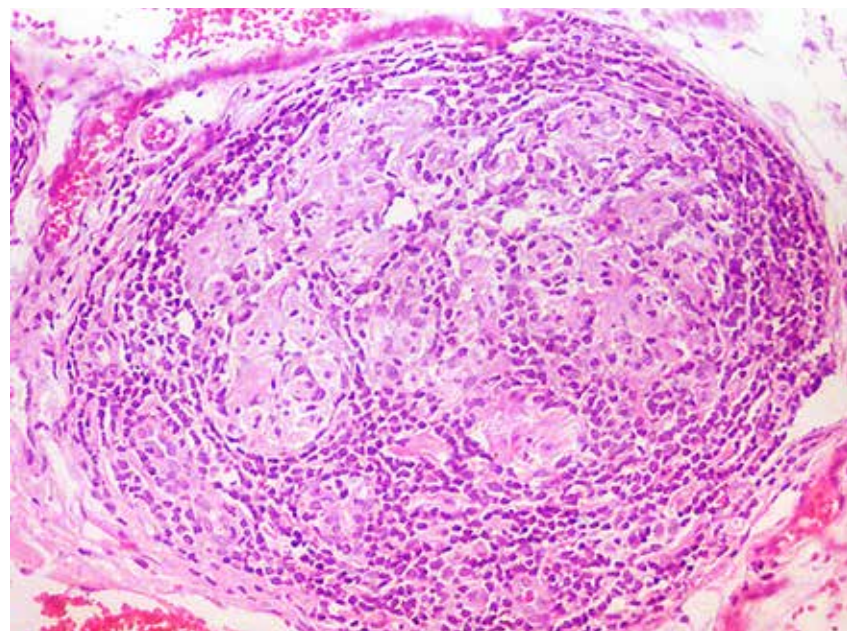


**Figura 6.7B:** Granuloma epitelioides edematoso, con pocas células gigantes, rodeado y permeado por linfocitos. Hematoxilina y eosina, 20X.

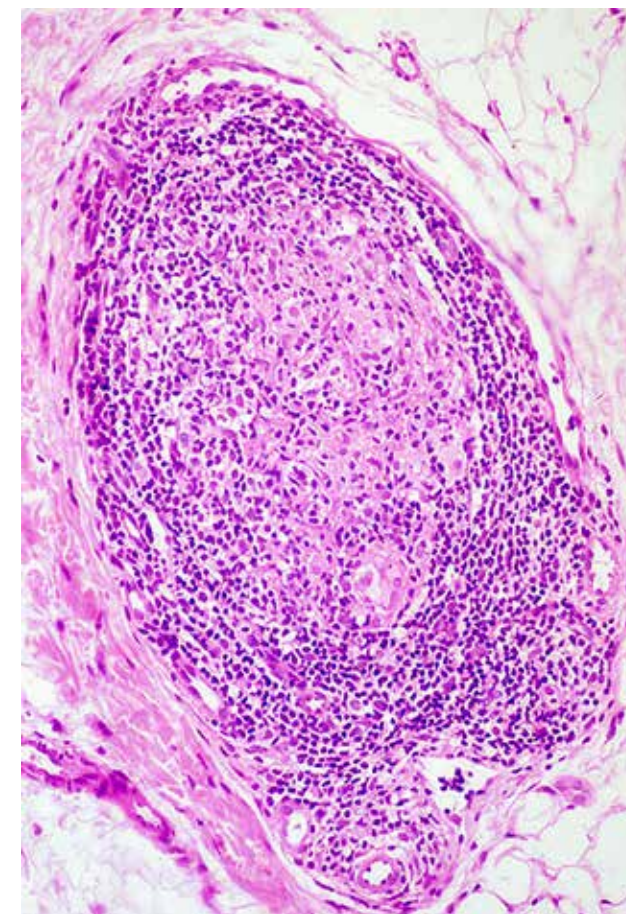


**Figura 6.7C:** Los granulomas rodean y lesionan los anexos sudoríparos. Hematoxilina y eosina, 16X.

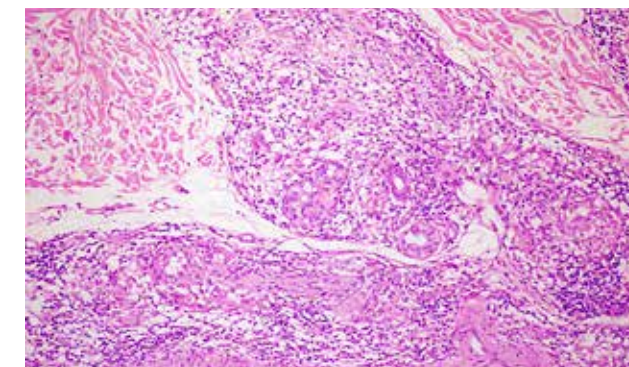
**Figura 6.7D:** Granuloma epitelioides penetrado por linfocitos. Es posible que se haya formado dentro de un nervio, que ya no es reconocible. Hematoxilina y eosina, 20X.

**Lepra dimorfa tuberculoide**

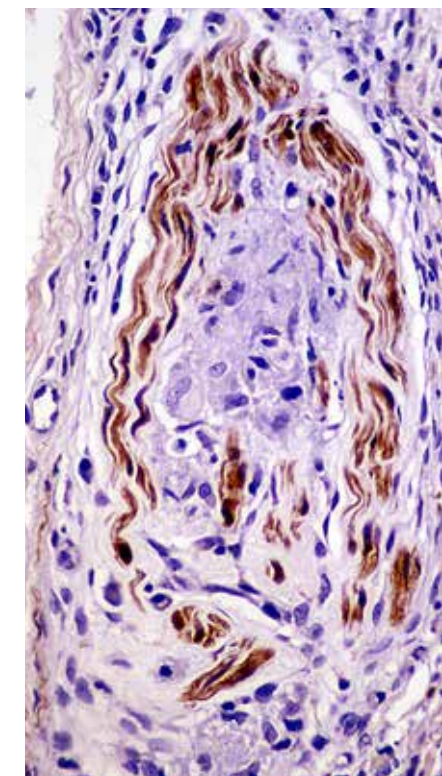
Es otra forma de lepra paucibacilar. Se observan granulomas epitelioides separados de la epidermis por una delgada banda de Unna, con pocas células gigantes y buen número de linfocitos que se extienden al centro del granuloma. Los nervios pueden verse edematosos, permeados por la inflamación. Los granulomas rodean y destruyen las glándulas sudoríparas (*figuras 6.7 y 6.8*)<sup>1-5,9,12,14</sup>.



**Figura 6.8B:** En este granuloma epitelioides con abundantes linfocitos, parecen existir remanentes de un filete nervioso destruido. Hematoxilina y eosina, 20X.

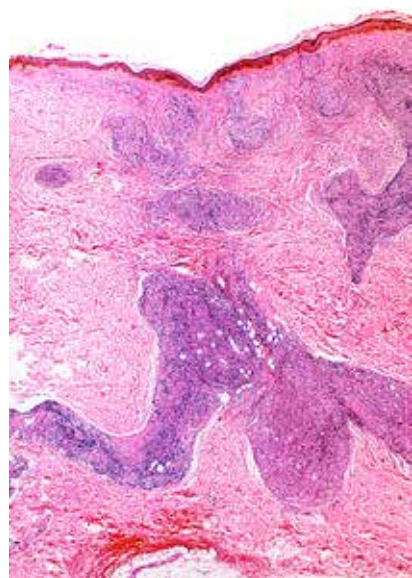


**Figura 6.8A:** Granulomas epitelioides profundos, ricos en linfocitos, que rodean los anexos sudoríparos y destruyen un filete nervioso (abajo, centro). Hematoxilina y eosina, 16X.

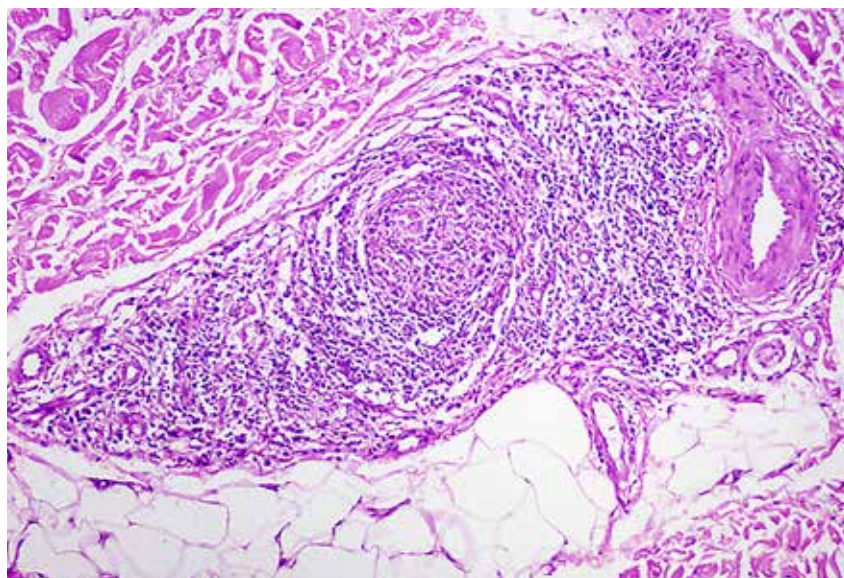


**Figura 6.8C:** Inmunohistoquímica para S100. Se observan filetes nerviosos de color marrón, remanentes de la destrucción neural por el granuloma, aparente en el centro de la imagen, 40X.

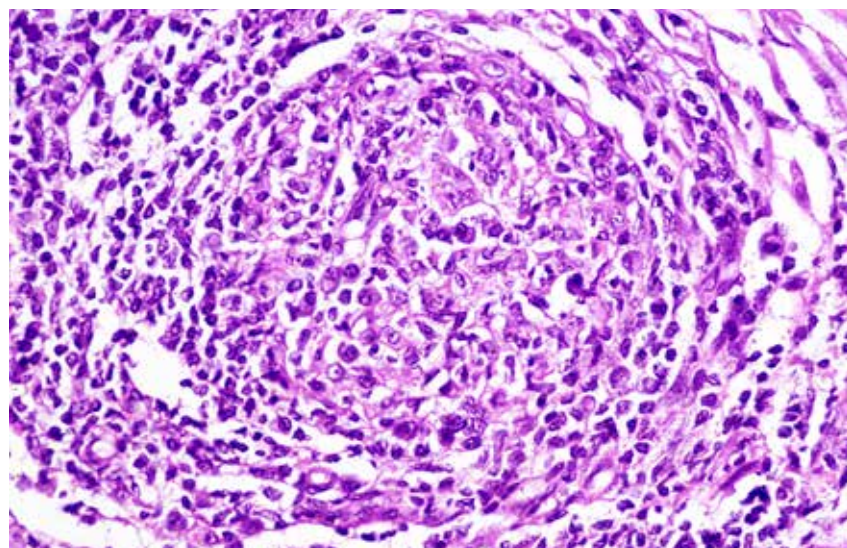
## Figuras 6.9, 6.10 y 6.11 - Lepra dimorfa lepromatosa



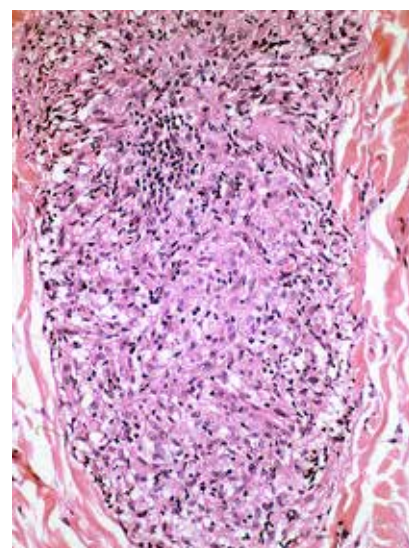
**Figura 6.9A:** Granulomas dérmicos separados de la epidermis por una banda colágena de Unna, bien definida, ricos en linfocitos, que le dan áreas azules a esta imagen panorámica. Hematoxilina y eosina, 2,5X.



**Figura 6.9B:** Infiltrados dermohipodérmicos, ricos en linfocitos. Hematoxilina y eosina, A. 12,5X.



**Figura 6.9C:** El conglomerado redondeado central está formado por células epitelioides con abundantes plasmocitos. Hematoxilina y eosina, 32X.

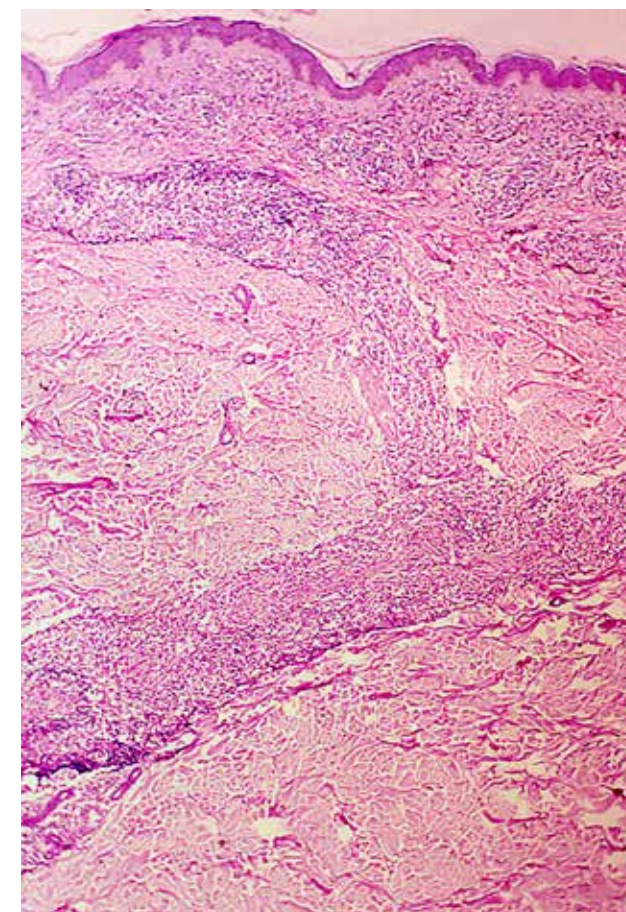


**Figura 6.9D:** Granuloma epitelioides con linfocitos y macrófagos vacuolados periféricos. Hematoxilina y eosina, 20X.

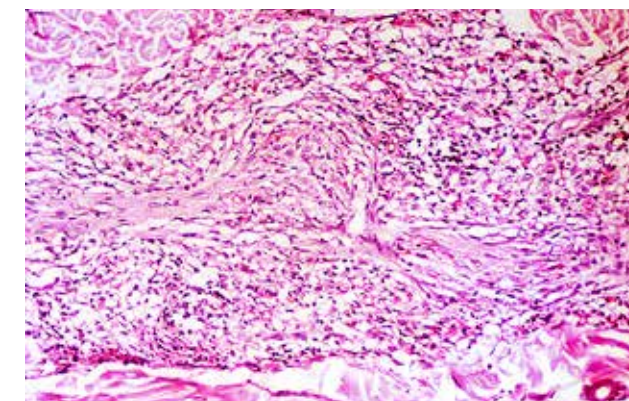
## Lepras dimorfa dimorfa y dimorfa lepromatosa

Estos dos tipos de lepra son multibacilares. Presentan infiltrados nodulares o difusos de macrófagos, con focos de células epitelioides que no forman granulomas bien definidos. Los histiocitos pueden presentar citoplasma vacuolado, pero no forman células de Virchow. El número de linfocitos es abundante y hay un moderado número de plasmocitos (*figura 6.9*). Los nervios son gruesos, con laminación perineural, y están rodeados por linfocitos y macrófagos (*figura 6.10*). La coloración de Fite-Faraco demuestra moderado número de bacilos sin formación de globias (*figura 6.11*)<sup>1-5,12,14</sup>.

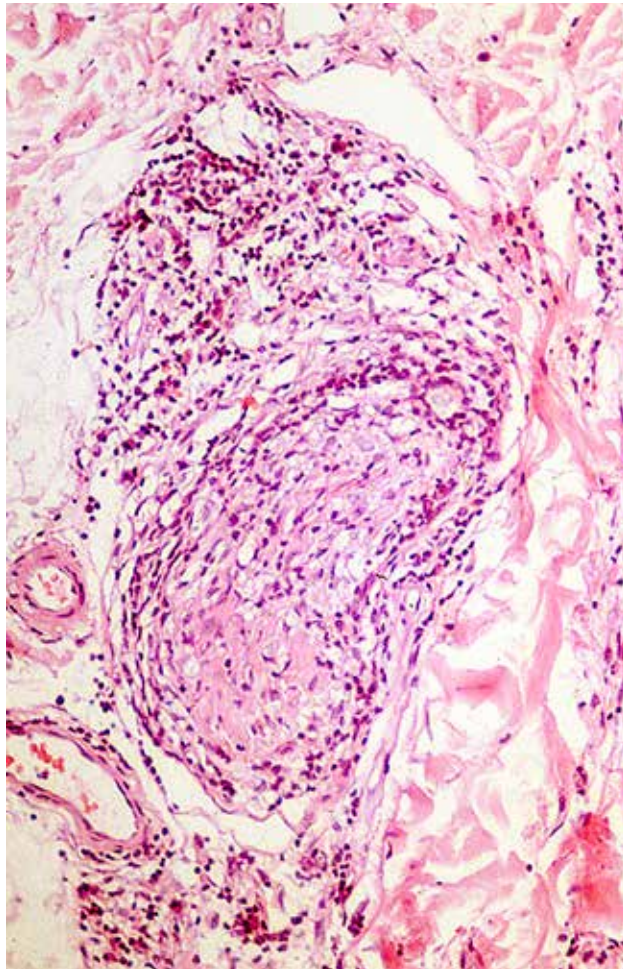
La lepra dimorfa dimorfa se diagnostica pocas veces, porque tiende a virar a lepra dimorfa lepromatosa o a desarrollar una reacción de tipo 2. Presenta granulomas macrófagos edematosos, con pocos linfocitos y ocasionales células epitelioides. No hay células de Virchow. Los nervios presentan laminación perineural y están relativamente bien preservados. La coloración de Fite-Faraco revela pocos bacilos, sin globias<sup>3,12,14</sup>.



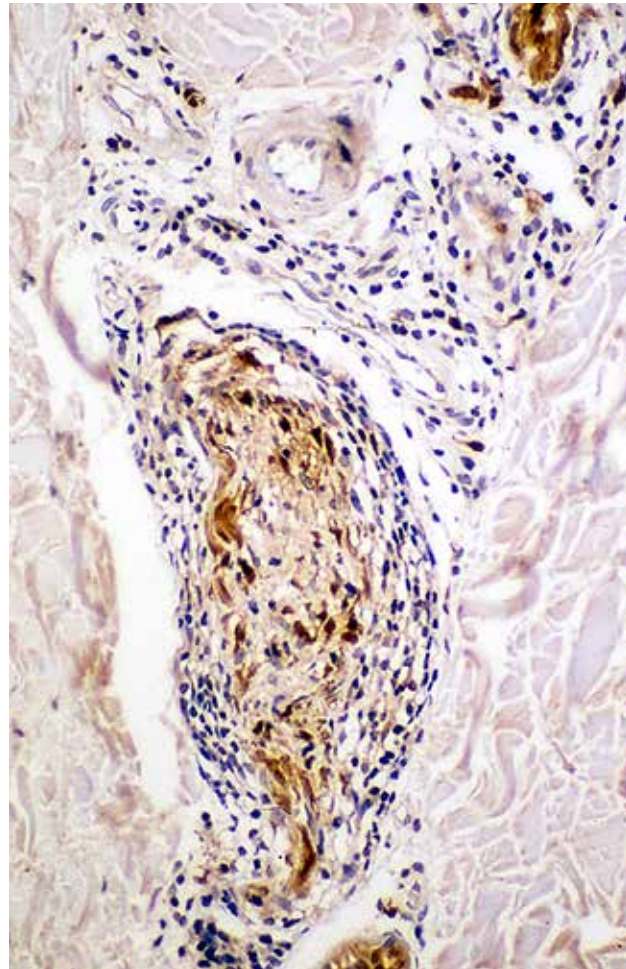
**Figura 6.10A:** Granulomas dérmicos macrófagos ramificados que no tocan la epidermis. En la profundidad rodean e infiltran un filete nervioso. Hematoxilina y eosina, 2,5X.



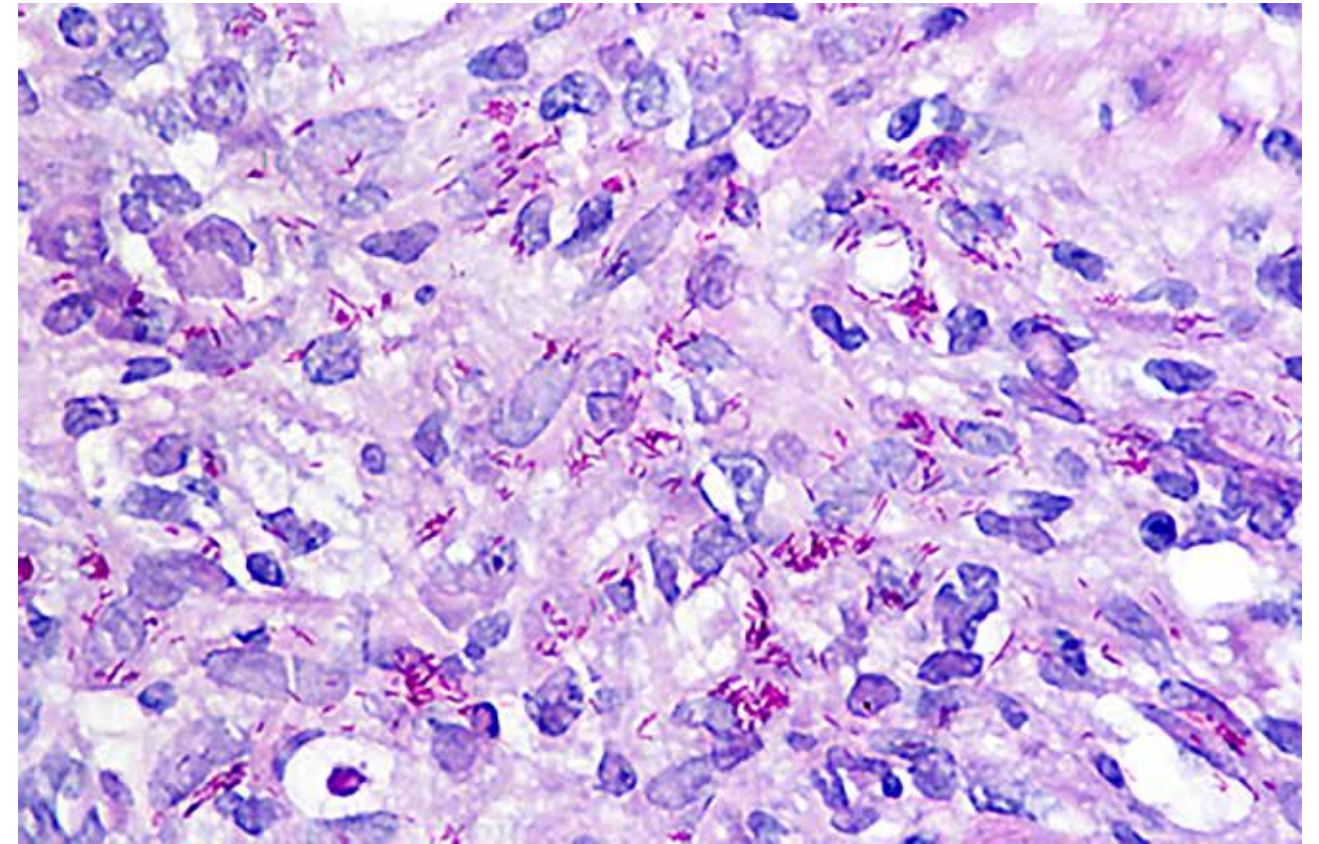
**Figura 6.10B:** El nervio es edematoso, desflecado, tiene varias capas perineurales, y está rodeado y penetrado por linfocitos y macrófagos vacuolados. Hematoxilina y eosina, 12,5X.



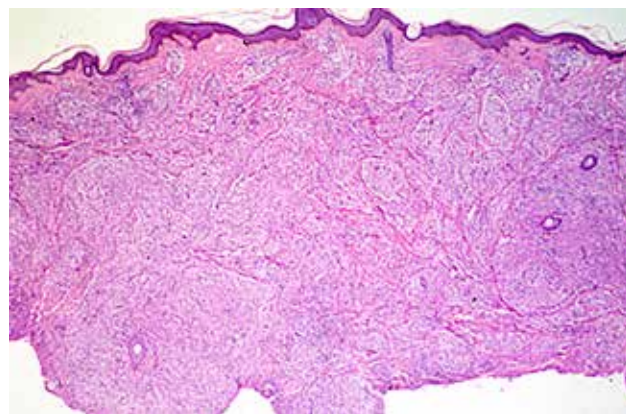
**Figura 6.10C:** Otro fascículo nervioso muestra laminación perineural, contiene células vacuoladas y está rodeado por infiltrado de macrófagos vacuolados y linfocitos. Hematoxilina y eosina, 20X.



**Figura 6.10D:** La inmunohistoquímica para S100 revela un filete nervioso relativamente conservado, rodeado por importante inflamación, 25X.



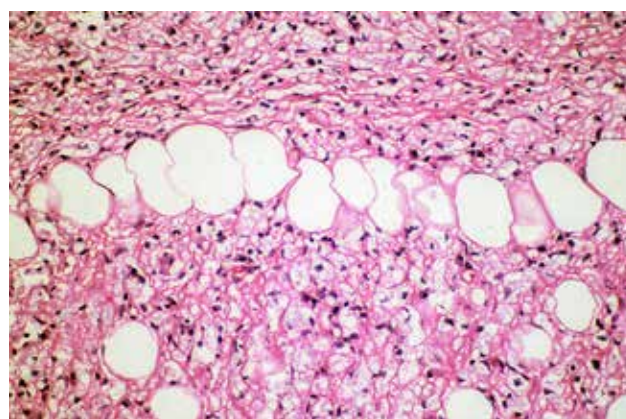
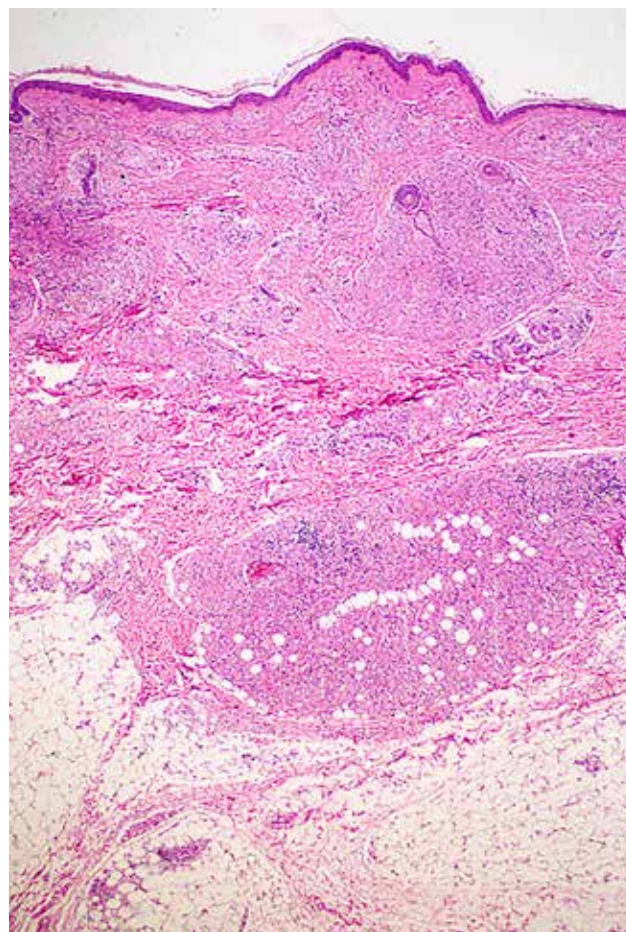
**Figura 6.11:** La coloración de Fite-Faraco muestra moderado número de bacilos ácido-alcohol resistente, que no tienden a formar globias, 100X.

**Figuras 6.12, 6.13 y 6.14 - Lepra lepromatosa**

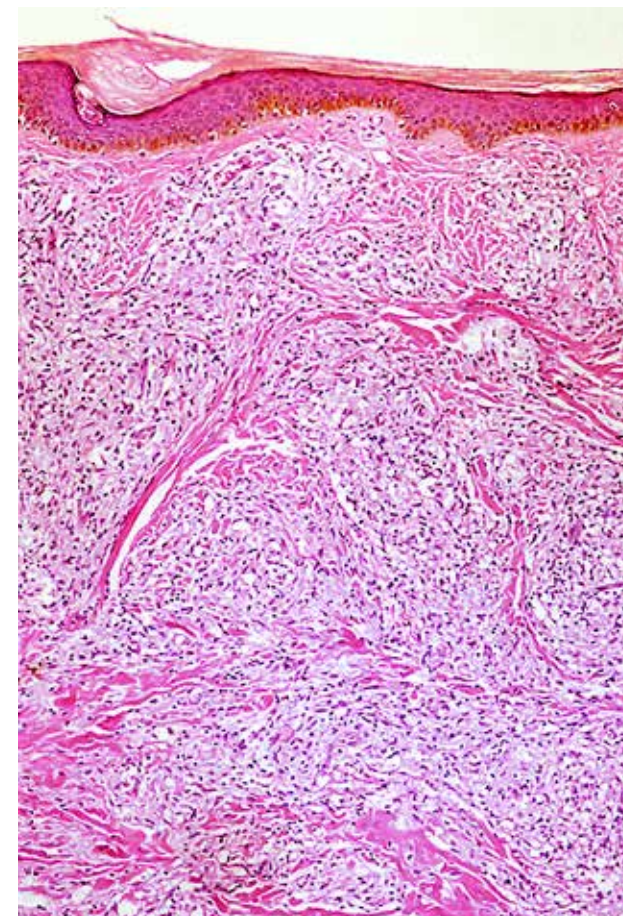
**Figuras 6.12A y B:** Imágenes panorámicas. Infiltrado dérmico difuso de células claras que no toca la epidermis y se extiende a la hipodermis (B). Hematoxilina y eosina, 2,5X.

**Lepra lepromatosa**

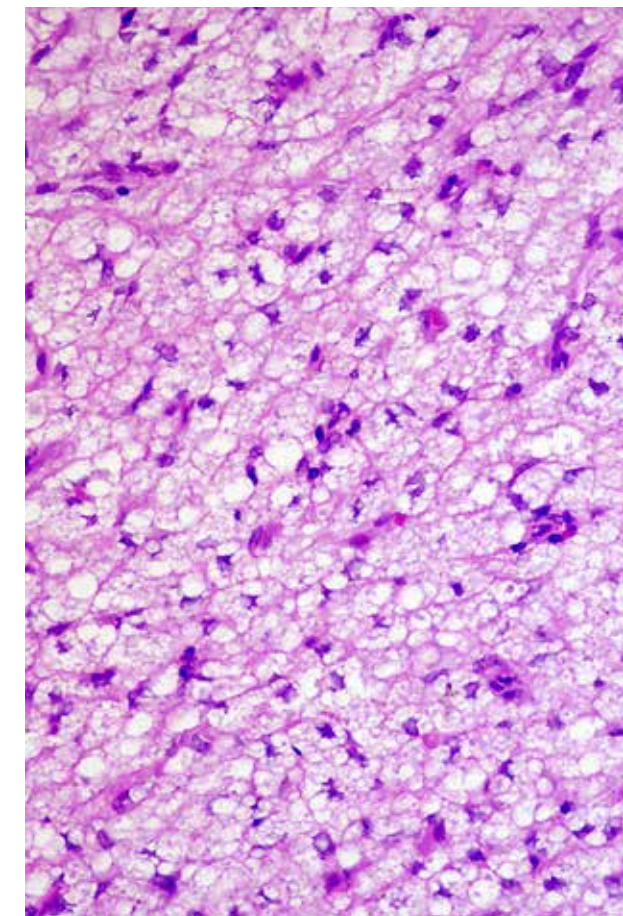
Cursa con infiltrados difusos cuyo mayor componente son los macrófagos espumosos, o células de Virchow, quien los describió en 1862 (*figura 6.12*). Son macrófagos llenos de lípidos que favorecen la supervivencia de los bacilos. Estos se ven en enorme número y forman masas en las que no es posible individualizarlos, llamadas 'globias' (*figura 6.12 F*). Hay pocos linfocitos y moderado número de plasmocitos. La inflamación penetra a la hipodermis. Los bacilos penetran todas las estructuras cutáneas (*figura 12 6.G*). Las venas dérmicas profundas tienen pared gruesa, luz estrecha e irregular, y están permeadas por la inflamación. Contienen bacilos en el endotelio y en su pared (*figura 6.13*). Los nervios son reconocibles, con perinervio grueso, 'lamelar', en bulbo de cebolla. Están rodeados y permeados por macrófagos espumosos (*figura 6.14*). En lesiones antiguas o involutivas, pueden verse células gigantes vacuoladas y fibrosis cicatricial<sup>1-5,12,14</sup>.



**Figura 12C:** Conglomerados de células de Virchow en la hipodermis. Hematoxilina y eosina, 25X.

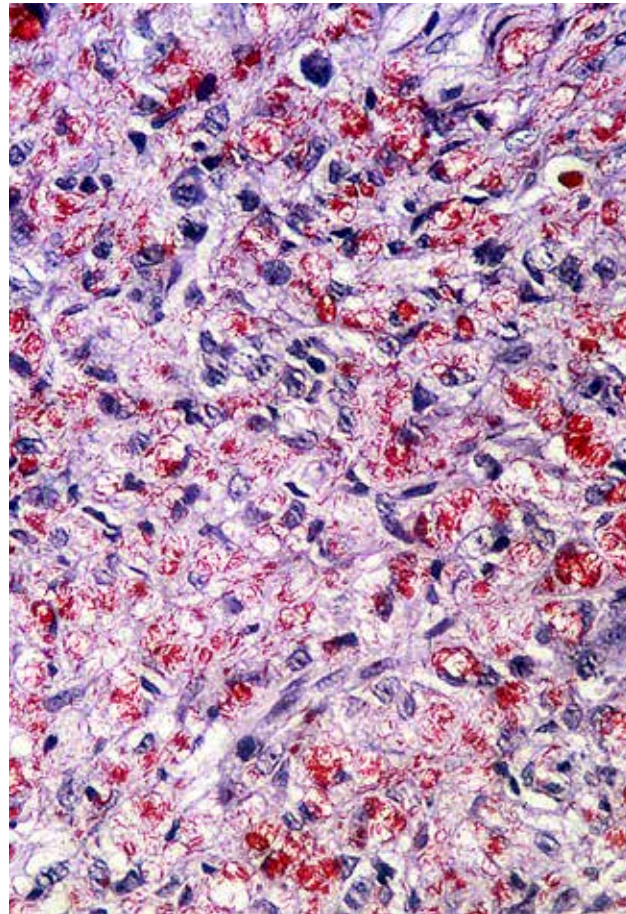


**Figura 6.12D:** Dermis superior. Banda de Unna y masas de macrófagos vacuolados. Hematoxilina y eosina, 40X.

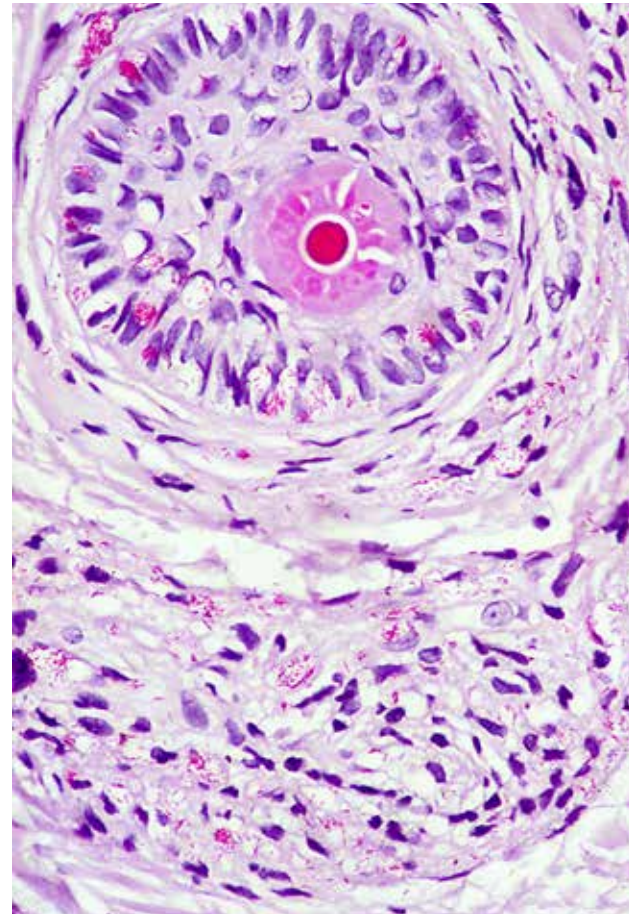


**Figura 6.12E:** Células de Virchow. Son macrófagos vacuolados, llenos de lípidos útiles para el bacilo. Hematoxilina y eosina, 40X.

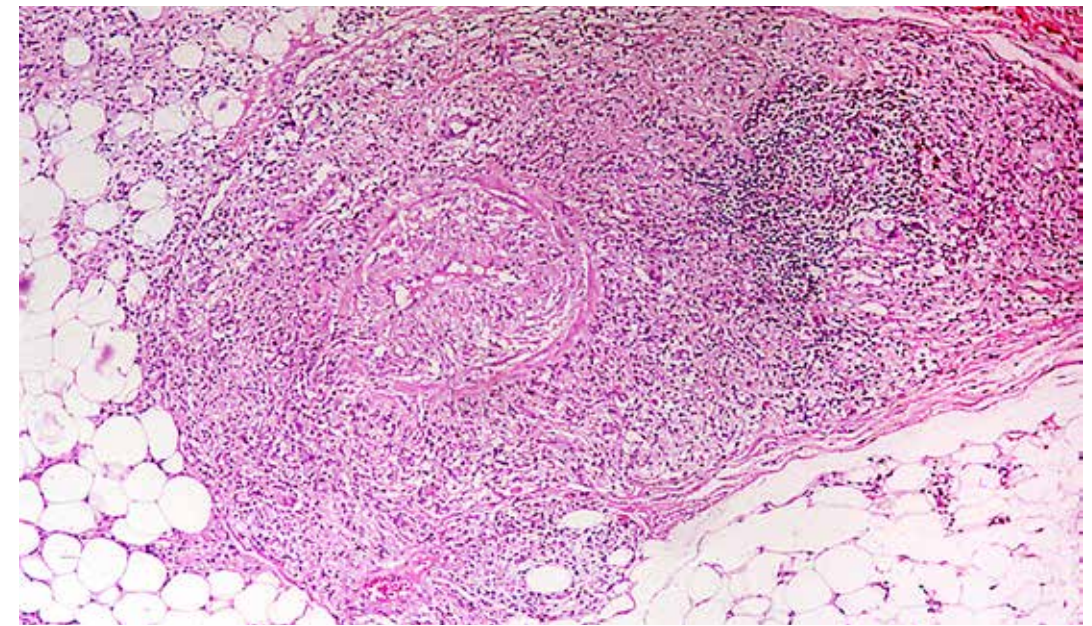




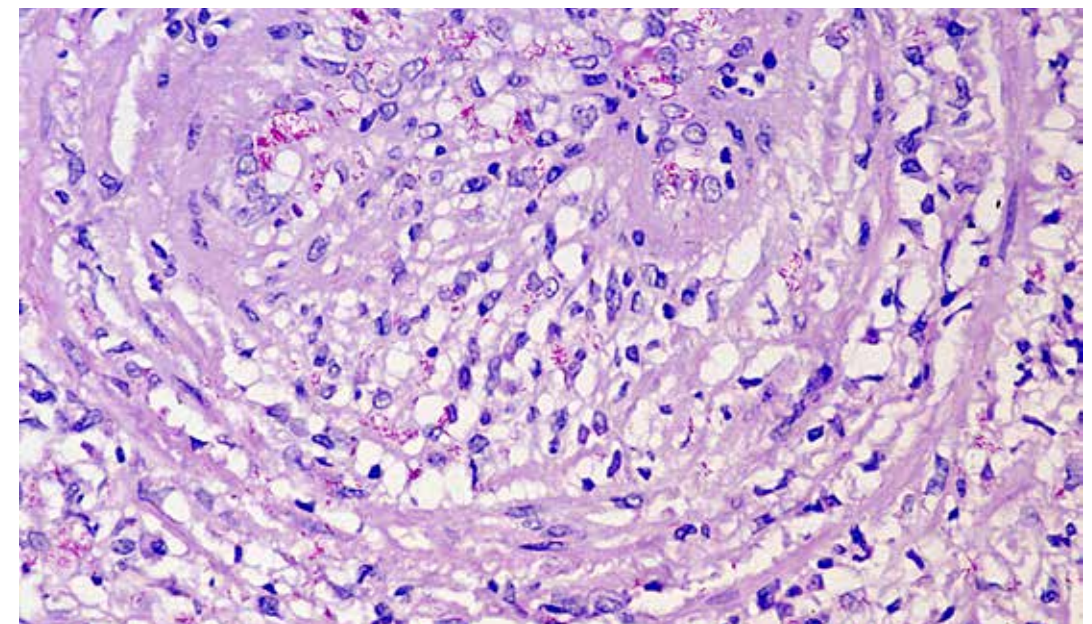
**Figura 6.12F:** Células de Virchow repletas de bacilos y globias. Coloración de Fite-Faraco, 40X.



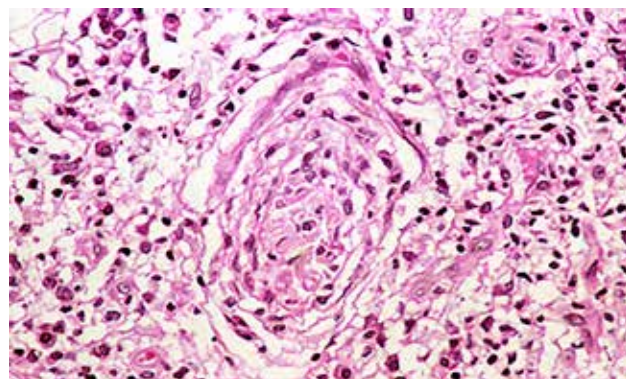
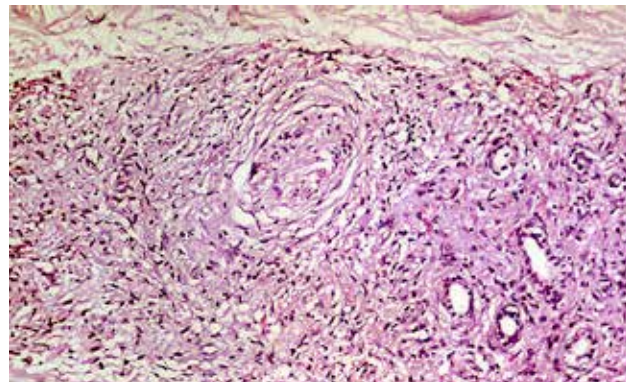
**Figura 6.12G:** Folículo piloso con abundantes bacilos en la vaina radicular externa, y en los macrófagos espumosos que lo rodean. Coloración de Fite-Faraco, 40X.



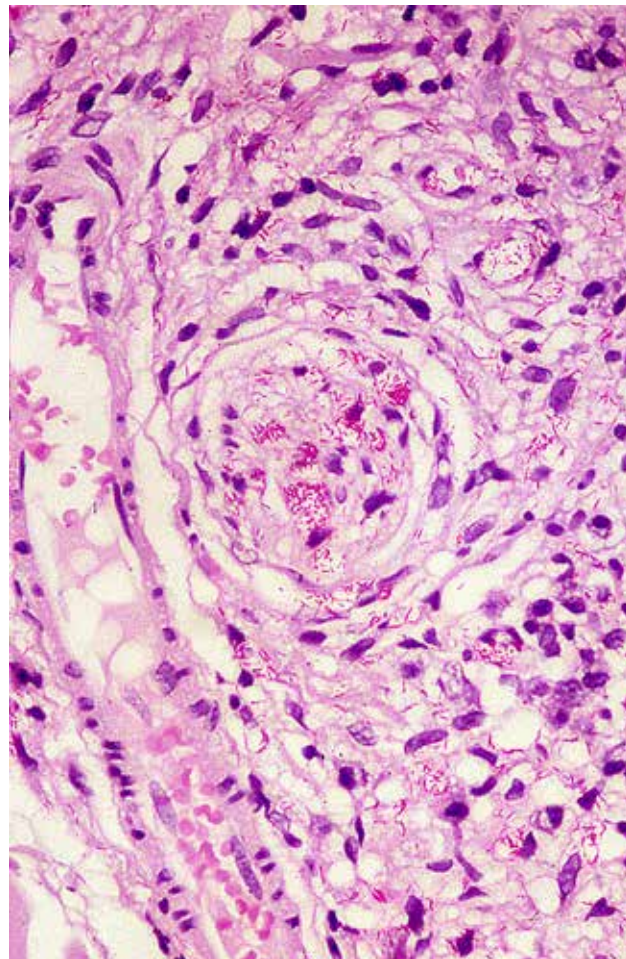
**Figura 6.13A:** Vena hipodérmica con luz estrecha y pared gruesa, invadida por macrófagos vacuolados. Hematoxilina y eosina, 6,3X.



**Figura 6.13B:** La tinción de Fite-Faraco demuestra bacilos en el endotelio, los macrófagos y en el músculo liso, 40X.

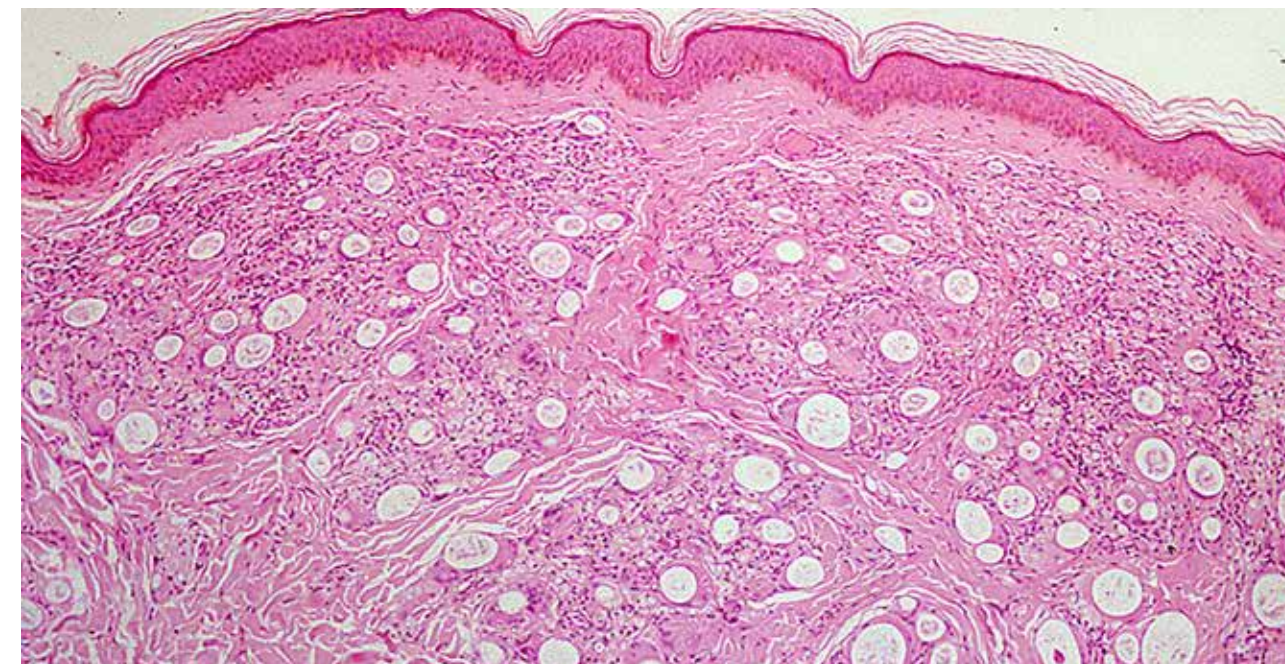


**Figuras 6.14A y B:** Zona dermohipodérmica con infiltrado difuso de células de Virchow, con pocos linfocitos y plasmocitos. Un nervio es reconocible, con laminación perineural, también demostrada en B. Hematoxilina y eosina, 16X.



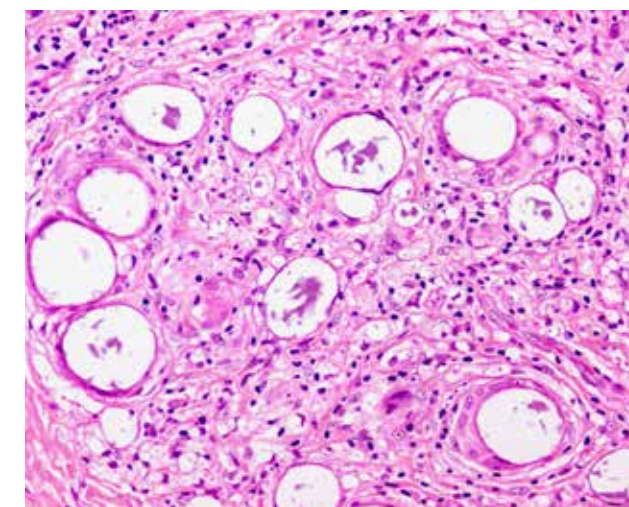
**Figura 6.14C:** La coloración de Fite-Faraco revela un enorme número de bacilos en el infiltrado y dentro del nervio, 40X.

**Figuras 6.15 - Lepra lepromatosa tratada**

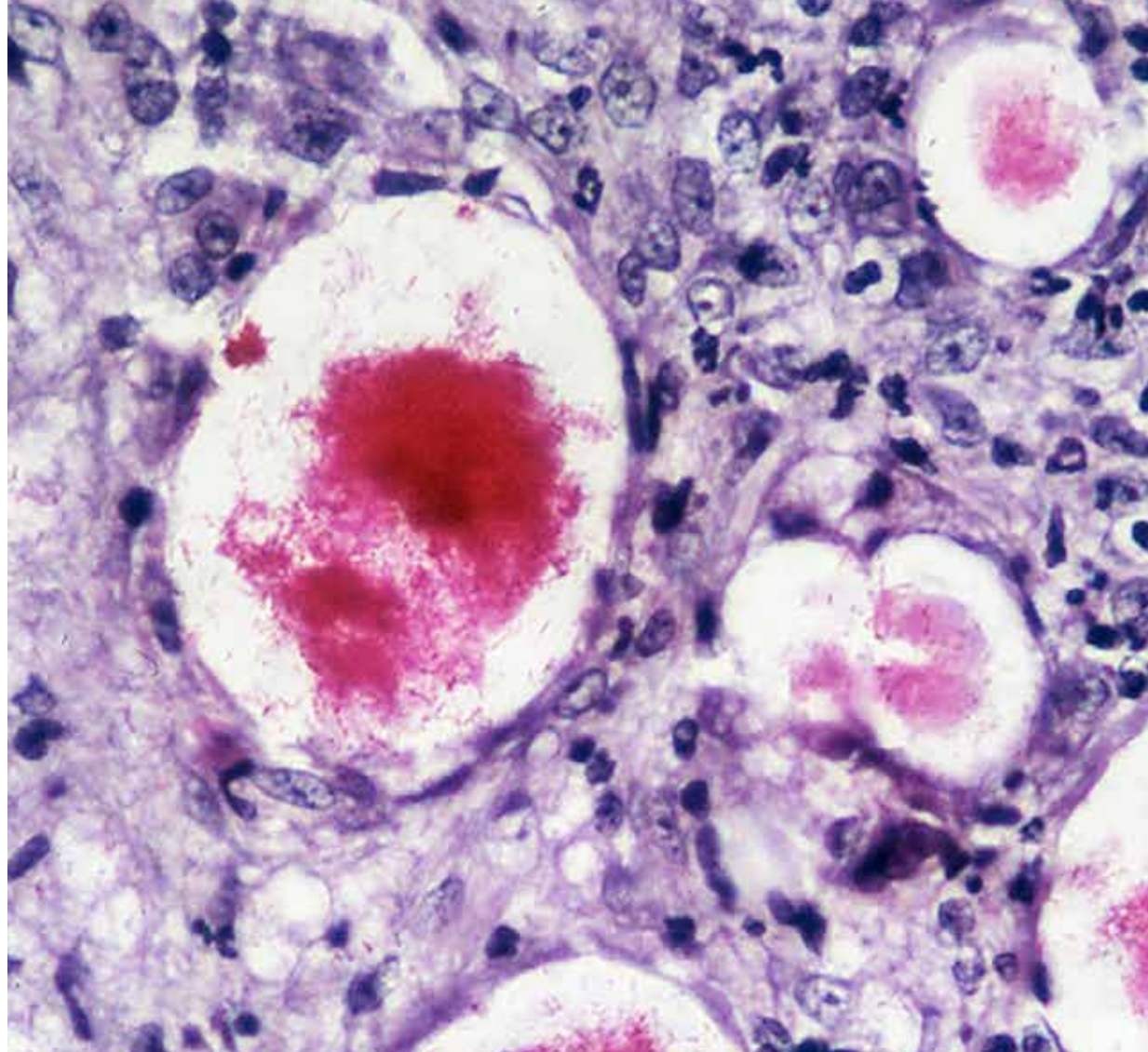


### Lepra lepromatosa tratada

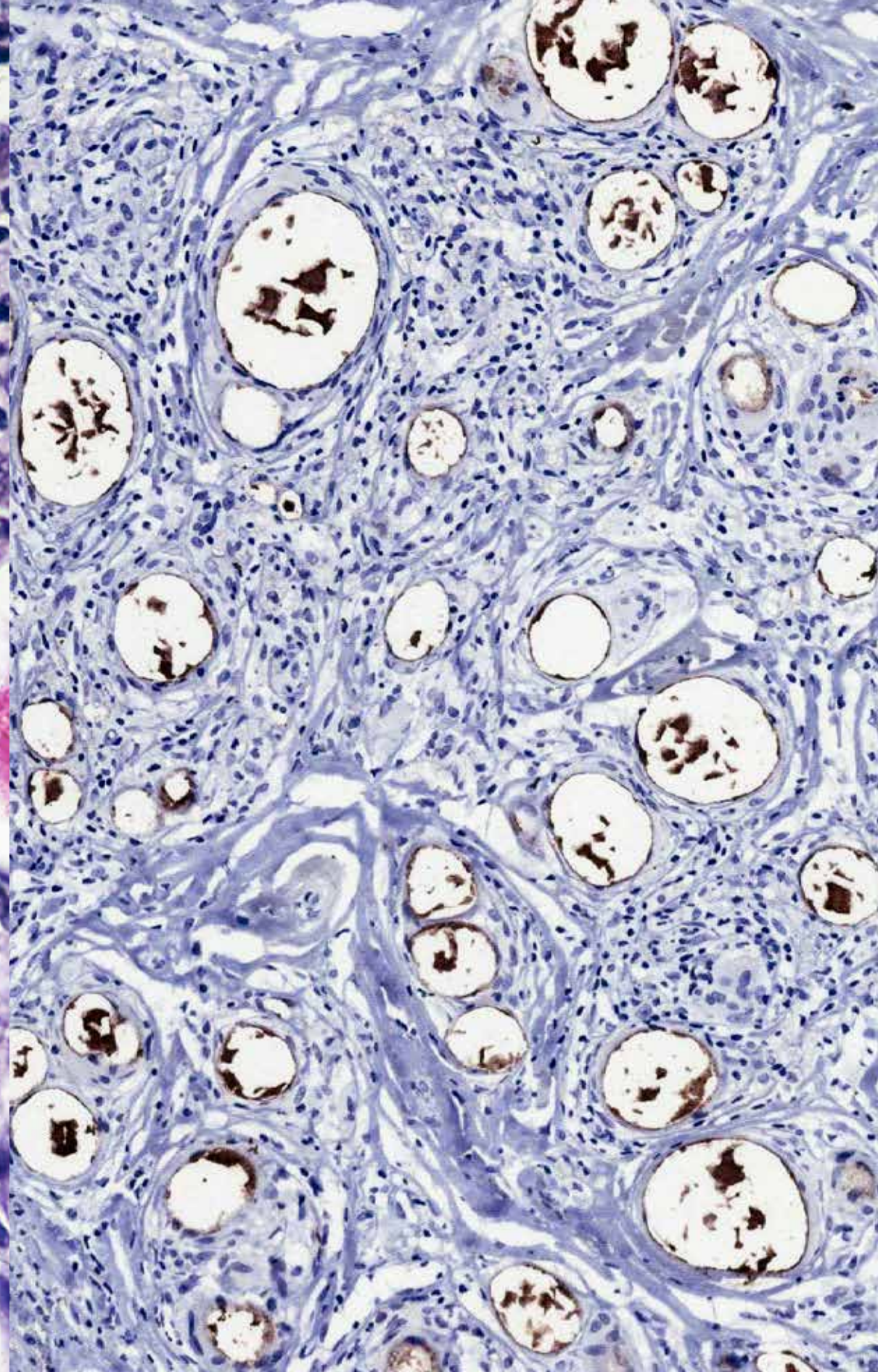
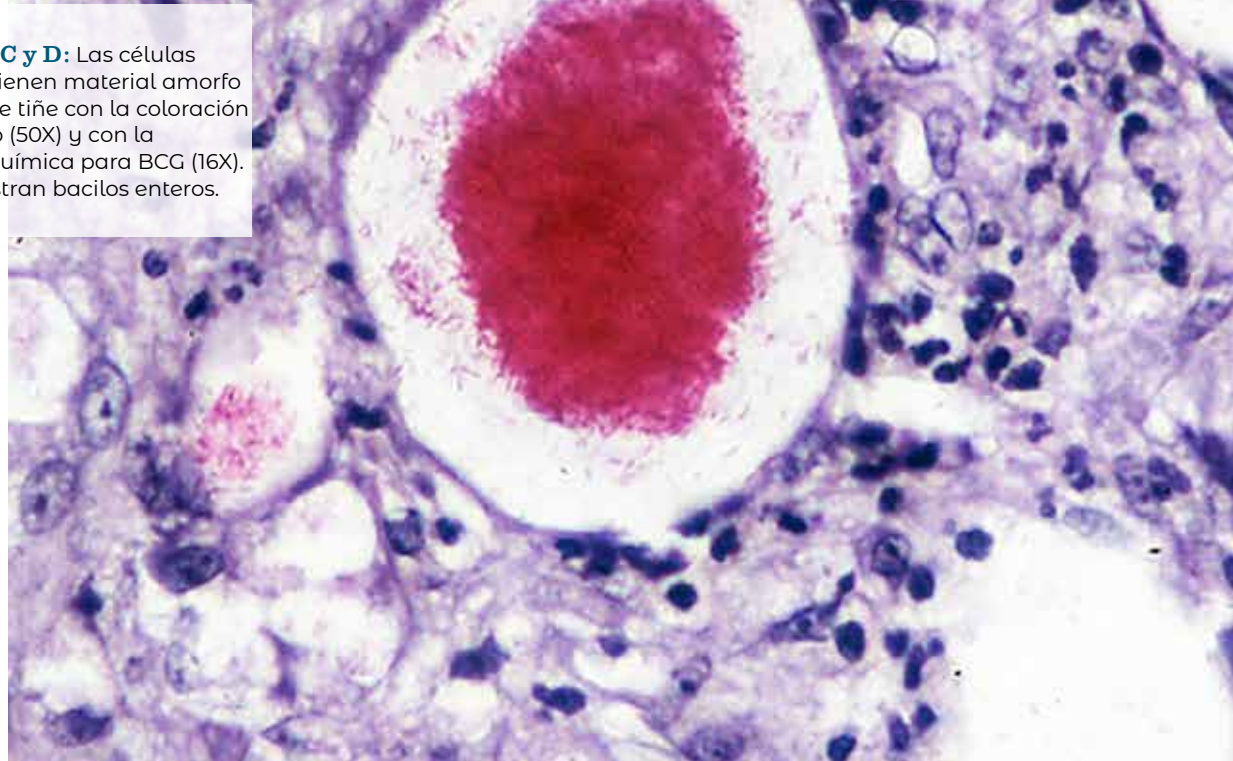
La destrucción bacilar, y el cambio en la formación y en el almacenamiento de los lípidos inducidos por el bacilo y modificados por el tratamiento, originan cambios moleculares complejos<sup>15,16</sup> que, en la biopsia, se traducen en la formación de numerosas y prominentes células gigantes con una enorme vacuola única citoplásmica (figura 6.15)<sup>17,18</sup>. También se ven macrófagos espumosos que pueden contener pigmento ocre de clofazimina. Las células gigantes contienen material basófilo, amorfo, ácido-alcohol resistente (figura 6.15). Es posible ver gránulos ácido-alcohol resistentes, pero no hay bacilos enteros. La lesión es voluminosa, puede extenderse a la hipodermis y tiene aspecto clínico papular o nodular. No implica persistencia de la enfermedad que amerite continuar con el tratamiento. Representa remanentes de la desintegración bacilar y de sus lípidos, que los macrófagos del huésped tardarán años en hacer desaparecer<sup>4,18</sup>.



**Figuras 6.15A y B:** Infiltrado dérmico nodular constituido por grandes conglomerados de células gigantes vacuoladas y macrófagos espumosos, separados por haces colágenos gruesos. Hematoxilina y eosina, A. 6,3X, B. 32X.



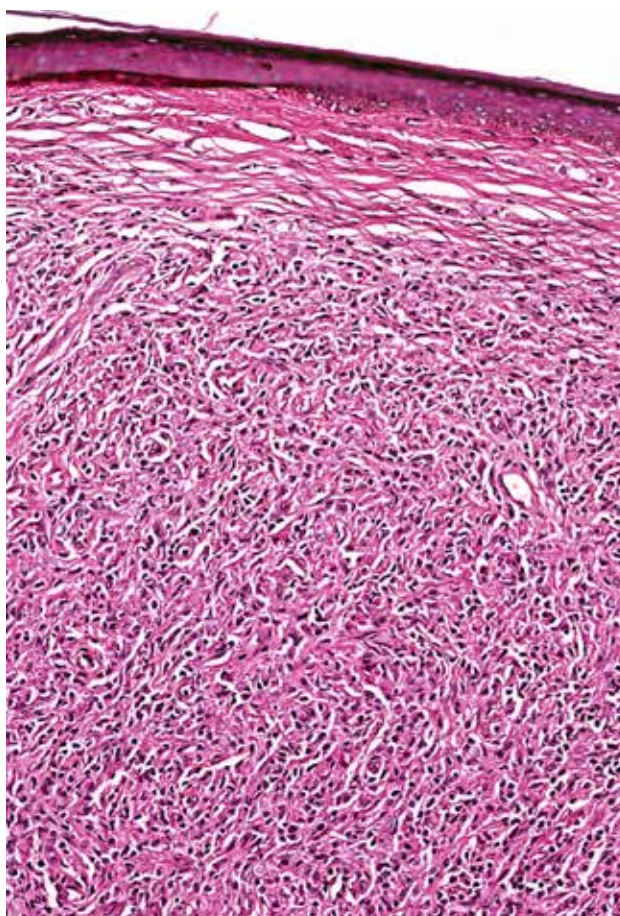
**Figuras 6.15C y D:** Las células gigantes contienen material amorfo basófilo que se tiñe con la coloración de Fite-Faraco (50X) y con la inmunohistoquímica para BCG (16X). No se demuestran bacilos enteros.



## Figuras 6.16 - Lepra histioide



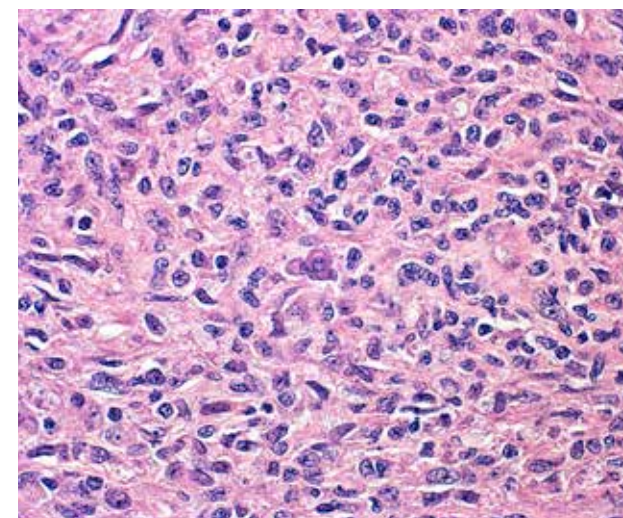
**Figura 6.16A:** La imagen panorámica revela el aspecto masivo, infiltrante de la lesión. Está cubierta por epidermis atrófica y no contiene anexos cutáneos, sino que los desplaza. Hematoxilina y eosina, 1X.



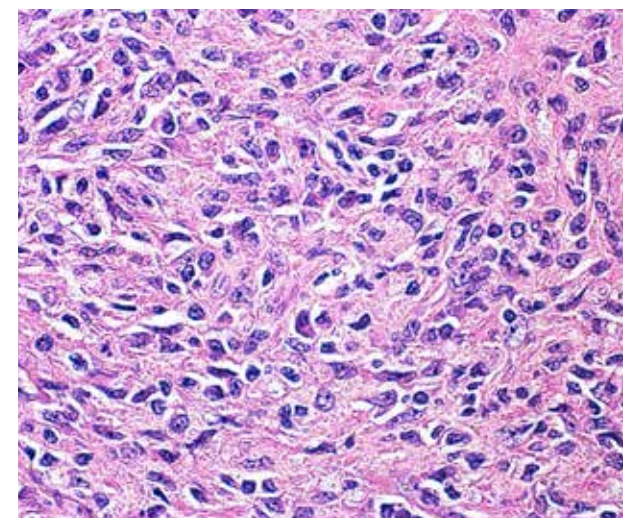
## Lepra histioide

Es una forma de lepra multibacilar, muy rica en bacilos, que aparece *de novo* o como recidiva de la lepra<sup>19,20</sup>. Cursa con pápulas y nódulos voluminosos, de 1 a 5 cm de diámetro, que pueden ser generalizados y muy numerosos<sup>18-23</sup>. Corresponden a masas dérmicas de histiocitos fusiformes, elongados, que se extienden por expansión y rechazan, por lo tanto, todos los anexos dérmicos (figura 6.16). Presentan pocos macrófagos vacuolados y algunos linfocitos en la periferia. También se observan algunos plasmocitos, hallazgo que es una clave diagnóstica para no confundir la lesión con histiocitomas, dermatofibromas u otros tumores fusocelulares (figura 6.16, C y D)<sup>23</sup>. La coloración de Fite-Faraco revela los bacilos en los histiocitos, que tienden a ser más largos que los usuales y a no formar globias (figura 6.16 E)<sup>19</sup>. Es común que la biopsia no tenga nervios, desplazados por el infiltrado, pero si aparecen, están rodeados y permeados por los histiocitos fusiformes, llenos de bacilos.

**Figura 16B:** A mayor aumento, se ve la epidermis atrófica, la banda colágena de Unna y el infiltrado histiocitario dérmico masivo. Hematoxilina y eosina, A. 10X.

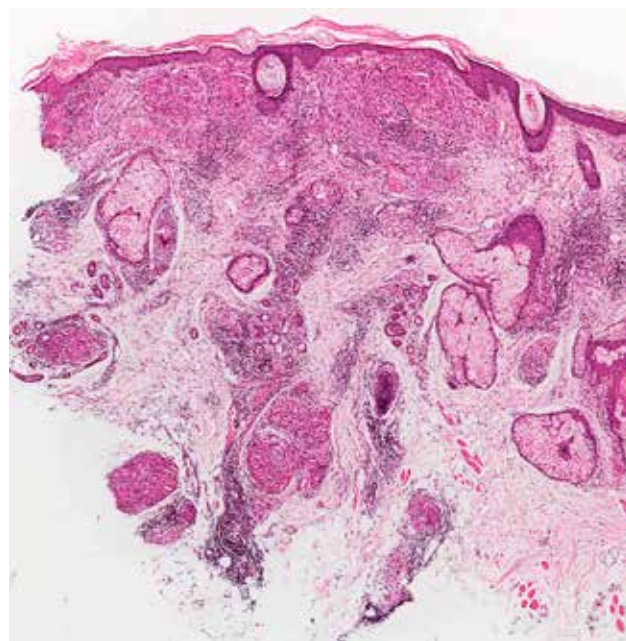


**Figuras 6.16C y D:** Infiltrado dérmico compacto de histiocitos que tienden a ser elongados. Muy pocos tienen citoplasma vacuolado. En el centro de cada imagen se ven plasmocitos, clave indicadora de que la lesión no es un tumor. Debe inducir a pensar en lepra histioide. Hematoxilina y eosina, C. 40X, D. 50X.



**Figura 6.16E:** Coloración de Fite-Faraco: enorme número de bacilos con poca tendencia a formar globias, 80X.

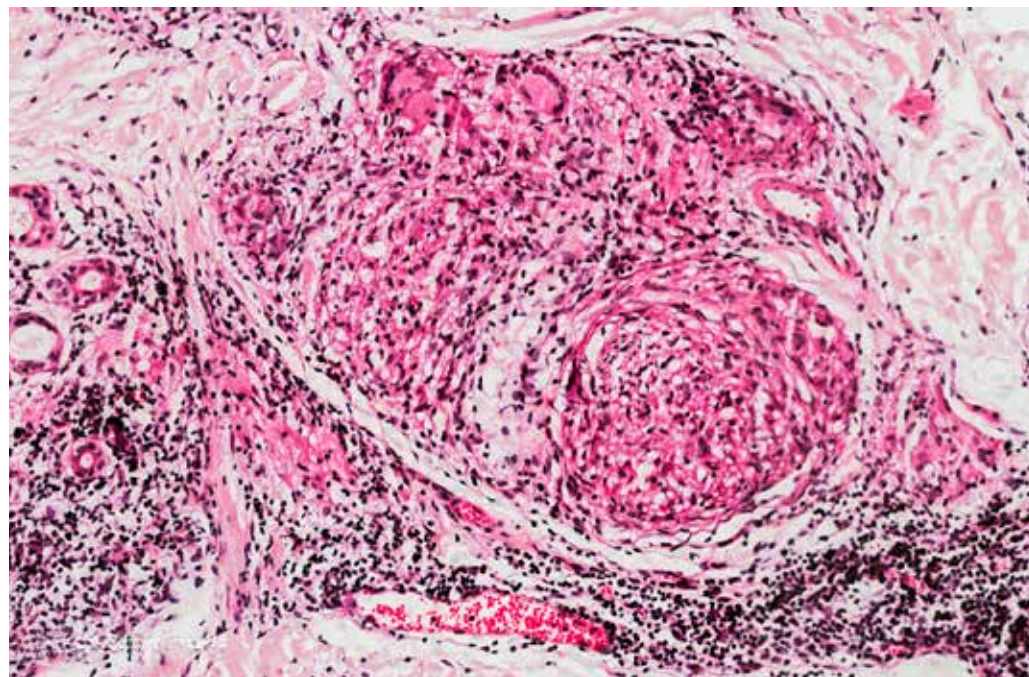
## Figuras 6.17 y 6.18 - Reacción de tipo 1



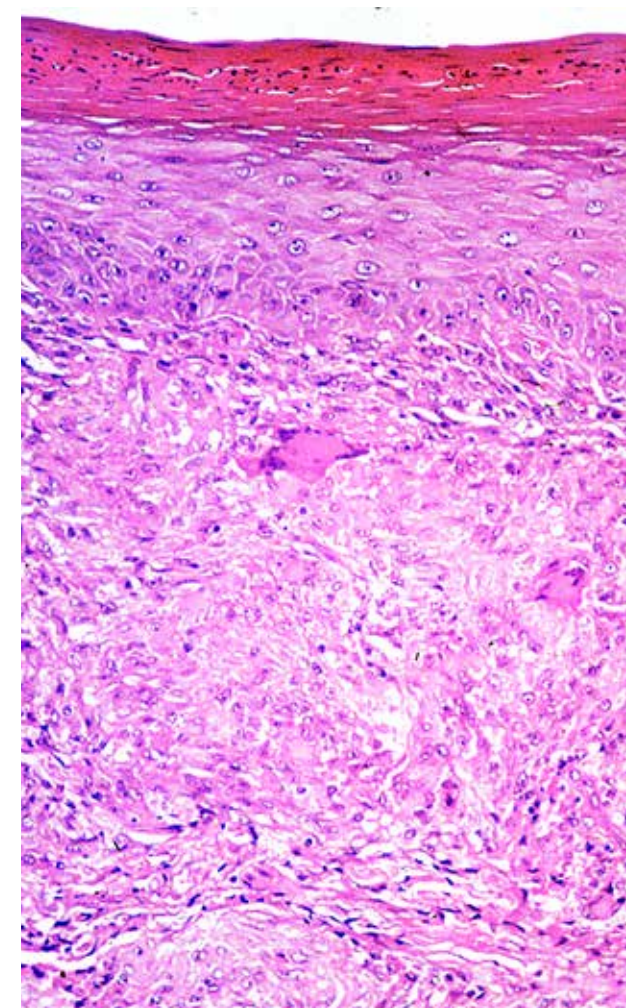
**Figura 6.17A:** Granulomas epitelioides edematosos, superficiales y profundos, ricos en linfocitos, que tocan la epidermis. Hematoxilina y eosina, 3X.

## Reacción de tipo 1

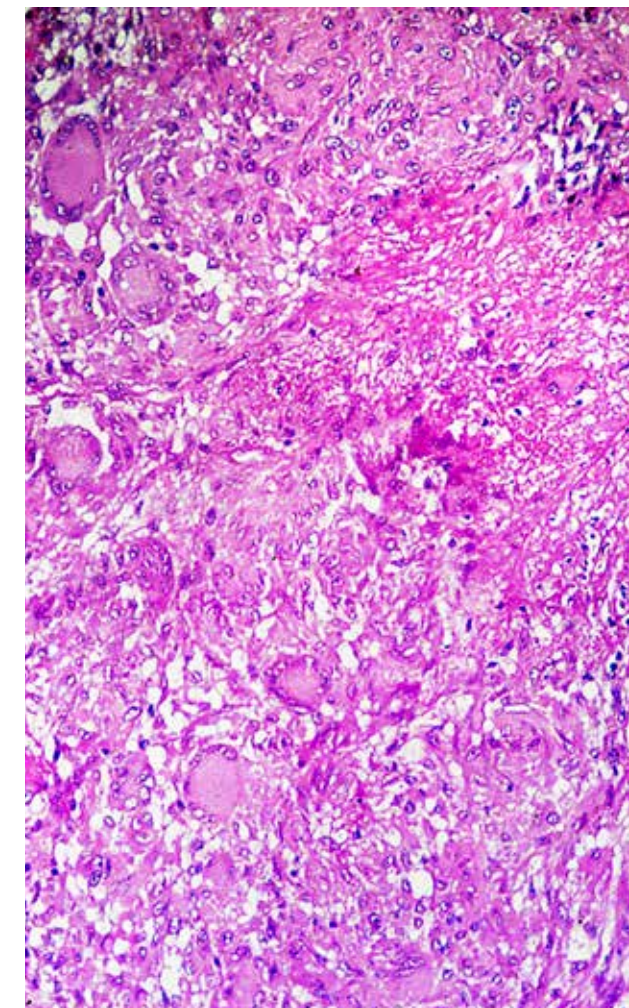
Representa una reacción inmunitaria de hipersensibilidad con exacerbación de la reacción Th<sub>1</sub>, para destruir el bacilo. No se logra este fin, sino que se lesionan gravemente los nervios y la piel<sup>1-5,12</sup>. La histopatología puede sugerir o diagnosticar la reacción de tipo 1 por la presencia de granulomas epitelioides con edema, que tocan y lesionan la epidermis, y son ricos en células gigantes de Langhans y en linfocitos (figuras 6.17 y 6.18)<sup>14,24-26</sup>. Pueden verse focos de necrosis fibrinoide. Los nervios están edematosos, desflecados y penetrados por los granulomas (figura 6.18). Es excepcional encontrar bacilos o formas granulosas.



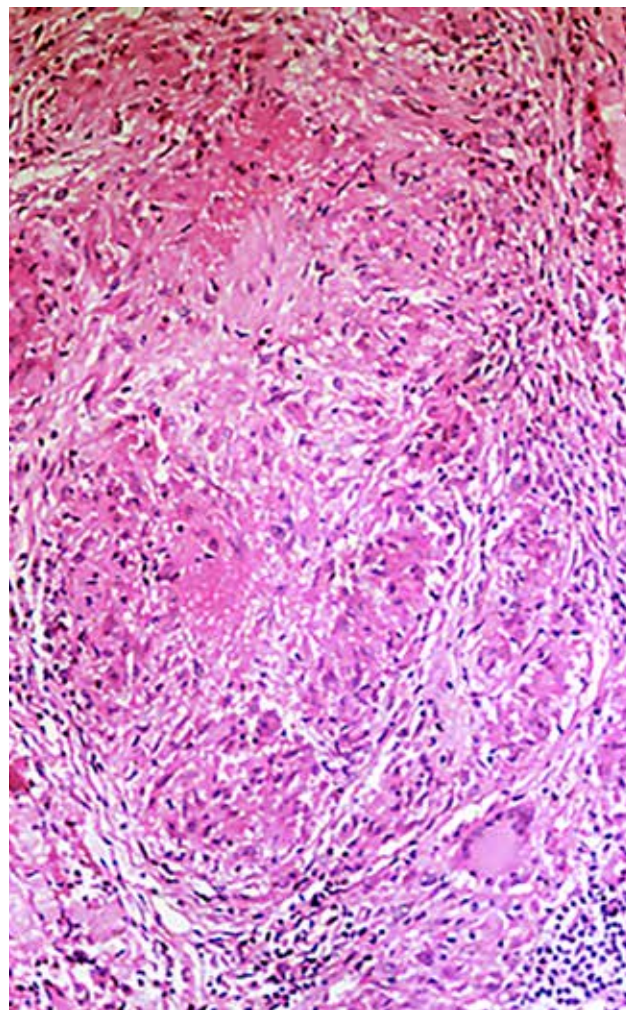
**Figura 6.17B:** Granuloma profundo, edematoso, rico en linfocitos y células gigantes. La estructura redondeada es un nervio ampliamente destruido por la inflamación. Hematoxilina y eosina, 20X.



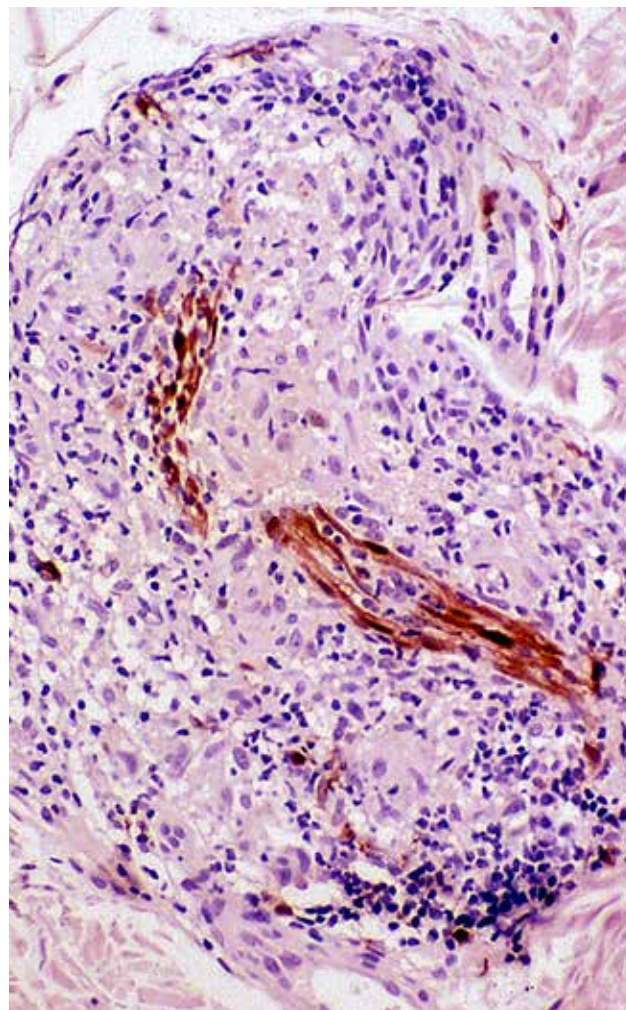
**Figura 6.18A:** Epidermis paraqueratósica y dermis superficial con granulomas epitelioides con células gigantes y linfocitos, que tocan la capa basal. Hay edema central con esbozo de necrosis. Hematoxilina y eosina, 16X.



**Figura 6.18B:** Granuloma rico en células gigantes, con amplia necrosis fibrinoide (arriba, derecha). Hematoxilina y eosina, 16X.

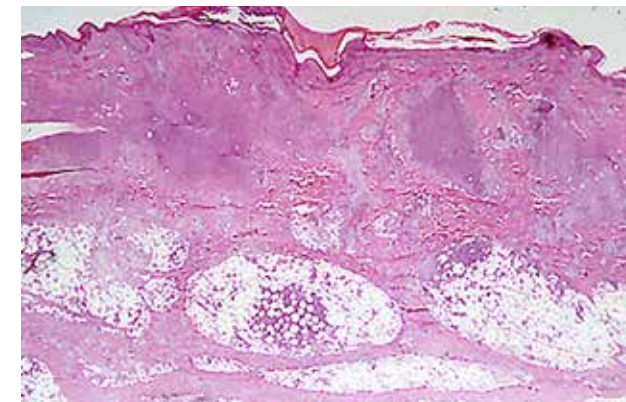


**Figura 6.18C:** Granuloma con amplia necrosis fibrinoide central. Hematoxilina y eosina, 16X.

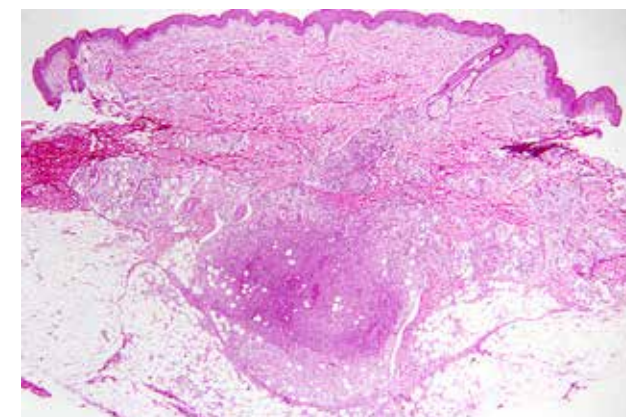


**Figura 6.18D:** La inmunohistoquímica para S100 muestra pocas fibras marrones, remanentes de un nervio en destrucción, 25X.

**Figuras 6.19, 6.20, 6.21, 6.22 y 6.23 - Eritema nudoso leproso**



**Figura 6.19A:** Imagen panorámica. Los nódulos dérmicos son abscesos. Se aprecia también el compromiso hipodérmico lobulillar. Hematoxilina y eosina, 2,5X.

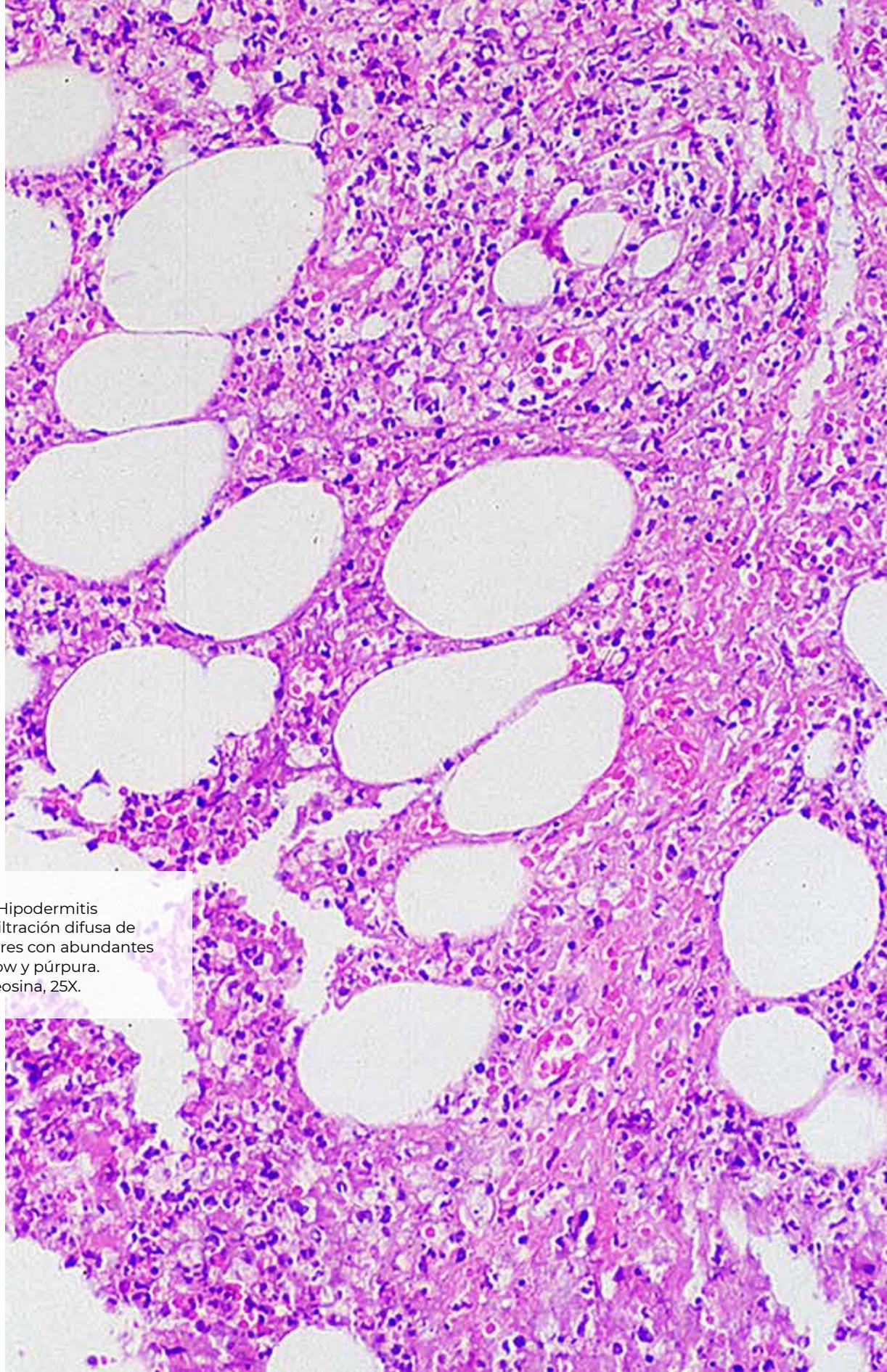


**Figura 6.19B:** Imagen panorámica. La epidermis y la dermis no muestran cambios llamativos. La inflamación profunda, que penetra a la hipodermis lobulillar, es notoria. Hematoxilina y eosina, 1X.

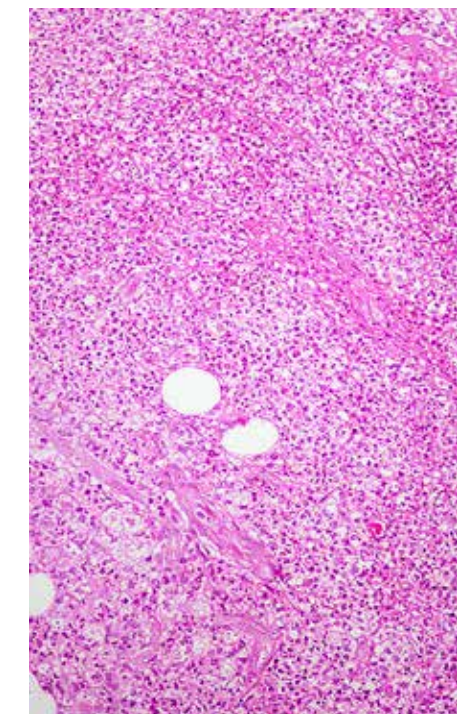
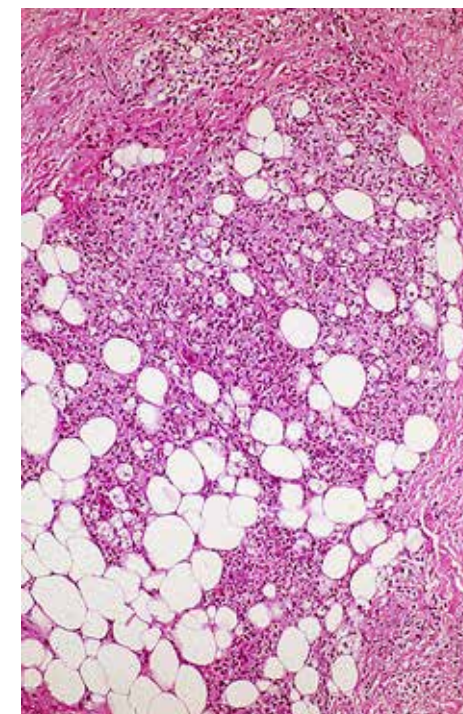
**Reacción de tipo 2 o eritema nudoso leproso**

Es una complicación grave, frecuente e importante de las lepras multibacilares. Ocurre en 30 a 50 % de los pacientes con lepra multibacilar<sup>27</sup>. Representa una reacción inmunitaria del huésped, que trata de hacerla Th1, para liberarse del bacilo. Logra destruirlo, pero no revierte la enfermedad. Origina graves lesiones cutáneas (eritema nodular), neuríticas, artríticas, oculares, testiculares, renales y adenopáticas, y manifestaciones generales que llevan al paciente a consultar<sup>27-33</sup>. Con frecuencia es una urgencia médica.

Las lesiones más comunes y accesibles son los nódulos cutáneos, que afectan la dermis y la hipodermis (figura 6.19). Son reacciones agudas, ricas en polimorfonucleares, que se pueden diagnosticar de manera específica<sup>1-5</sup>. Es esencial que la biopsia sea amplia, profunda, de una lesión reciente, tomada con bisturí y no con sacabocados, para que incluya hipodermis (figuras 6.19 y 6.20). Sobre una base de lepra con macrófagos espumosos, se ven conglomerados de polimorfonucleares que pueden formar abscesos. La paniculitis es lobulillar y del tabique, con polimorfonucleares y, en la mitad de los casos, presenta vasculitis de vénulas y venas de pequeño y mediano calibre (figura 6.21). Los nervios son edematosos, permeados por polimorfonucleares (figura 6.22). La coloración de Fite-Faraco revela formas granulosas, que pueden ser muy abundantes (figura 6.23).

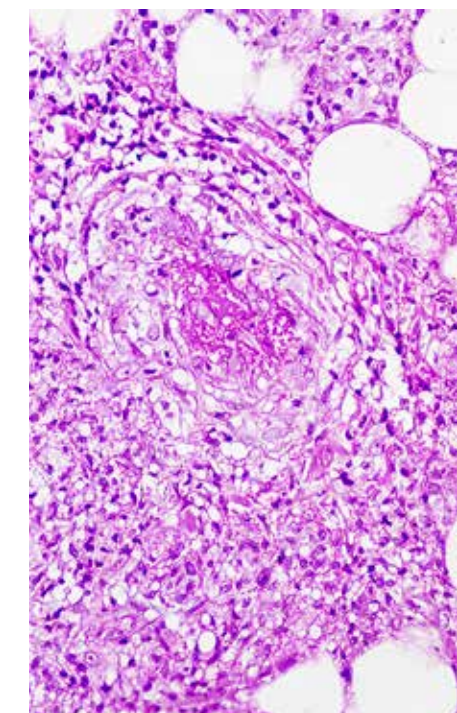
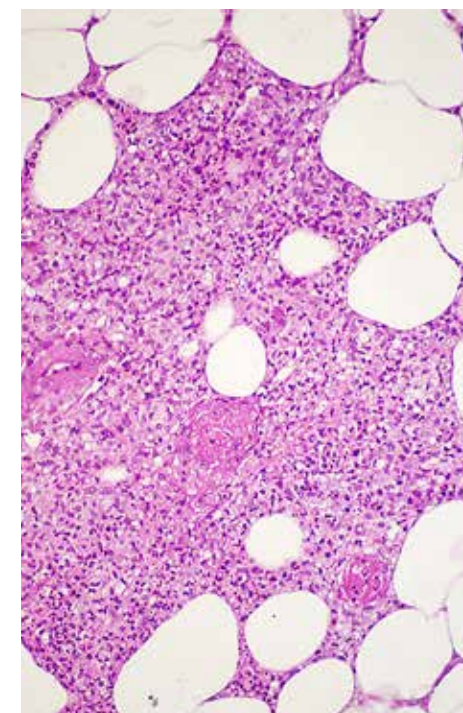


**Figura 6.19C:** Hipodermis lobulillar con infiltración difusa de polimorfonucleares con abundantes células de Virchow y púrpura. Hematoxilina y eosina, 25X.



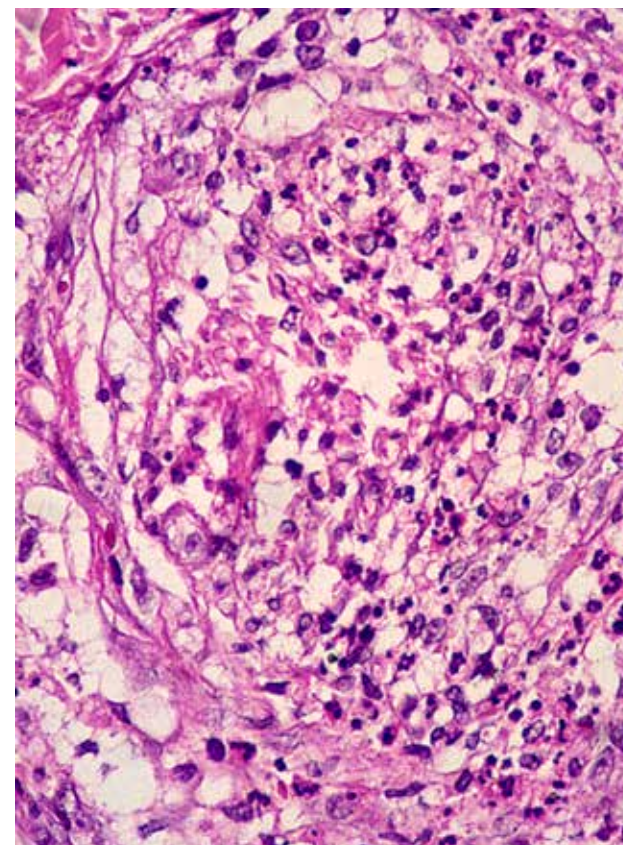
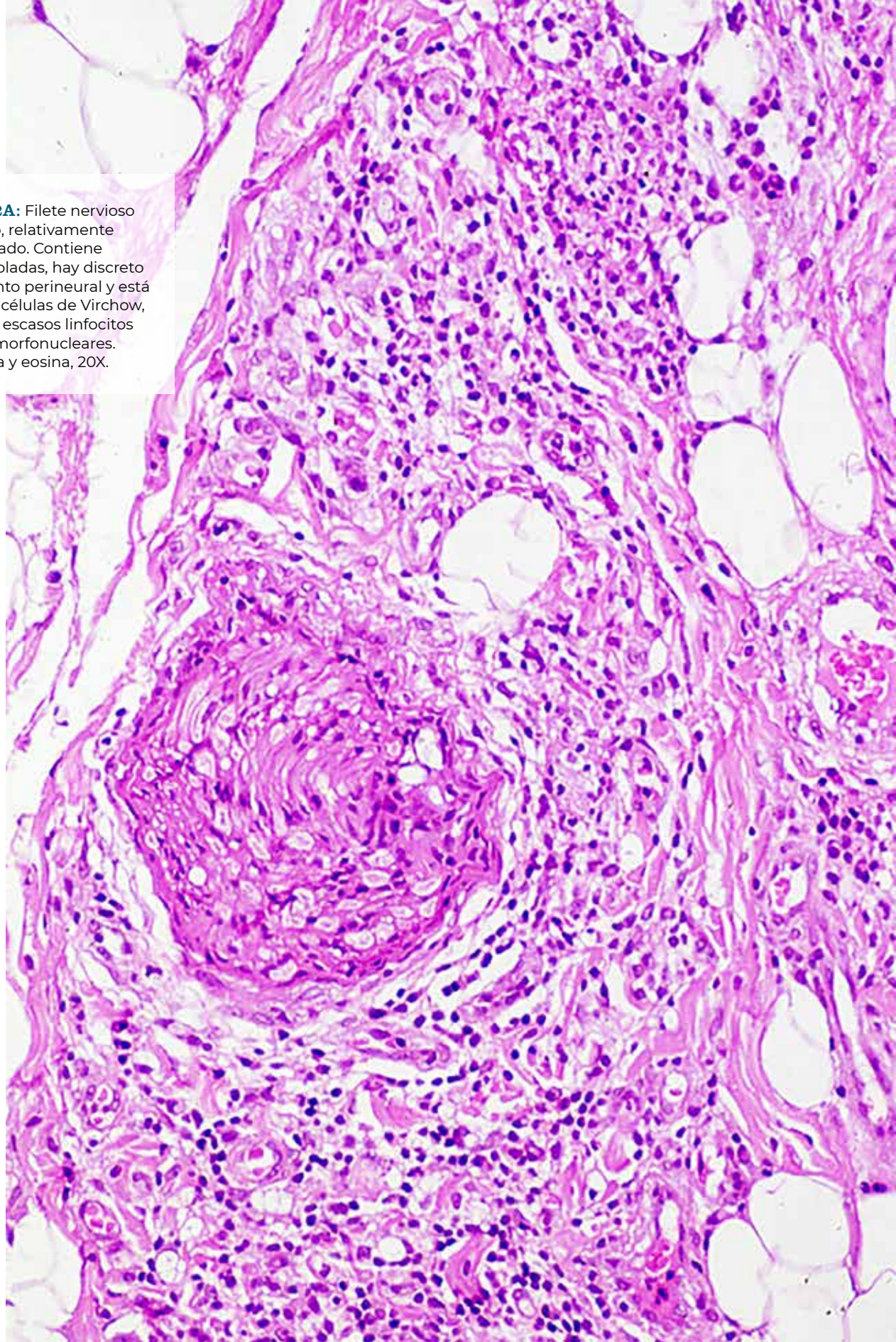
**Figura 6.20A:** Hipodermis lobulillar con polimorfonucleares y células de Virchow. Hematoxilina y eosina, 16X.

**Figura 6.20B:** Hipodermis reemplazada por masas de polimorfonucleares con macrófagos vacuolados y zonas eritematosas de material fibrinoide. Hematoxilina y eosina, 16X.

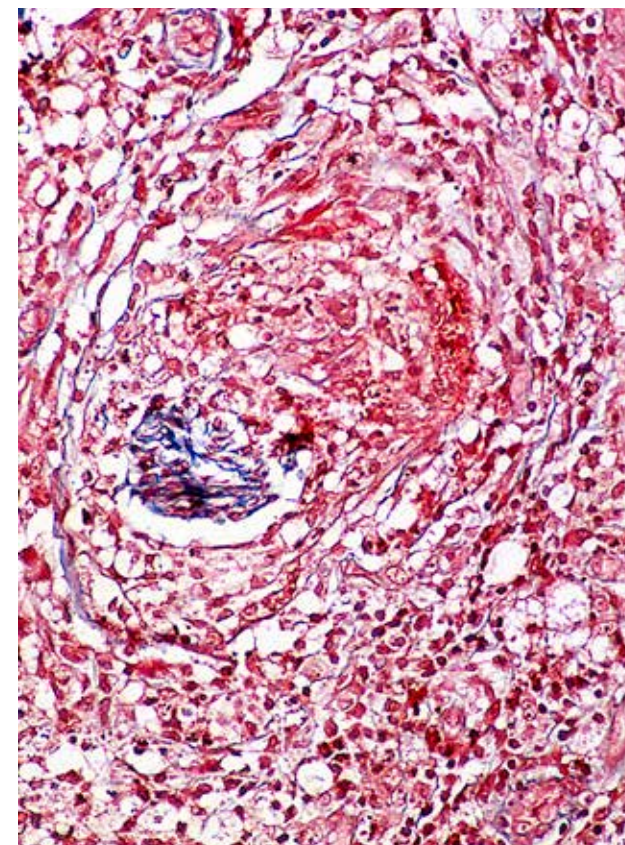


**Figuras 6.21A y B:** Lobulillos hipodérmicos con células de Virchow y polimorfonucleares. Tres vénulas presentan necrosis fibrinoide de su pared en A y una está con trombosis en B. Hematoxilina y eosina, A. 20X. B. 32X.

**Figura 6.22A:** Filete nervioso hipodérmico, relativamente bien preservado. Contiene células vacuoladas, hay discreto engrosamiento perineural y está rodeado por células de Virchow, plasmocitos, escasos linfocitos y pocos polimorfonucleares. Hematoxilina y eosina, 20X.

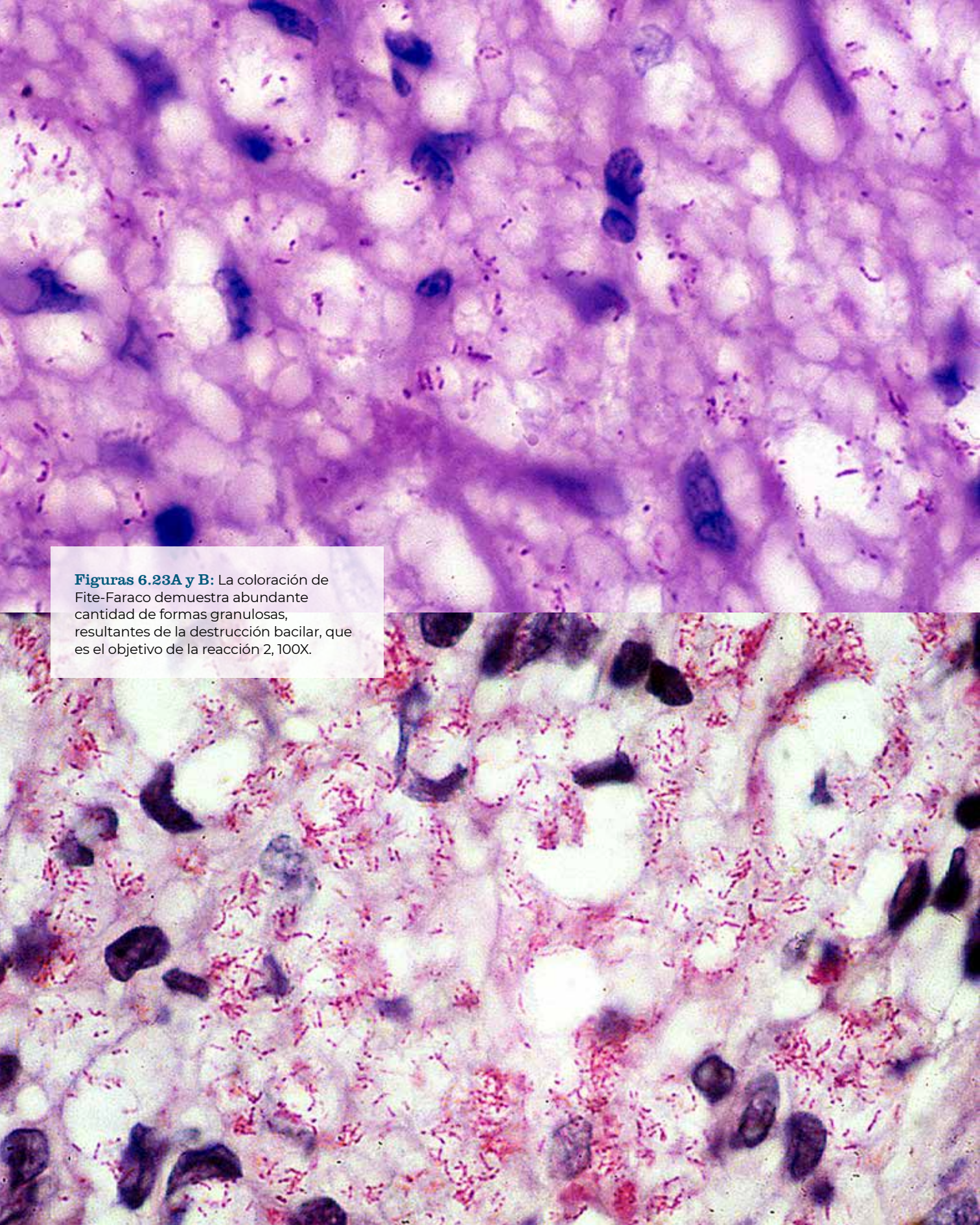


**Figura 6.22B:** Nervio hipodérmico desfleado, invadido por polimorfonucleares y macrófagos vacuolados. El perinervio es grueso y está rodeado por células de Virchow y polimorfonucleares. Hematoxilina y eosina, 40X.



**Figura 6.22C:** La coloración tricrómica de Masson muestra los escasos remanentes neurales de color azul y el infiltrado inflamatorio de rojo, 25X.





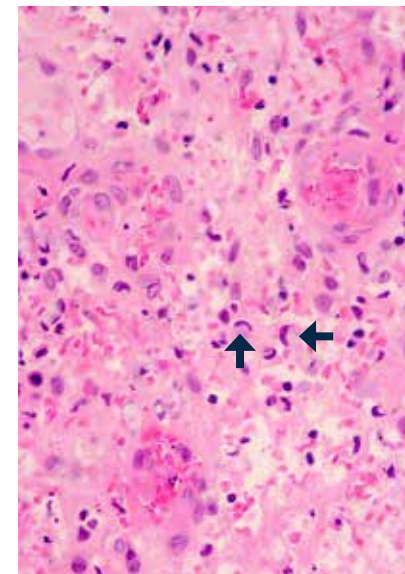
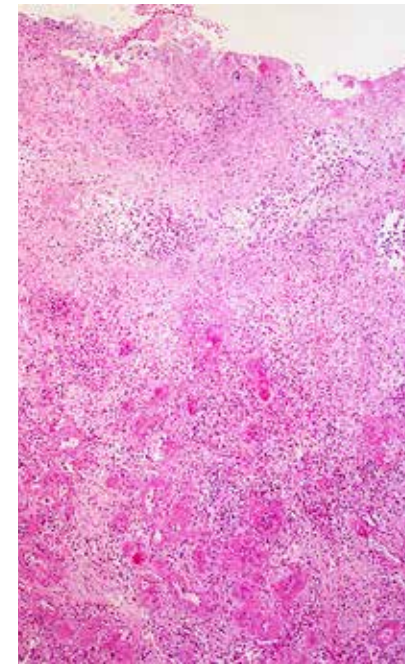
**Figuras 6.23A y B:** La coloración de Fite-Faraco demuestra abundante cantidad de formas granulosas, resultantes de la destrucción bacilar, que es el objetivo de la reacción 2, 100X.

**Figuras 6.24 y 25 - Fenómeno de Lucio**

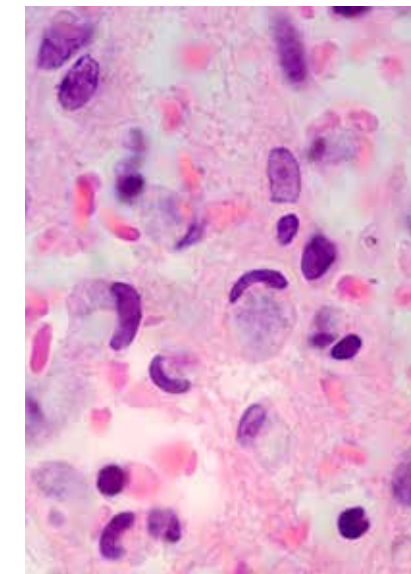
**Fenómeno de Lucio**

Es una vasculitis neutrofílica y leucocitoclásica grave, generalizada, cutánea y visceral, de vénulas y arteriolas, ulcerada y necrosante, con frecuencia letal<sup>34-38</sup>. Se presenta en la lepra de Lucio o difusa, infiltrante, sin nódulos ni lepromas, muy rica en bacilos, producida por una variante bacilar de *Mycobacterium leprae*, denominada *M. lepromatosis*<sup>36,37</sup>.

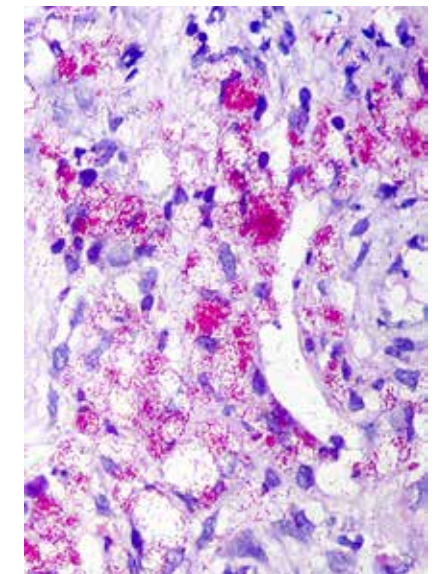
Es frecuente en México y de menor prevalencia en el resto del mundo<sup>34</sup>. En nuestro país se han diagnosticado, al menos, unos 100 casos<sup>1,2</sup>. La lepra de Lucio se diagnostica al microscopio como lepra lepromatosa. En cambio, el fenómeno de Lucio tiene una imagen típica con vasculitis, macrófagos ricos en bacilos y abundancia de estos en el endotelio vascular (*figuras 6.24 y 6.25*)<sup>34-38</sup>.



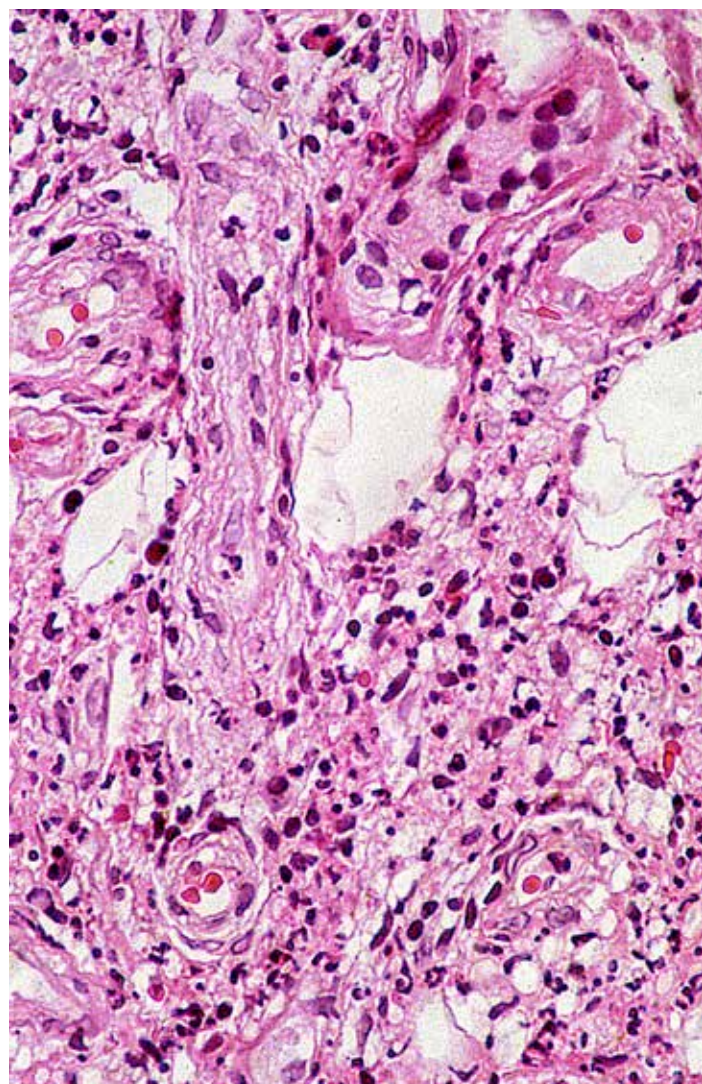
**Figuras 6.24A y B:** . Úlcera cutánea en cuya dermis se ven vasos pequeños con necrosis fibrinoide de su pared, con trombosis, rodeados por púrpura y polimorfonucleares. Hematoxilina y eosina, A. 6,3X, B. 40X.



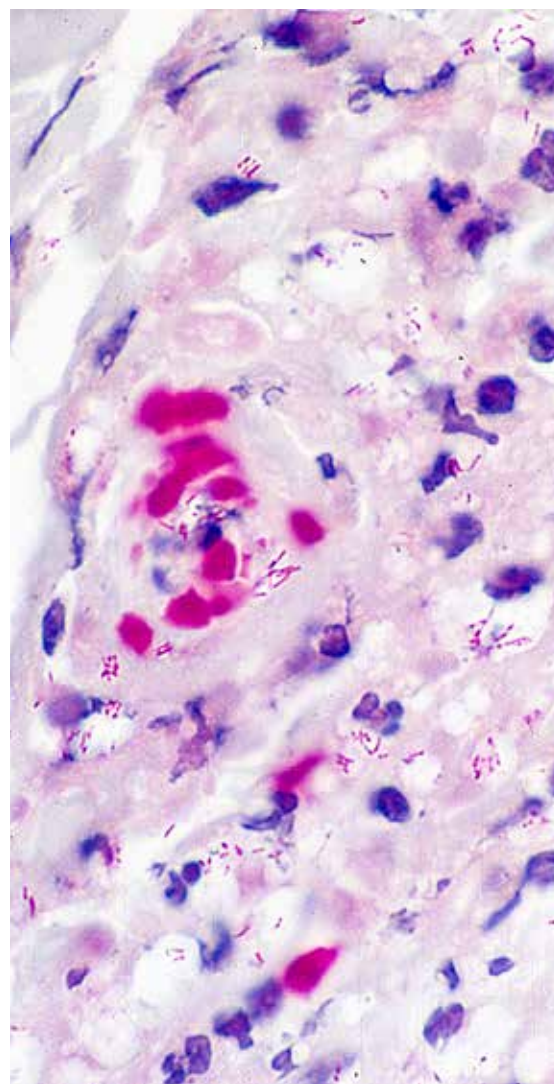
**Figura 6.24C:** Se observan algunos macrófagos de citoplasma prominente, basófilo y núcleo periférico. Hematoxilina y eosina, 100X.



**Figura 6.24D:** Estos últimos están llenos de bacilos y son una clave diagnóstica del fenómeno. Hay bacilos abundantes en el endotelio de la vénula presente. Coloración de Fite-Faraco, 40X.



**Figura 6.25A:** Infiltrado dérmico de macrófagos vacuolados y polimorfonucleares, que rodean vasos de pared gruesa y luz estrecha. Hematoxilina y eosina, 40X.



**Figura 6.25B:** La coloración de Fite-Faraco revela bacilos y globos, varios de ellos en el endotelio vascular., 100X.

### Lepra neural primaria

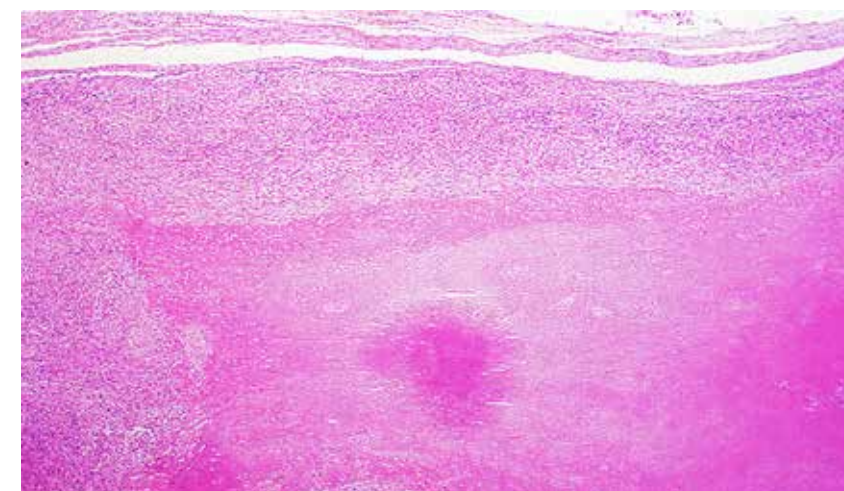
En esta variedad, el bacilo de Hansen y su reacción inmunitaria se circunscriben a los troncos y filetes nerviosos, sin producir lesiones cutáneas<sup>39,40</sup>. Cursa con alteraciones sensitivas y motoras que permanecen sin diagnóstico durante años<sup>41,42</sup>. Hay engrosamiento neural que ocurre en los troncos nerviosos superficiales, más fríos, sujetos a roces y trauma, sobre articulaciones y túneles fibrosos<sup>43-45</sup>. Los nervios más afectados son el auricular, el cubital, que se encuentra sobre la gotera epitrocleo-olecraneana, el mediano en el túnel carpiano, el peroneo en la cabeza del peroné y el tibial posterior, por detrás del maléolo interno (figuras 6.26-6.31).

El engrosamiento neural propicia que estas lesiones sean interpretadas y tratadas como tumores (figuras 6.28-6.30)<sup>44</sup>. Pueden ulcerarse y drenar material necrótico al exterior, que se ha llamado 'absceso neural', pero no es tal porque no tiene polimorfonucleares sino necrosis de caseificación. Los troncos con lepra neural primaria presentan

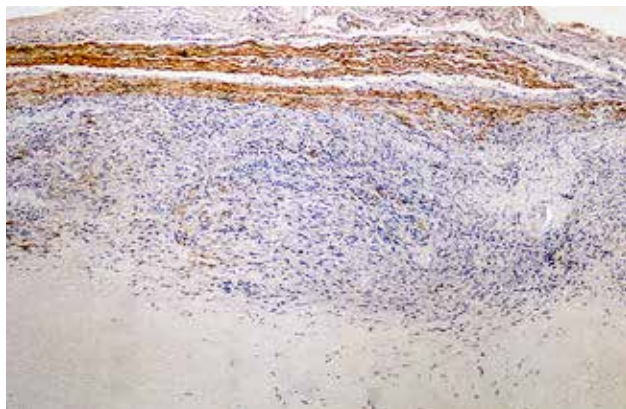
granulomas tuberculoideos con amplia necrosis de caseificación e infiltrado linfocitario con plasmocitos (figuras 6.26-6.31). Estos son una reacción a la liberación de antígenos por la destrucción neural; esta puede ser tan notoria, que no se reconocen los remanentes neurales y las biopsias se diagnostican como sarcoidosis o tuberculosis, entidades que no afectan los nervios periféricos (figuras 6.26-6.31).

La coloración de Fite-Faraco es usualmente negativa, pero hay pocos casos positivos, ricos en bacilos (figura 6.31D). Con los años, la enfermedad puede extenderse a la piel y ser accesible al diagnóstico histológico al demostrarse la lesión neural de una zona anestésica cutánea<sup>2,46</sup>. La biopsia neural se hace con consentimiento informado del paciente y con estudio previo de electromiografía que demuestre que el nervio seleccionado para la biopsia tiene alteración de la conducción. Las técnicas de electromiografía ayudan mucho en su diagnóstico<sup>47-49</sup>.

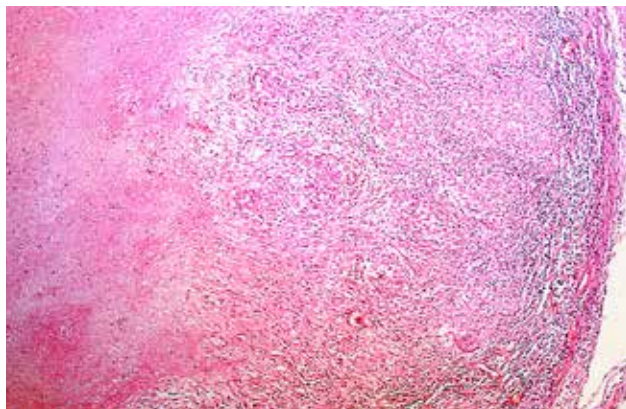
#### Figuras 6.26, 6.27, 6.28, 6.29, 6.30 y 6.31 - Lepra neural pura



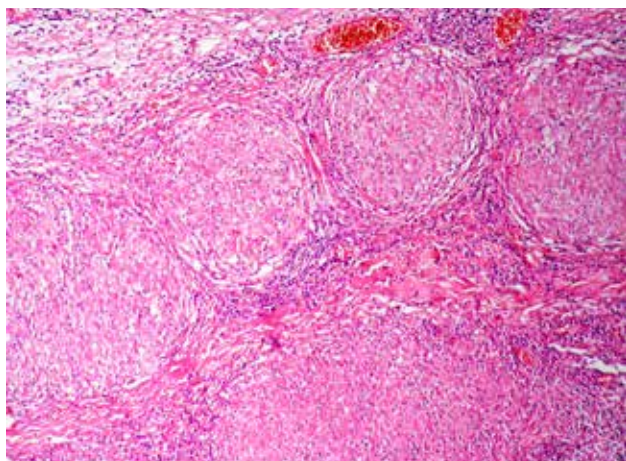
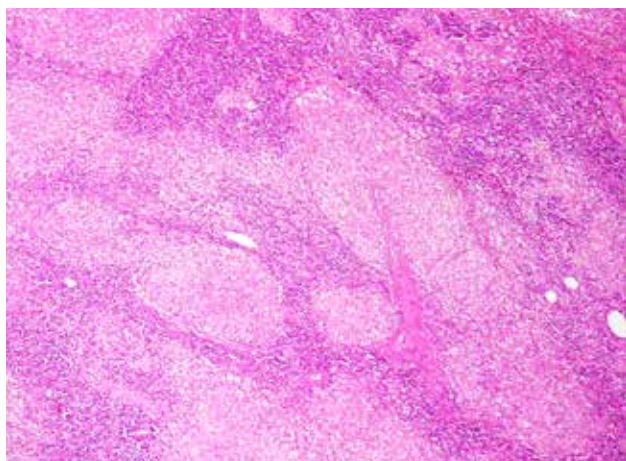
**Figura 6.26A:** Nervio cubital ampliamente reemplazado por granuloma tuberculoide. Hay necrosis de caseificación masiva eosinófila y la periferia es granulomatosa. Hematoxilina y eosina, 4X.



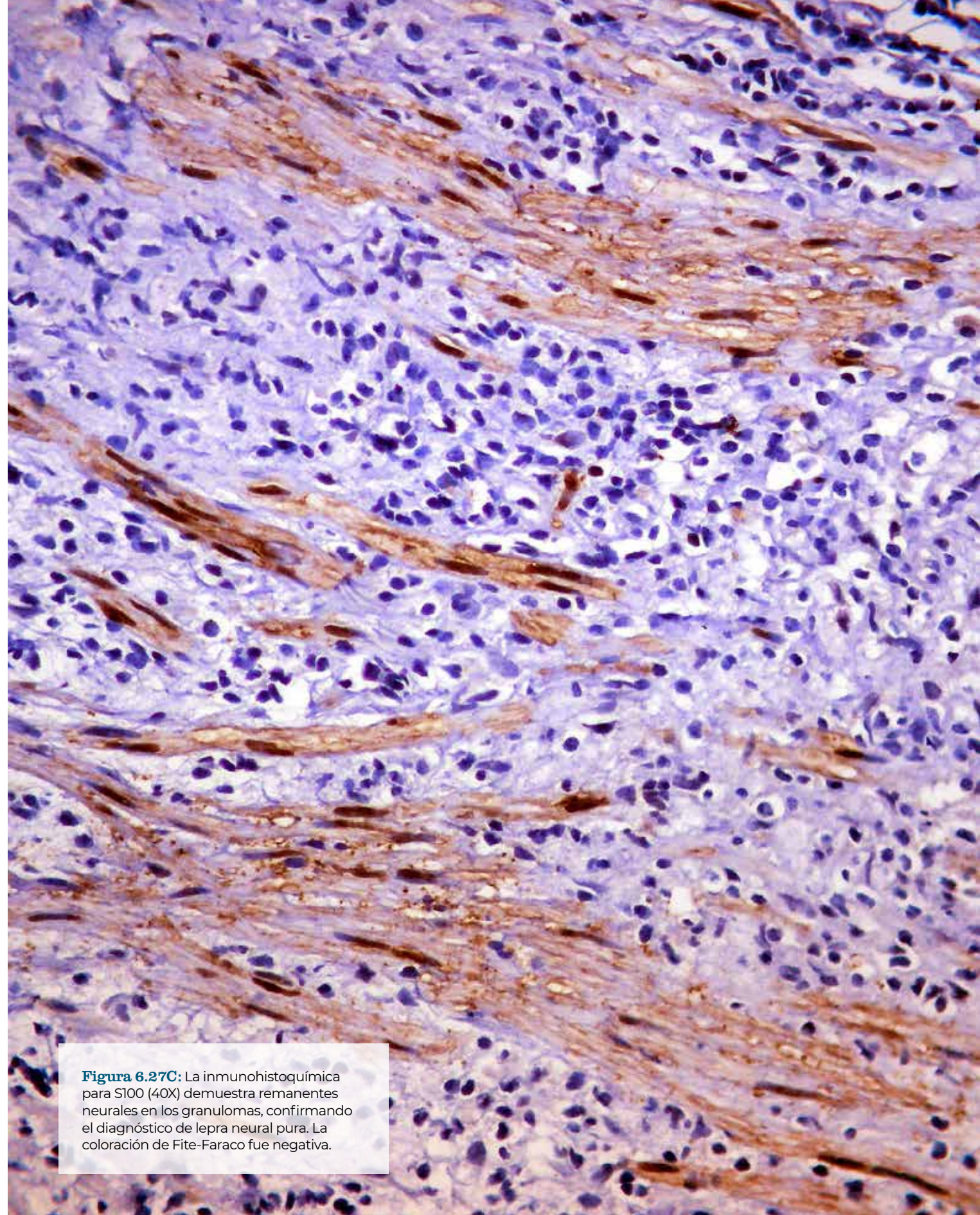
**Figura 6.26B:** Los filamentos superficiales, periféricos a la necrosis y a la inflamación, son remanentes neurales que se tiñen de marrón con la inmunohistoquímica para S100, 10X.



**Figura 6.26C:** Muestra la necrosis de caseificación a la izquierda y los granulomas tuberculoides periféricos, a la derecha. Hematoxilina y eosina, 16X.



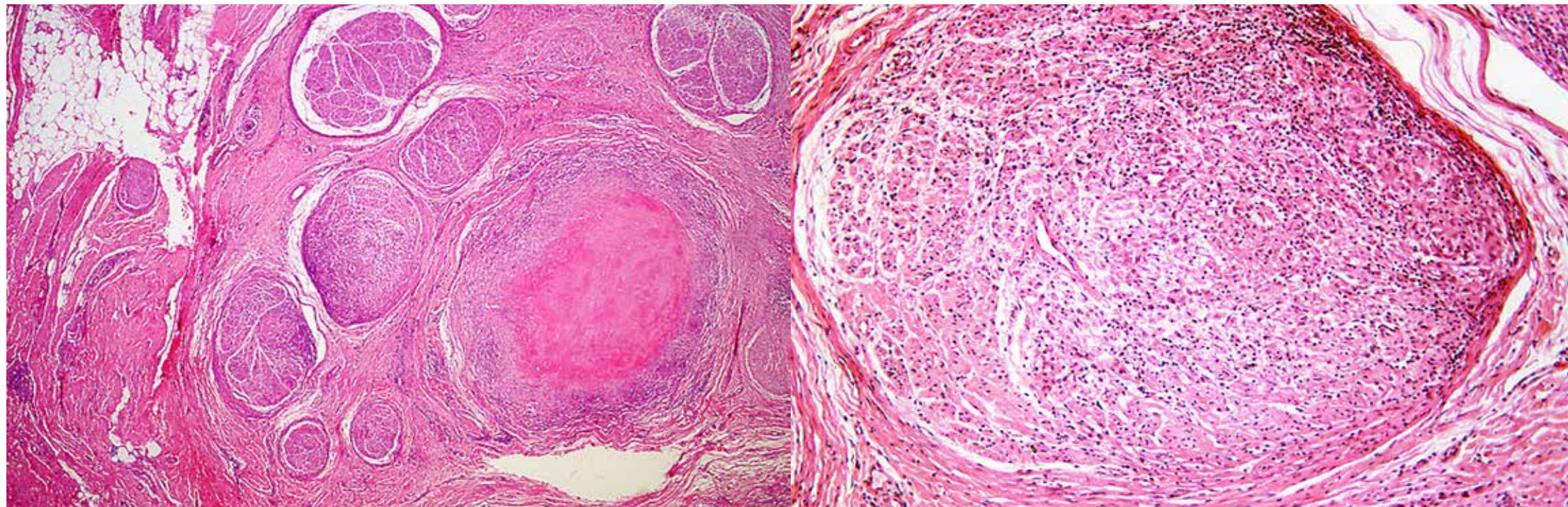
**Figuras 6.27A y B:** Nervio cubital. Inflamación granulomatosa epitelioides masiva con abundantes linfocitos. La imagen se interpretó como sarcoidosis. Hematoxilina y eosina, A, 10X, B, 16X.



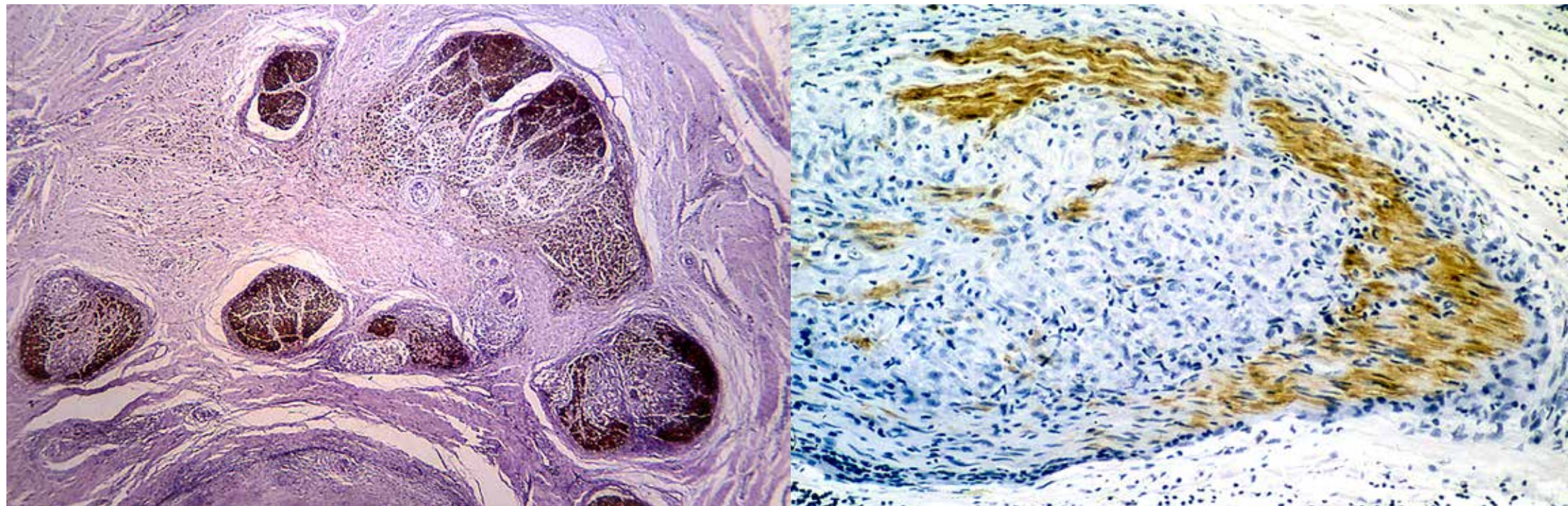
**Figura 6.27C:** La inmunohistoquímica para S100 (40X) demuestra remanentes neurales en los granulomas, confirmando el diagnóstico de lepra neural pura. La coloración de Fite-Faraco fue negativa.

**Nervio mediano extirpado con el diagnóstico de tumor neural**

**Figura 6.28A:** Se ven varios haces nerviosos, algunos bien preservados y otros con inflamación granulomatosa epitelioide endoneural. La estructura redondeada, prominente, a la derecha, es un granuloma tuberculoide, con amplia necrosis de caseificación, en la que no se detectan remanentes neurales. Hematoxilina y eosina, 6,3X.



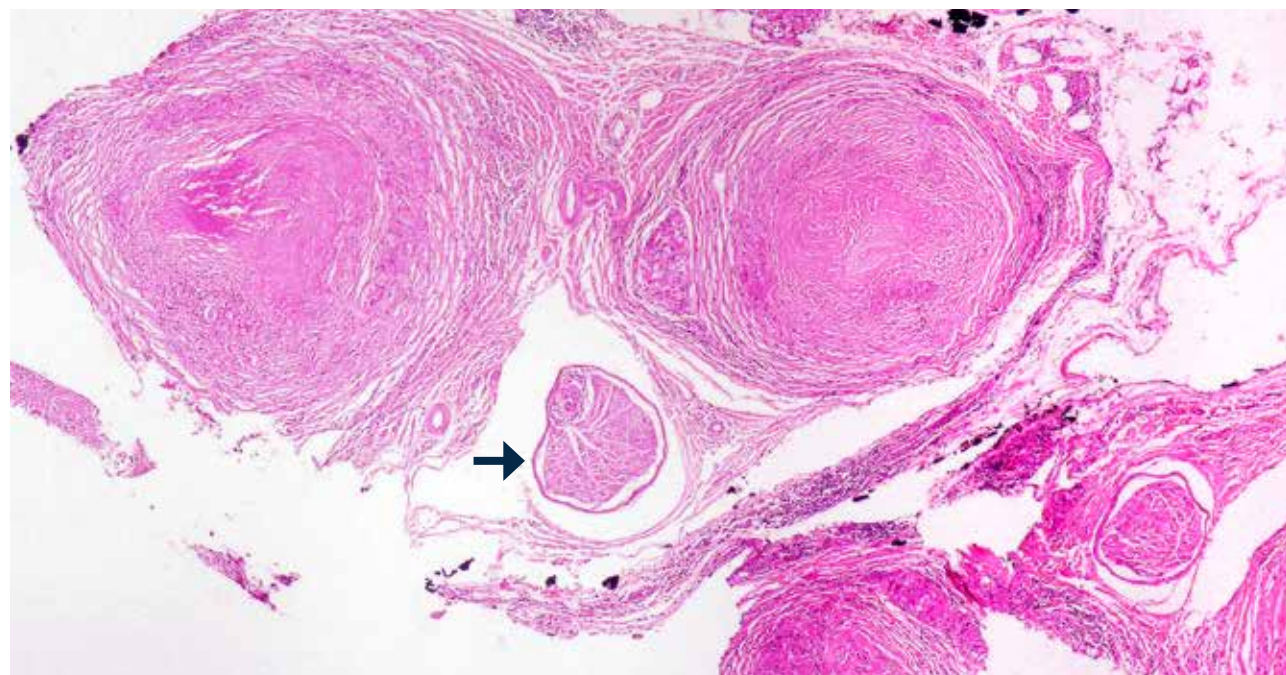
**Figura 6.28B:** La inmunohistoquímica para S100 tiñe de marrón los filetes nerviosos conservados. Los granulomas intraneurales no se tiñen, 16X.

**Nervio mediano**

**Figura 6.29A:** Este haz nervioso está ampliamente reemplazado por granuloma epitelioide. Hematoxilina y eosina, 16X.

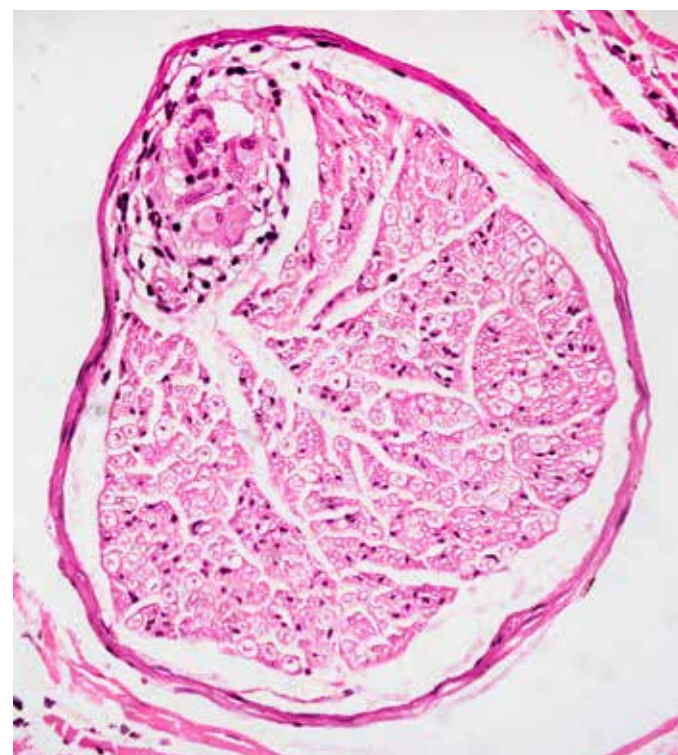
**Figura 6.28B:** La inmunohistoquímica para S100 muestra los remanentes neurales teñidos de marrón. El resto es la inflamación granulomatosa endoneural, 20X.

**Nervio peroneo. Biopsia de lesión con diagnóstico clínico de tumor**

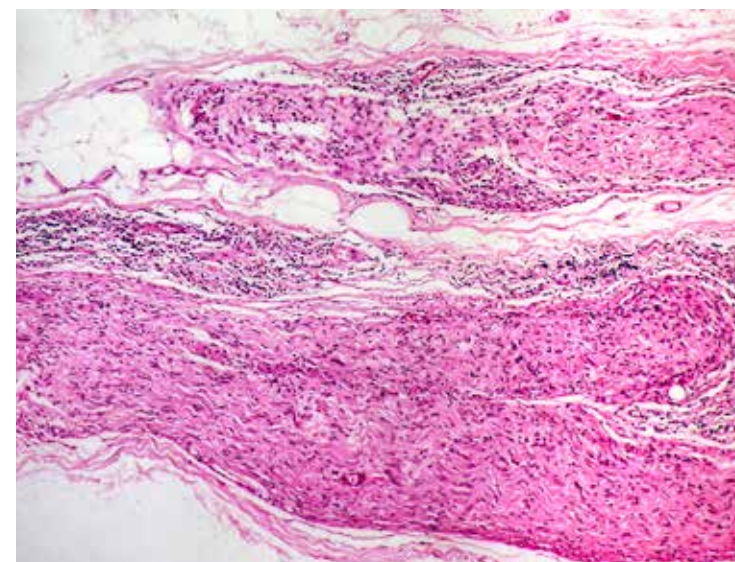


**Figura 6.30A:** Muestra dos grandes estructuras nodulares con necrosis de caseificación central, rodeadas de inflamación y de fibrosis. Hematoxilina y eosina, 10X. Flecha: Se amplía en B.

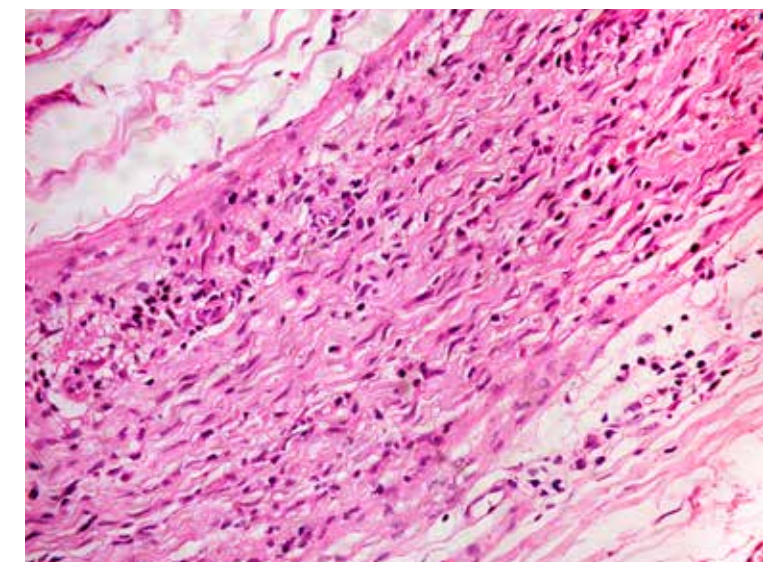
**Figura 6.30B:** Ampliación de un filete nervioso bien preservado que contiene un pequeño granuloma con células gigantes. Hematoxilina y eosina, 20X.



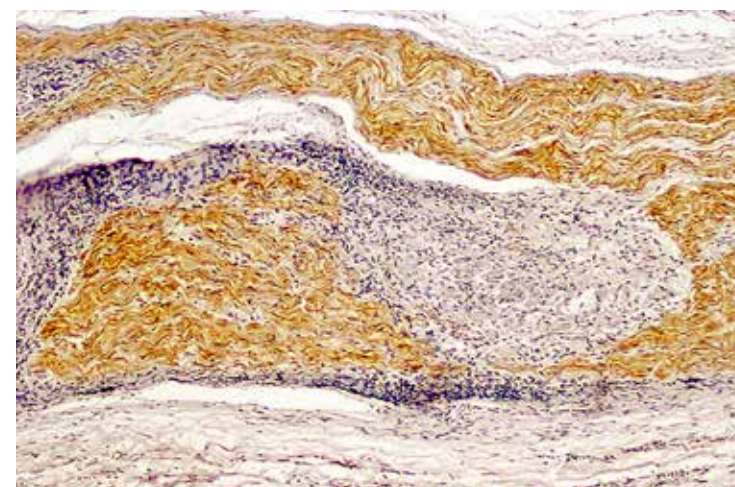
**Nervio sural**



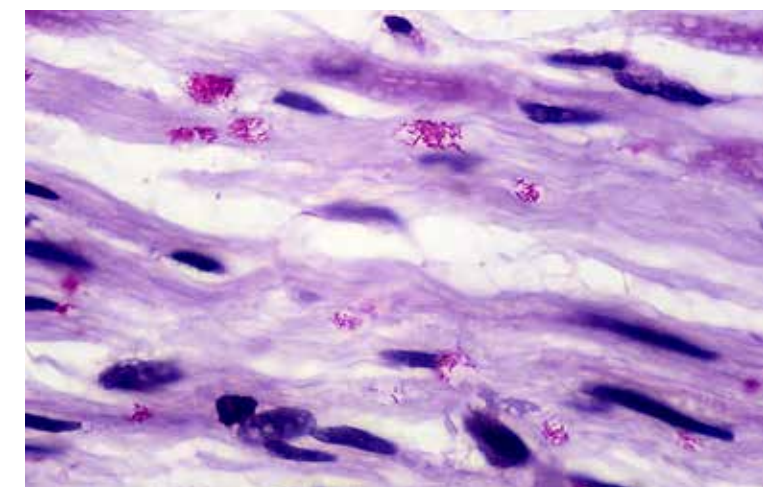
**Figura 6.31A:** Tres haces nerviosos están rodeados y permeados por importante infiltrado linfohistiocitario. Hematoxilina y eosina, A. 16X.



**Figura 6.31B:** Edema endoneural con presencia de macrófagos, linfocitos y plasmocitos endoneurales. Hematoxilina y eosina, 40X.



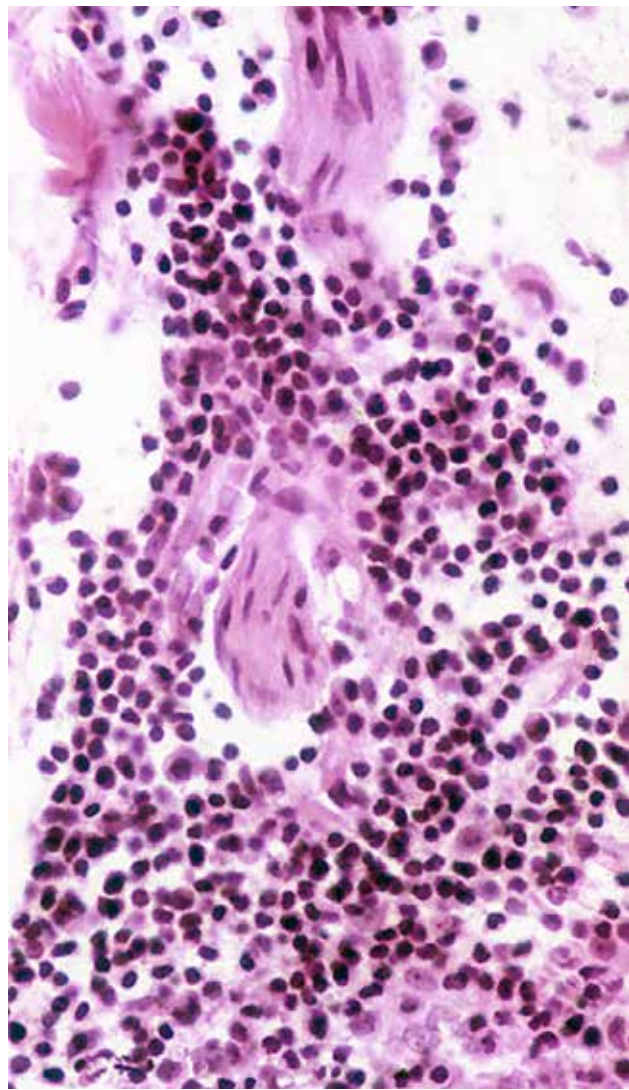
**Figura 6.31C:** La inmunohistoquímica para S100 demuestra fibras nerviosas bien preservadas, teñidas de marrón. El área negativa es el granuloma intraneural, 32X.



**Figura 6.31D:** Con la coloración de Fite-Faraco, se ven abundantes bacilos y globias en las células de Schwann, en un sitio neural sin inflamación, 100X.

## Diagnóstico diferencial

Varias lesiones inflamatorias cutáneas pueden rodear los nervios, simplemente por su vecindad con el proceso inflamatorio, pero no los lesionan ni los destruyen así algunas células inflamatorias logren penetrar el endonervio<sup>50,51</sup>.



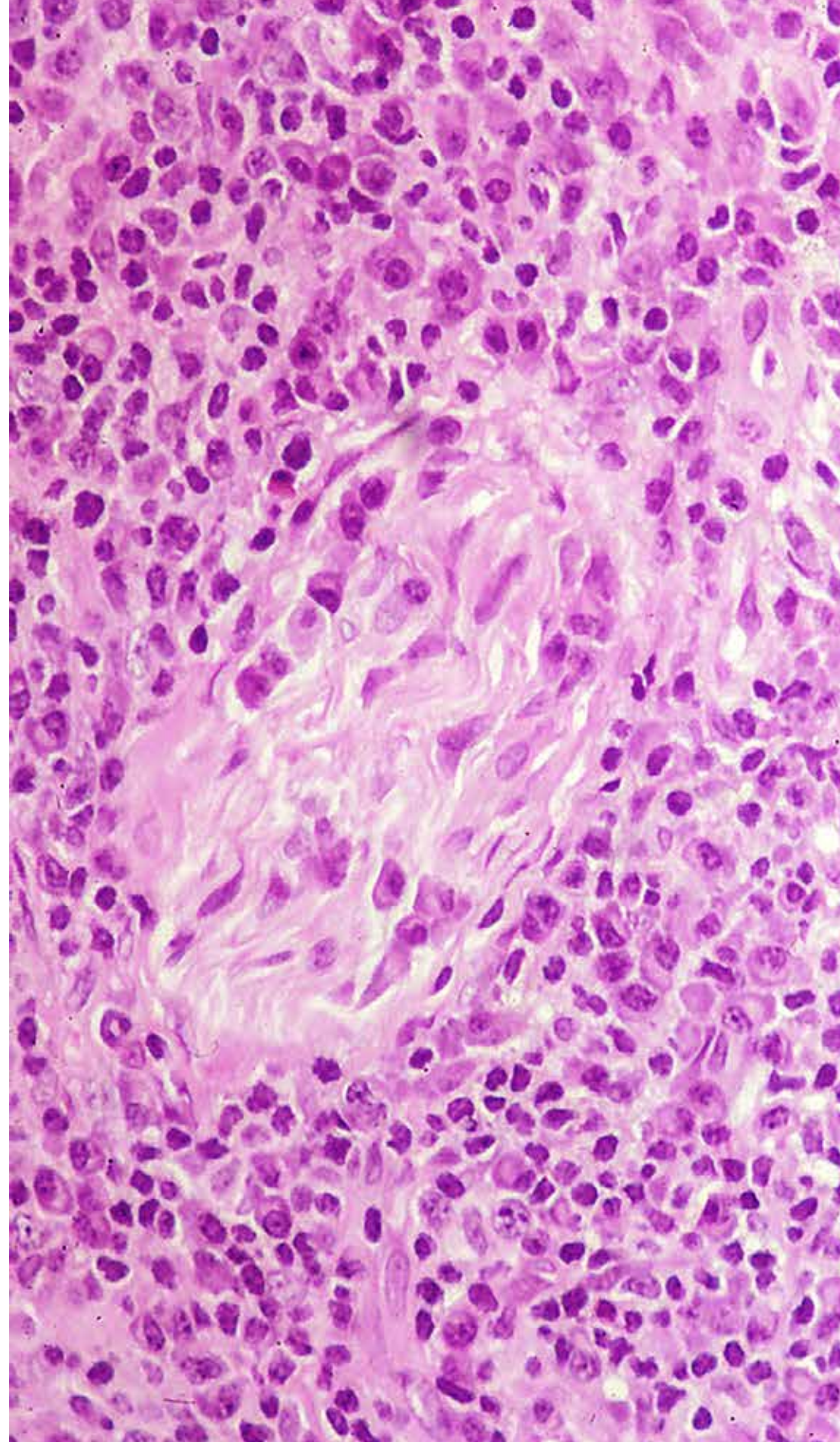
**Figura 6.32A:** Linfocitos perineurales en una infiltración linfoide cutánea. Hematoxilina y eosina, 40X.

Histológicamente, el diagnóstico diferencial más difícil de la lepra es con las inflamaciones granulomatosas epitelioides y tuberculoideas<sup>52-54</sup>. Cuando hay macrófagos vacuolados, la coloración de Fite-Faraco aclara cualquier duda<sup>55</sup>. La inflamación granulomatosa epitelioides de la lepra lesiona, disocia y destruye el nervio, lo cual no hacen otras inflamaciones granulomatosas.

La inmunohistoquímica con S100 o con BCG es útil para establecer el daño neural o para demostrar antígenos bacilares<sup>9,10,56</sup>.

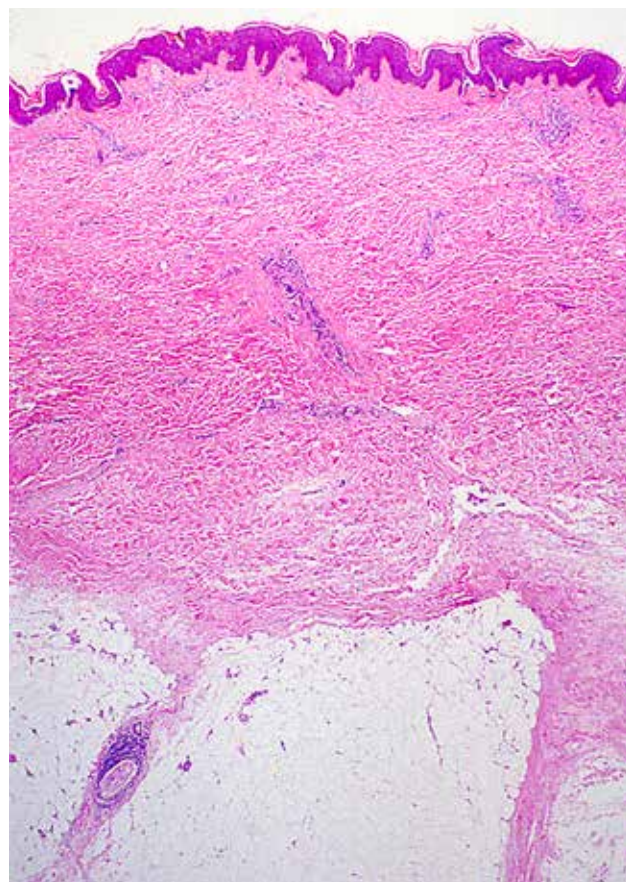
Un nervio sano en el centro de un granuloma es un serio indicio de que la lesión no es de lepra. La sarcoidosis es una enfermedad que se presta para esta confusión<sup>52-54</sup>. La afección neural sarcoidea es excepcional. La micosis fungoides granulomatosa puede presentar granulomas perineurales e intraneurales muy sugestivos de lepra tuberculoidea, pero la destrucción neural no es notoria y la correlación clínico-patológica aclara cualquier duda<sup>57,58</sup>. Las lesiones cutáneas por micobacterias atípicas pueden contener abundantes bacilos<sup>59-61</sup>, semejantes a globias, pero los bacilos no penetran los nervios<sup>59</sup>.

Las principales enfermedades en las que hemos visto confusión diagnóstica histopatológica con la lepra, son la morfea, el granuloma anular, la sarcoidosis, la micosis fungoides granulomatosa y las micobacteriosis atípicas, especialmente las ricas en bacilos<sup>50-52,57-59</sup>. Las **figuras 6.32-6.40** ilustran algunos de estos aspectos. La correlación clínico-patológica ayuda a aclarar muchas dudas y controversias.

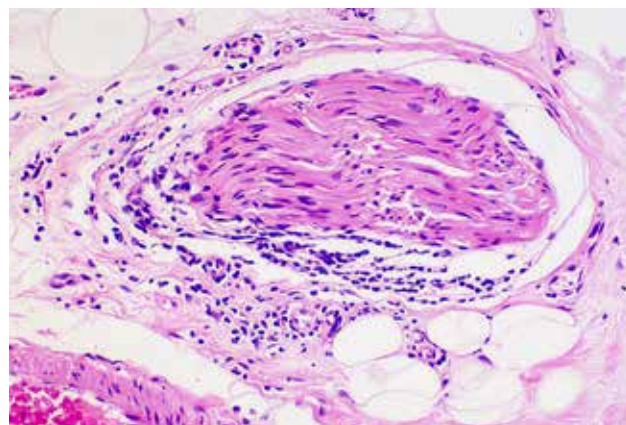
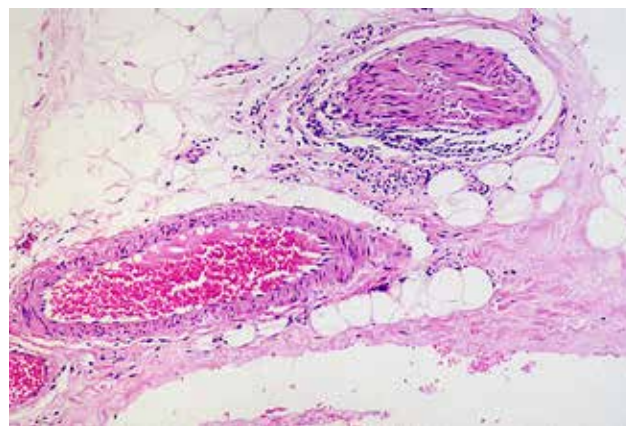


**Figura 6.32B:** Nervio rodeado de infiltrado linfoplasmocitario y permeado por pocos plasmocitos en una leishmaniasis cutánea. Hematoxilina y eosina, 40X.

Figuras 6.33 - Morfea

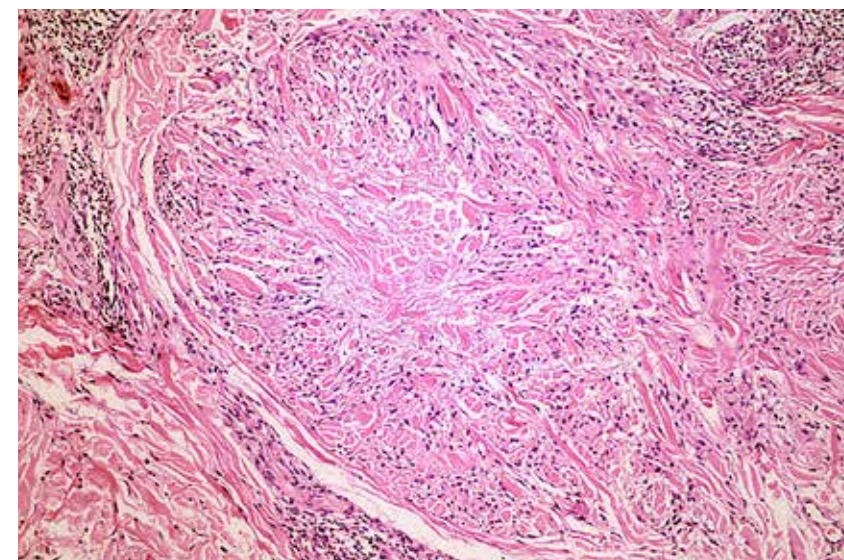
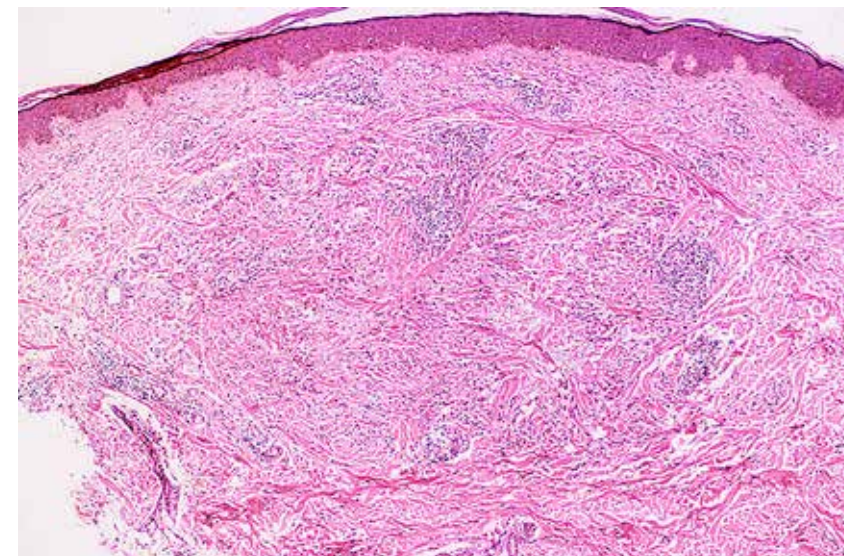


**Figura 6.33A:** Dermis densa, gruesa y esclerosa con infiltrados linfocitarios perivasculares. Un conglomerado de linfocitos rodea un nervio hipodérmico. Hematoxilina y eosina, 2,5X.



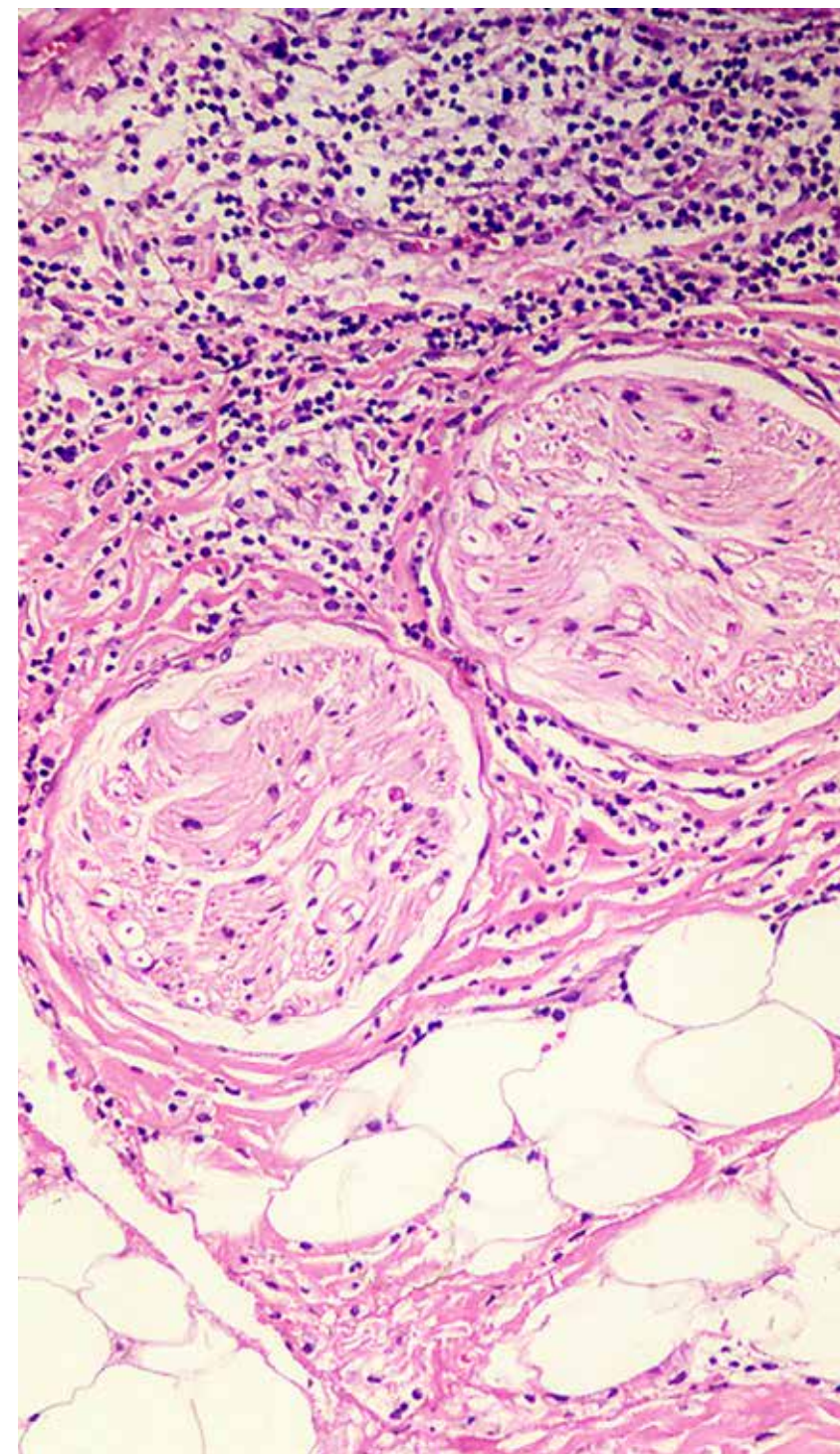
**Figuras 6.33B y C:** El infiltrado linfocitario perineural en un tabique interlobulillar hipodérmico, penetra al perinervio pero no se aprecia lesión endoneural. Hematoxilina y eosina, B.12,5X, C. 25X.

Figuras 6.34 - Granuloma anular



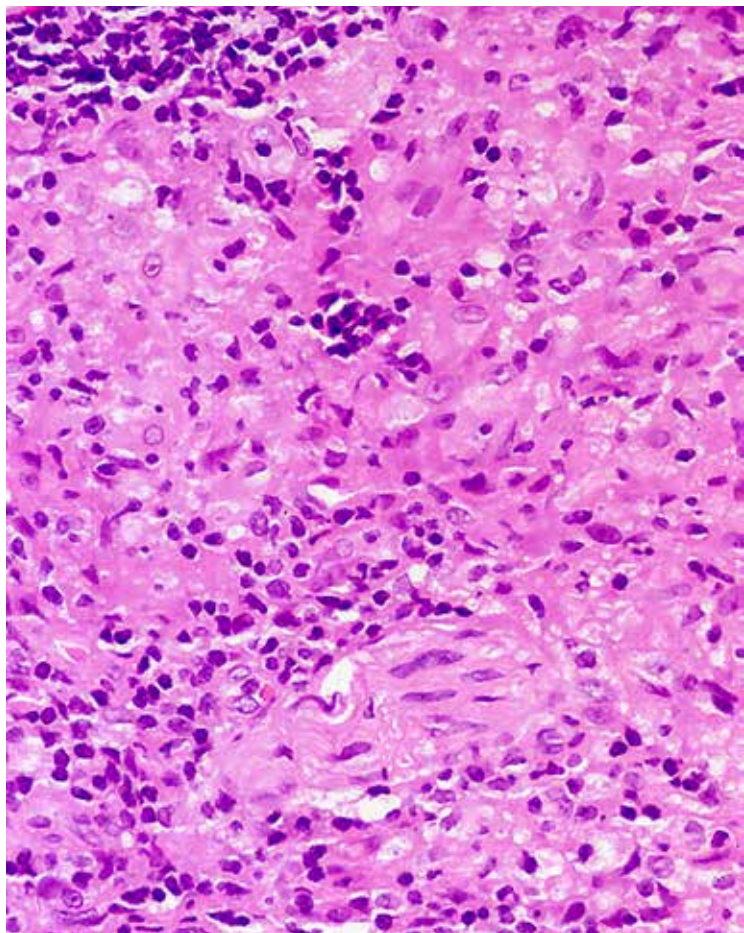
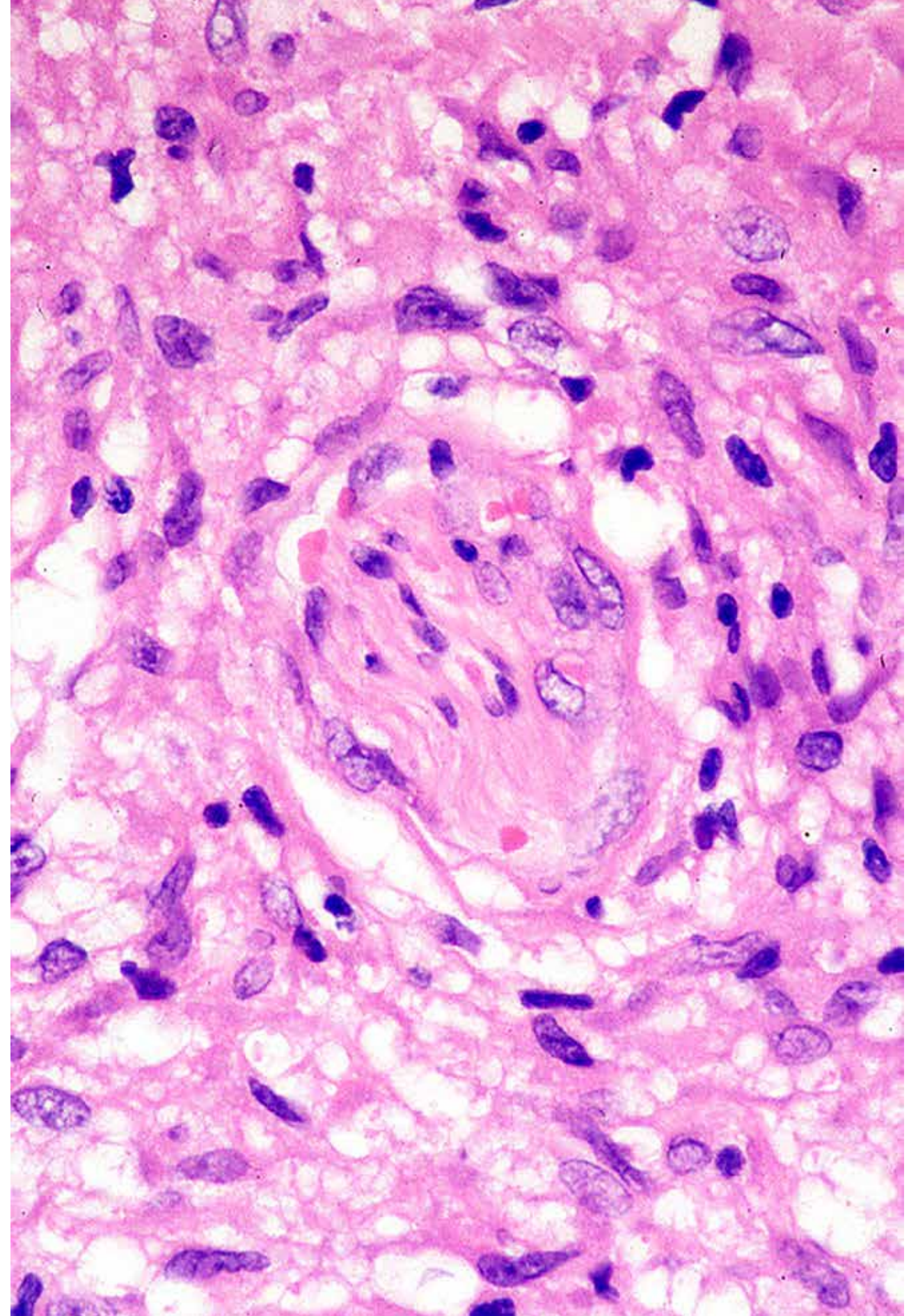
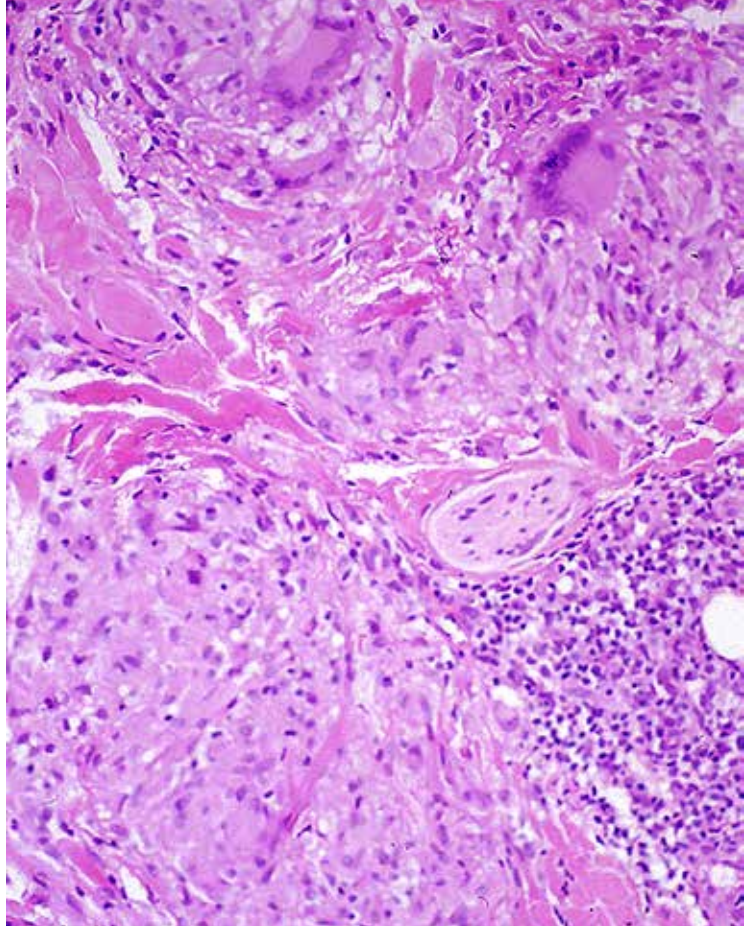
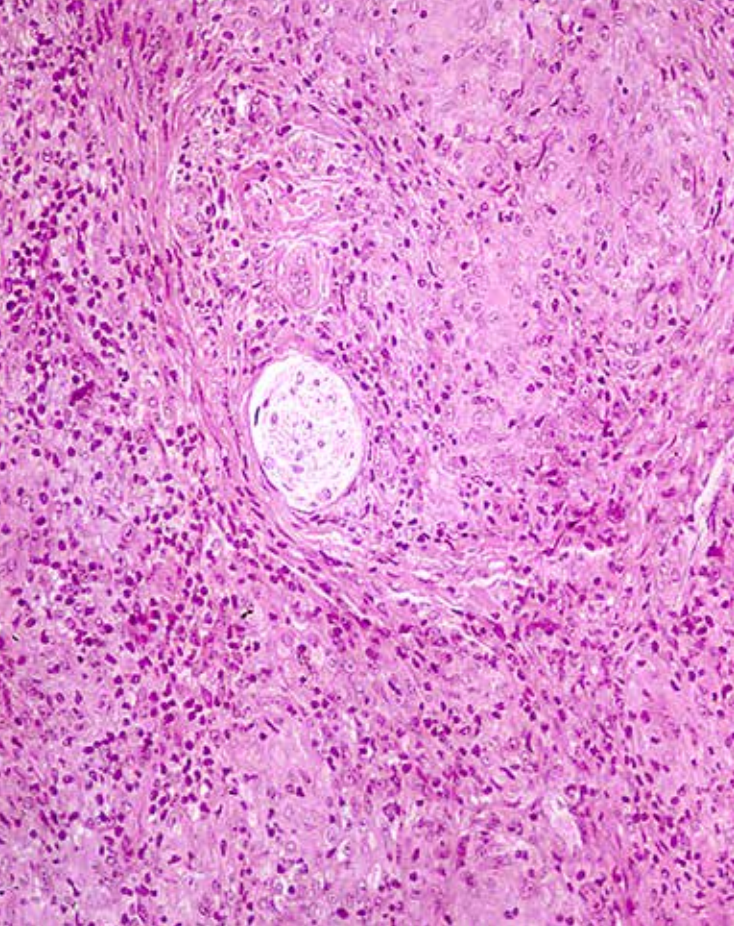
**Figuras 6.34A y B:** Histiocitos y pocos linfocitos rodean áreas dérmicas con impregnación mucinosa y disociación de los haces colágenos. Un pequeño filete nervioso (izquierda) está rodeado por linfocitos, pero su aspecto es normal. Hematoxilina y eosina, A. 5X, B.10X.

Figuras 6.35 - Nervios normales en el centro de granulomas



**Figuras 6.35A y B:** Biopsia sospechosa de lepra por presentar importante infiltrado perineural, linfohistiocitario, en el límite dermohipodérmico. El aspecto normal de los nervios indica que la lesión no es lepra. Hematoxilina y eosina, A, 6,3X, B, 16X.

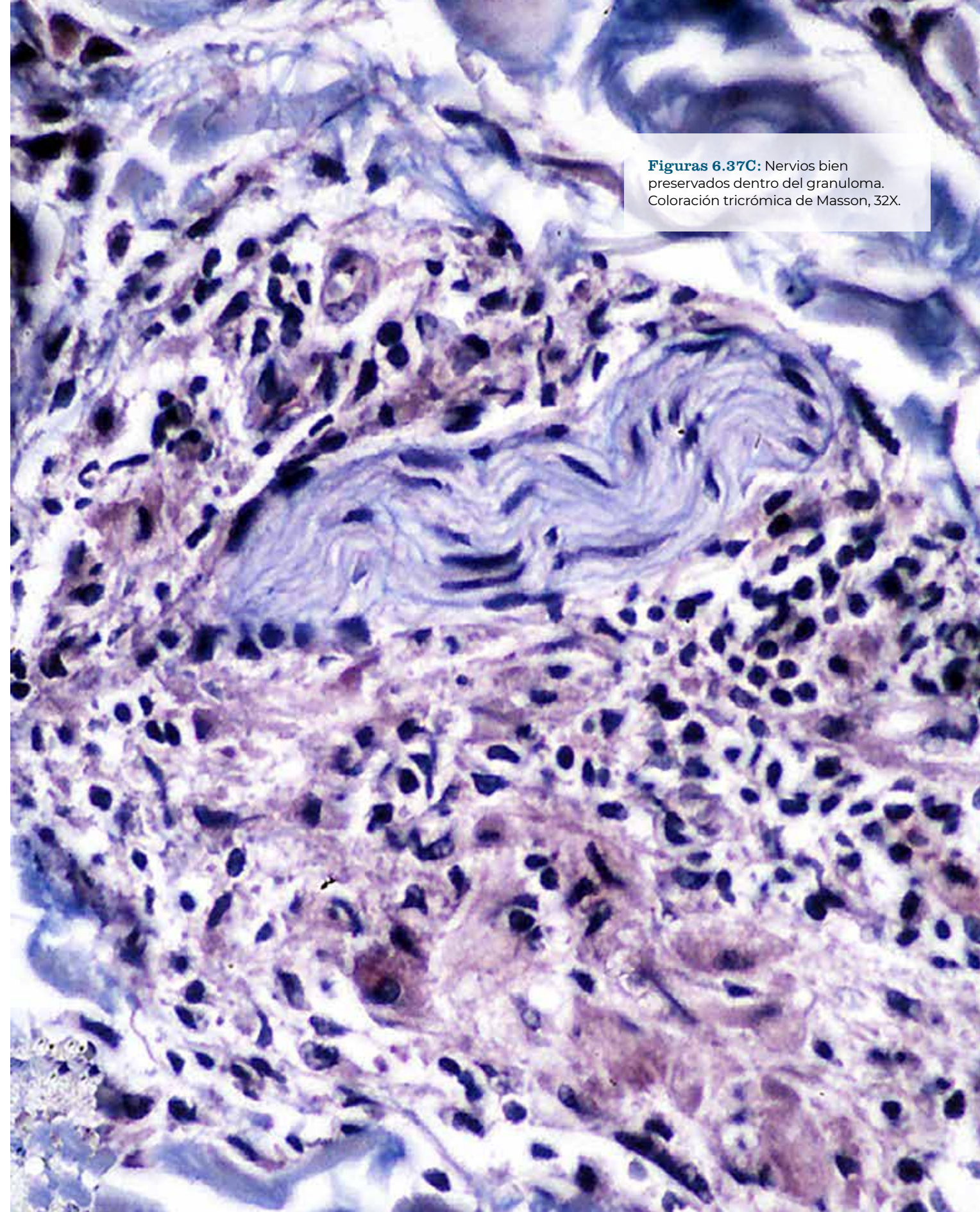
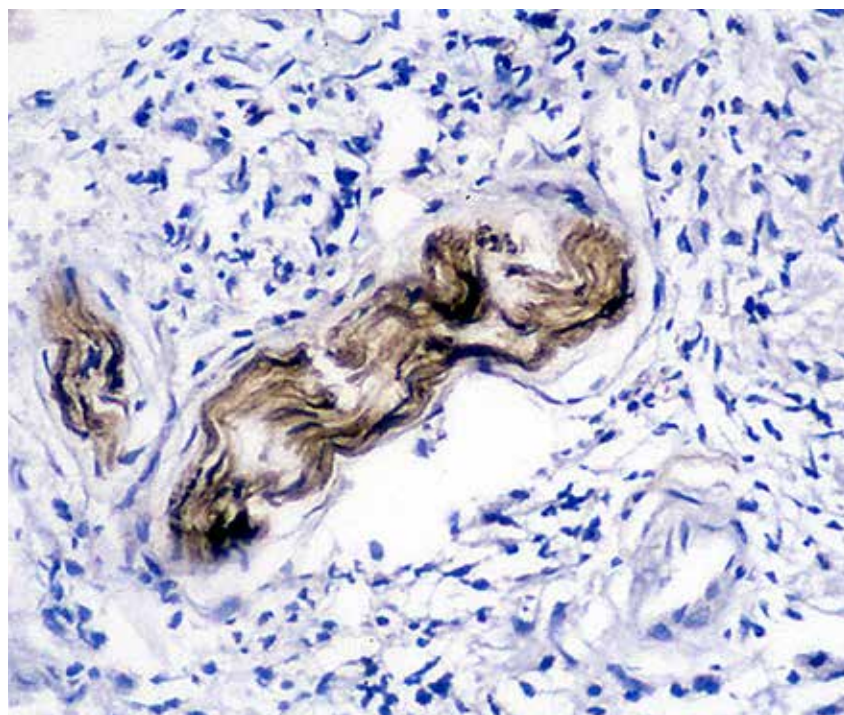
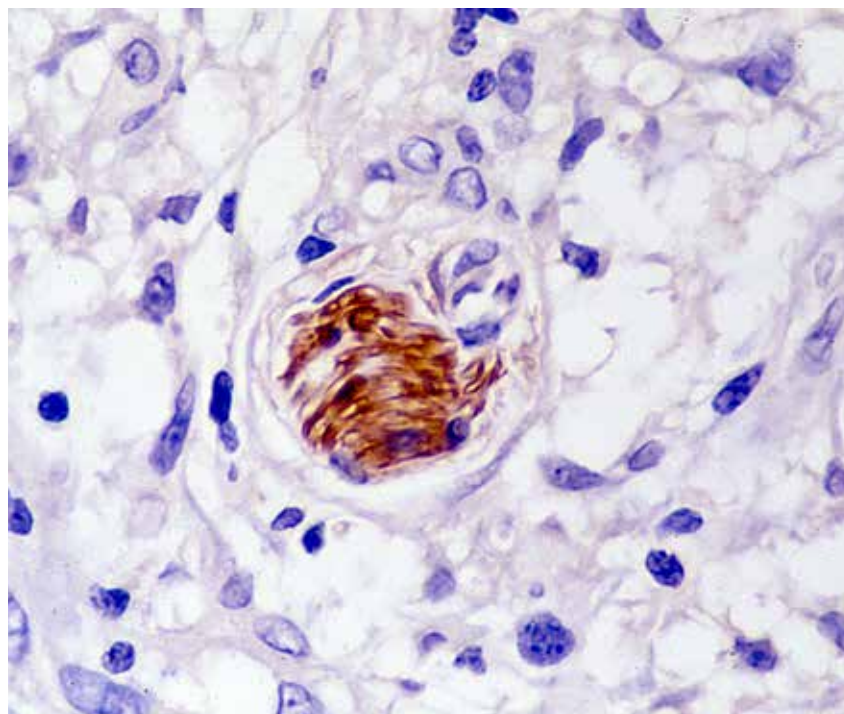




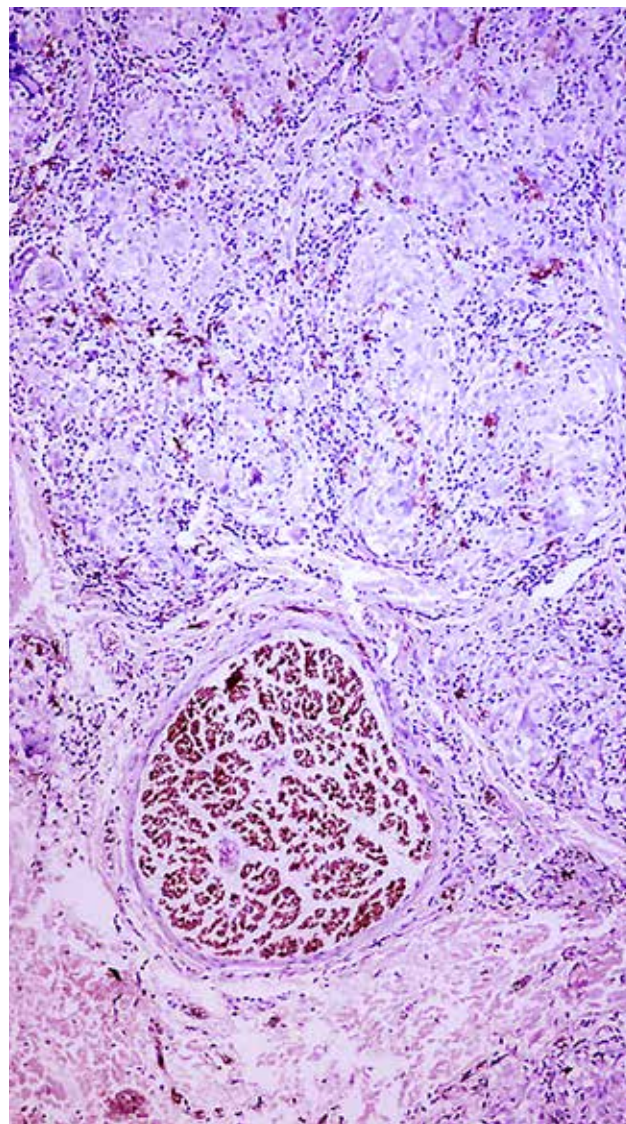
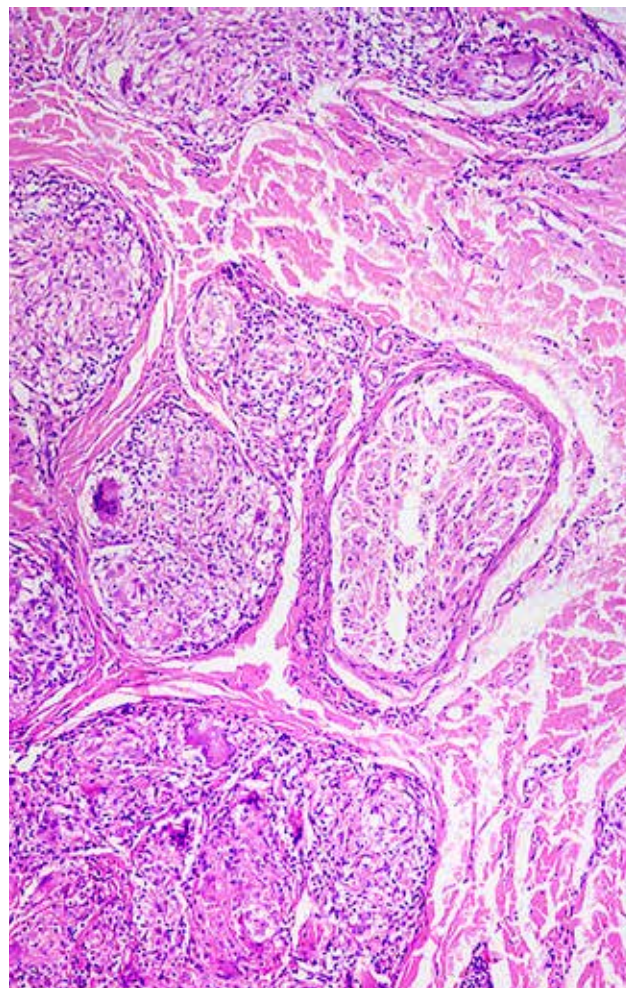
**Figuras 6.36, 6.37 y 6.38 - Sarcoidosis**

**Figuras 6.36A, B, C y D:** Granulomas epitelioides con algunas células gigantes y pocos linfocitos. En el centro de ellos, se observa un filete nervioso bien preservado. Esto es impropio de la lepra. El objetivo del granuloma es destruir los bacilos, que se alojan en los nervios. Hematoxilina y eosina, A. 16X, B. 20X, C. 40X, D. 64X.

**Figuras 6.37A y B:** La inmunohistoquímica para S100 demuestra nervios bien preservados dentro del granuloma, A. 80X, B. 32X.

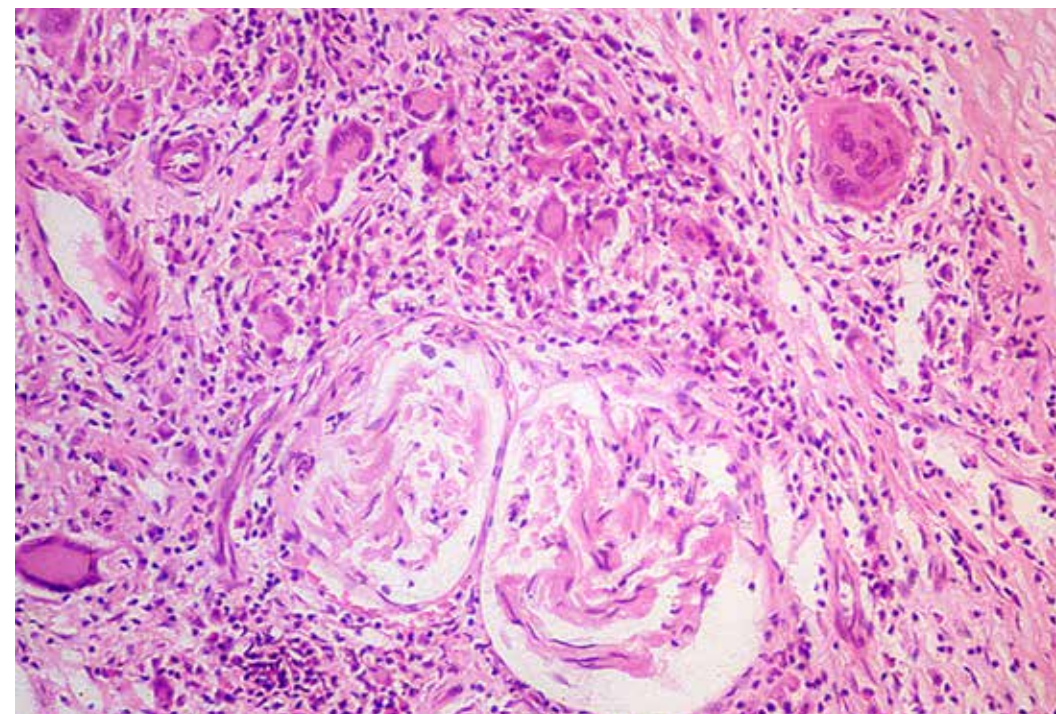


**Figuras 6.37C:** Nervios bien preservados dentro del granuloma. Coloración tricrómica de Masson, 32X.

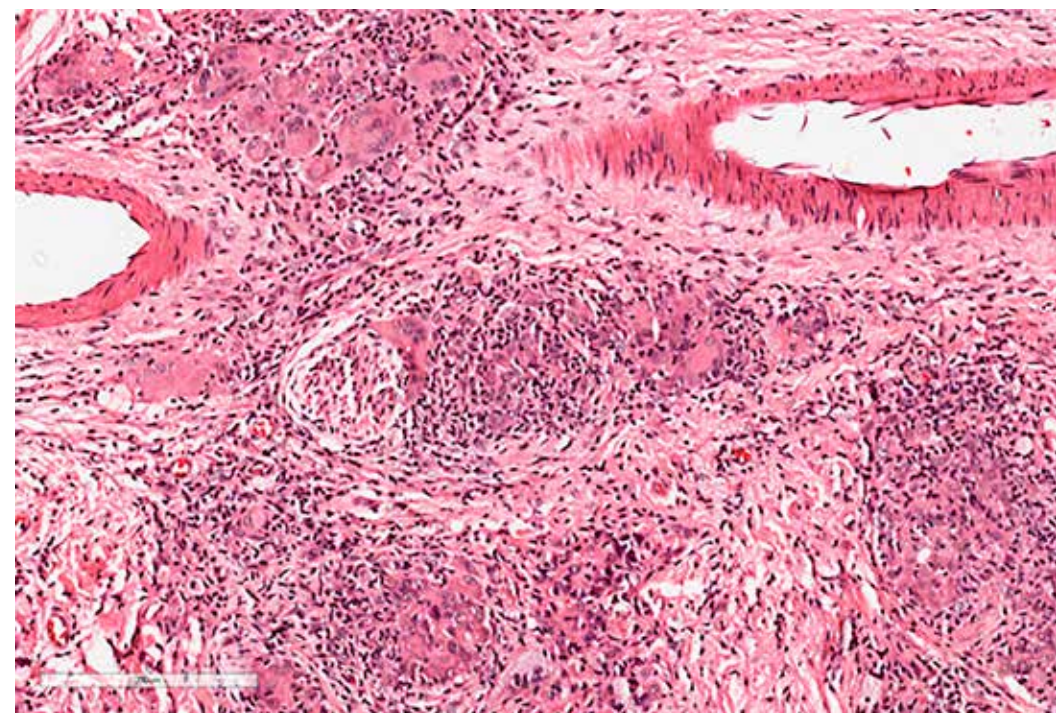


**Figuras 6.38A y B:** Granulomas epitelioides prominentes. A la derecha de ellos se observa un nervio de aspecto normal, hematoxilina y eosina, 10X. También se ve normal con la inmunohistoquímica para S100, 10X

**Figuras 6.39 - Micosis fungoide granulomatosa**

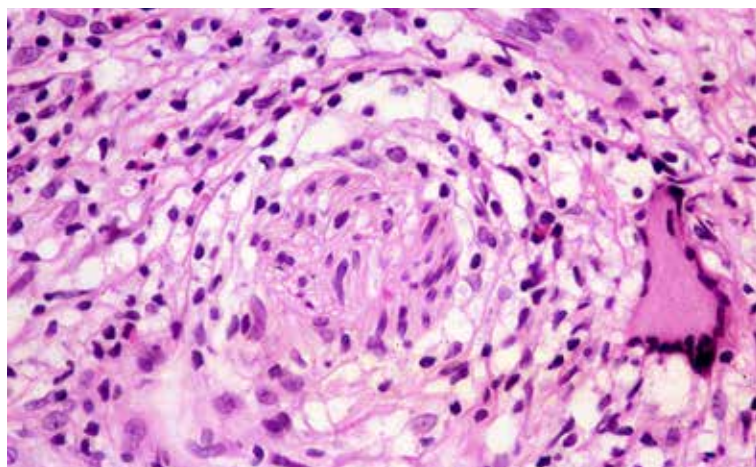


**Figura 6.39A:** Dos filetes nerviosos edematosos, presentan perinervio y estructura interna bien preservados, aunque están rodeados por abundantes células gigantes de Langhans y linfocitos. Hematoxilina y eosina, 16X.

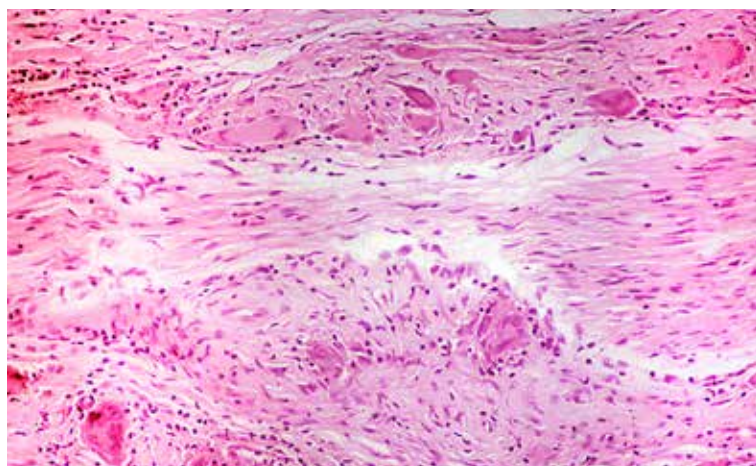
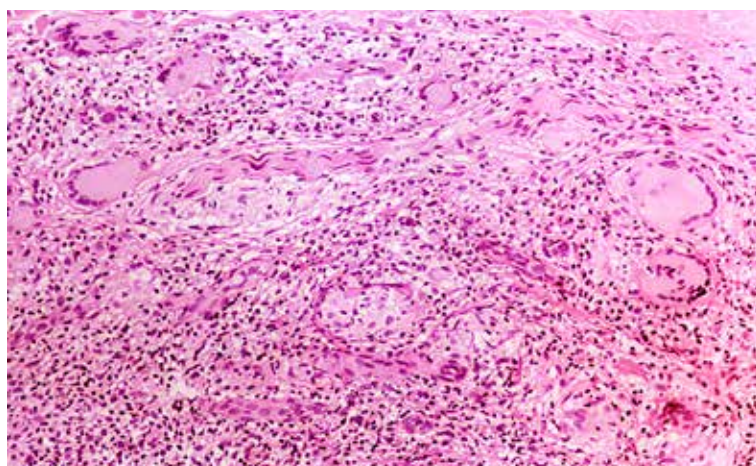


**Figura 6.39B:** Granulomas ricos en células gigantes y linfocitos. El central engloba un filete nervioso, sin lesionarlo. Hematoxilina y eosina, 16X.

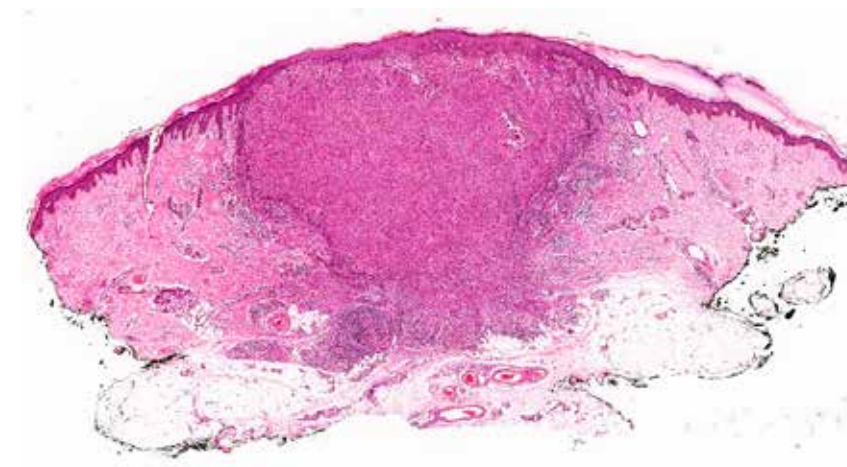
**Figura 39C:** Estructura neural reconocible, con perinervio desfleado y edematoso. Infiltrado perineural de linfocitos atípicos, eosinófilos y prominente célula gigante. Hematoxilina y eosina, 40X.



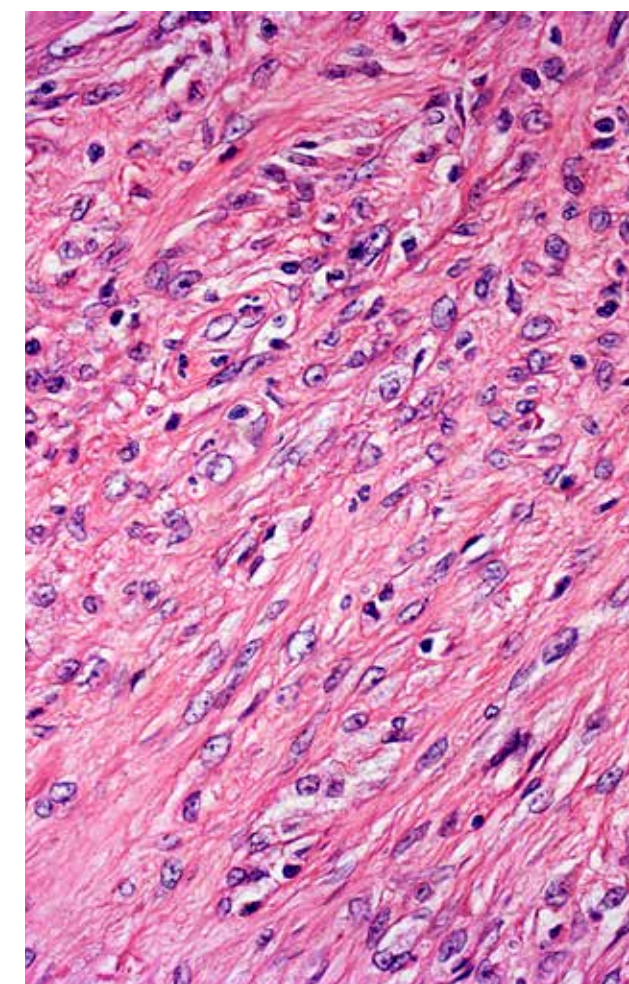
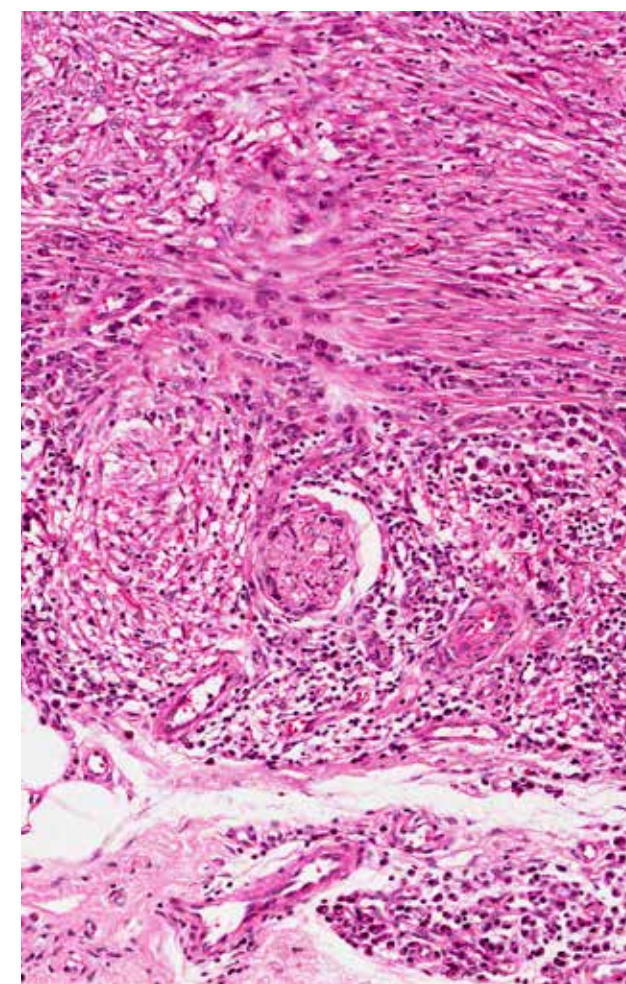
**Figuras 39D y E:** Filetes nerviosos dérmicos comprimidos y rodeados por granulomas con macrófagos vacuolados y abundantes linfocitos y células gigantes. Hematoxilina y eosina, D. y E. 16X.



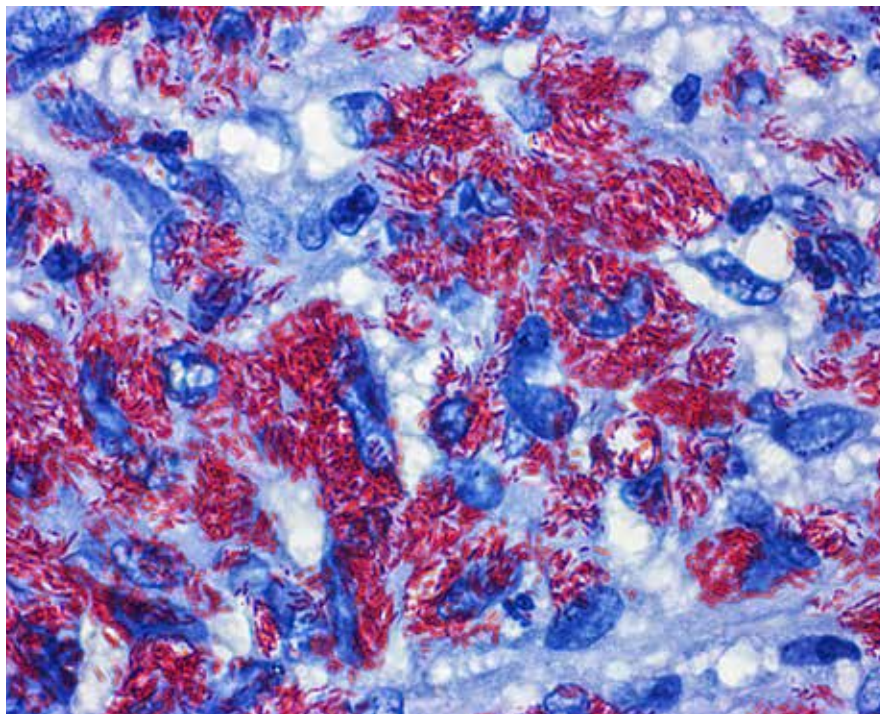
**Figuras 40 - Micobacterias atípicas**



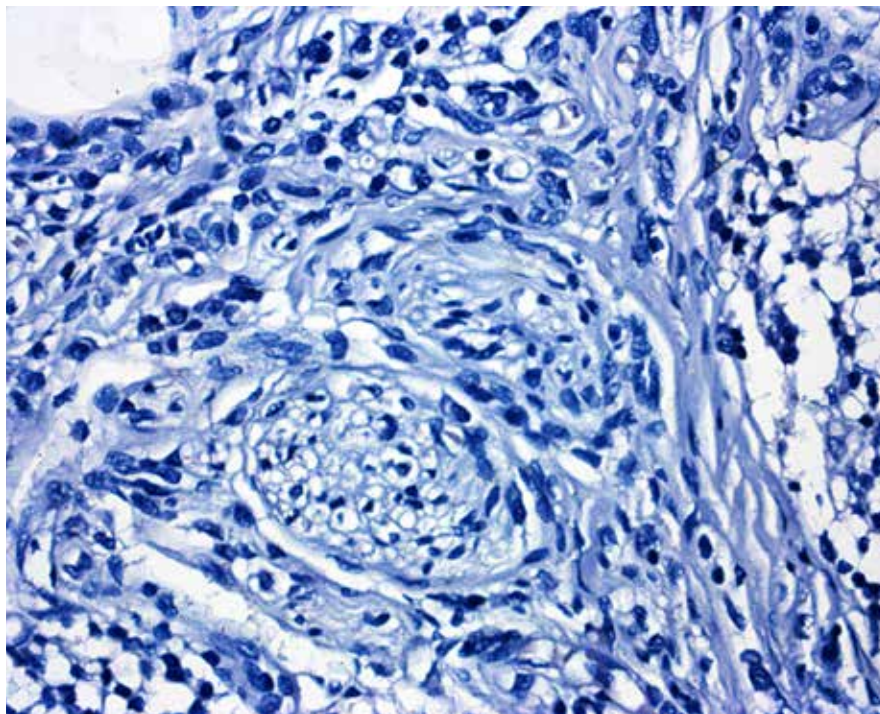
**Figuras 40A, B y C:** Nódulo cutáneo con infiltración difusa de la dermis por células fusiformes, algunas vacuoladas, que rodean filetes nerviosos profundos. Hematoxilina y eosina, A. 2,5X, B. 20X, C. 40X.



**Figura 6.40D:** La coloración de Fite-Faraco revela que los histiocitos contienen formidable número de bacilos; se sospechó un leproma histioide, 100X



**Figura 6.40E:** La coloración de Fite-Faraco demuestra ausencia de bacilos dentro de los nervios. Este hallazgo descarta lepra de manera absoluta. Se demostró infección por *Mycobacterium avium*, 40X.



## Referencias

- Rodríguez G, Pinto R. La lepra. Imágenes y conceptos. Medellín: Universidad de Antioquia y Universidad de La Sabana; 2007.
- Rodríguez G, Orozco LC. Lepra. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1996.
- Ridley DS. Skin biopsy in leprosy. Second edition. Basle: Documenta Geigy; 1995.
- Scollard DM. Pathology and pathogenesis of leprosy. In: Scollard DM, Gillis TP, editors. International Textbook of Leprosy. In: Scollard DM, Gillis TP, editors. Greenville, SC: American Leprosy Missions; 2016.
- Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JI, Truman RW, Williams DI. The continuing challenges of leprosy. Clin Microbiol Rev. 2006;19:338-81.
- Rodríguez G. Problemas diagnósticos en la lepra inicial. Act Med Colomb. 1997;4:113-8.
- Rodríguez G. La biopsia de piel en lepra. Biomédica. 1989;9:64-7.
- Naranjo P, Rodríguez G, Rodríguez J, Caldas M. La coloración de Ziehl-Neelsen en histopatología. Biomédica. 1988;8:84-6.
- Shenoy N, Nair NG. Study of S100 immunostaining in demonstrating granulomas in paucibacillary leprosy. Ind J Dermatol. 2018;63:2165-19.
- Gupta SK, Nigam S, Mandal AK, Kumar V. S-100 as an useful auxiliary diagnostic and in tuberculoid leprosy. J Cut Pathol. 2006;33:482-6.
- Ridley DS, Jopling W. Classification of leprosy according to immunity. Int J Lepr. 1966;34:255-73.
- Bennassar A, Palou J, Ferrando J. Aspectos histopatológicos de la lepra. Piel. 2010;25:580-5.
- Job CK, Bashkaran B, Jayakumar J, Aschhoff M. Histopathologic evidence to show that indeterminate leprosy may be a primary lesion of the disease. Int J Lepr. 1997;65:443-9.
- Massone C. Histopathology of the lepromatous skin biopsy. Clin Dermatol. 2015;33:38-45.
- Kaur G, Kaur J. Multifaceted role of lipids in *Mycobacterium leprae*. Future Microbiol. 2017;12:315-35.
- Mattos KA, Sarno EN, Pessolani MCV, Bozza PT. Deciphering the contribution of lipid droplets in leprosy: Multifactorial organelles with roles in *Mycobacterium leprae* pathogenesis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012;107(Suppl.1):156-66.
- Joshi R. Clues to histopathological diagnosis of treated leprosy. Ind J Dermatol. 2011;56:505-9.
- Quintero ER, Arias V, Rodríguez G. Enfermedades granulomatosas ricas en macrófagos vacuolados. Piel. 2018;33:248-56.

19. Wade HW. The histoid variety of lepromatous leprosy. *Int J Lepr.* 1963;31:129-42.
20. Vora RV, Pilani AP, Mehta MJ, Chaudhari A, Panel N. De novo histoid Hansen cases. *J Global Infect Dis.* 2014;6:19-22.
21. Kaur I, Dogra S, De D, Daikia UN. Histoid leprosy: A retrospective study of 40 cases from India. *Br J Dermatol.* 2009;160:305-10.
22. Sehgal VN, Sristava G, Singh N, Prasad PVS. Histoid leprosy: Histopathological connotations relevance in contemporary context. *Am J Dermatopathol.* 2009;31:268-71.
23. Rodríguez G, Henríquez, R, Gallo S, Panqueva C. Histoid leprosy with giant lesions of fingers and toes. *Biomédica.* 2015;35:165-70.
24. Nova J, Sánchez G. Reacciones por lepra en un centro de referencia nacional en Colombia. *Biomédica.* 2013;33:99-106.
25. Sehgal VN, Gautam RK, Koranne RV, Beohar PC. The histopathology of type I (Lepra) and type II (ENL) reactions in leprosy. *Int J Lepr.* 1986;58:240-3.
26. Lockwood DN, Lucas SB, Desikan KV, Ebenezer G, Suneetha S, Nicholls P. The histological diagnosis of type 1 reactions: Identification of key variables and an analysis of the process of histological diagnosis. *J Clin Pathol.* 2008;61:595-600.
27. Polycarpou A, Walker SL, Lockwood D. A systematic review of immunological studies of erythema nodosum leprosum. *Front Immunol.* 2017;8:1-41.
28. Van Veen NHJ, Lockwood DN, van Brakel WH, Ramírez J, Richardus JH. Interventions for erythema nodosum leprosum. A Cochrane review. *Lepr Rev.* 2009;80:355-72.
29. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S, *et al.* Clinical course of erythema nodosum leprosum: An 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:868-79.
30. Kahawita IP, Lockwood DNJ. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:329-37.
31. Rodríguez G, Pinto R, López F, Gómez Y. Eritema nodoso leproso persistente y enteropatía letal por clofazimina. *Biomédica.* 2009;29:18-24.
32. Rodríguez G. Adenopatías generalizadas como presentación de la reacción leprótica tipo 2. *Biomédica.* 2003;23:373-87.
33. Rodríguez G, Abaúnza C, Vargas EJ, López F. La lepra y el testículo. *Biomédica.* 2012;32:13-22.
34. Magaña M, Fernández-Díez J, Magaña M. Lucio's phenomenon is a necrotizing panvasculitis: Mostly a medium-sized granulomatous arteritis. *Am J Dermatopathol.* 2008;30:555-60.
35. Rea TH, Jerskey RS. Clinical and histologic variations among thirty patients with Lucio's phenomenon and pure and primitive diffuse lepromatosis (Latapi's lepromatosis). *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2005;73:169-88.
36. Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, *et al.* A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am J Clin Pathol.* 2008;130:856-64.
37. Gillis T, Scollard D, Lockwood D. What is the evidence that the putative *Mycobacterium lepromatosis* species causes diffuse lepromatous leprosy? *Lepr Rev.* 2011;82:205-9.
38. Fogagnolo L, de Souza E, Cintra M, Velho P. Vasculonecrotic reactions in leprosy. *Braz J Infect Dis.* 2007;11:378-82.
39. Rodríguez G, Pinto R. Lepra neural primaria. Definición y criterios de manejo. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2010;18:91-5.
40. Jardim MR, Antunes S, Santos AR, Nascimento OJ, Nery JA, Sales AN, *et al.* Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. *J Neurol.* 2003;250:806-9.
41. Rodríguez G, Pinto R, Gómez Y, Rengifo ML, Estrada OL, Sarmiento M, *et al.* Pure neuritic leprosy in patients from a high endemic region in Colombia. *Lepr Rev.* 2013;84:41-50.
42. Jaramillo L, Giraldo N, Arboleda M, Rodríguez G. Lepra neural pura de 18 años de evolución. *Infectio.* 2016. doi.org/10.1016/j.infect.2016.02.002
43. Sabin TD, Hackett ER, Brand PW. Temperatures along the course of certain nerves affected in leprosy. *Int J Lep.* 1974;42:33-9.
44. Rodríguez G. Lepra neural primaria como causa de síndrome del túnel carpiano en una mujer joven. *Rev Leprol Fontilles.* 2003;24:245-52.
45. Shetty VP, Rambhia KD, Khopkar US. Descriptive pathology of nerves in leprosy. In: Scollard DM, Gillis TP, editors. *International Textbook of Leprosy.* Greenville, SC: American Leprosy Missions; 2016. p. 1-20.
46. Suneetha S, Arunthathi S, Chandi S, Kurian N, Chacko C. Histological studies in primary neuritic leprosy: Changes in the apparently normal skin. *Lepr Rev.* 1998;69:351-7.
47. Jardim MR, Chimelli L, Faria S, Fernandes P, Da Costa J, Sales A, *et al.* Clinical, electroneuromyographic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre. *Lepr Rev.* 2004;75:242-53.
48. Pardal-Fernández JM, Ezsol-Lendvai S, Rodríguez-Vázquez M, Agudo-Mena JL, Godes-Medrano B. Lepra neural pura. Aspectos diagnósticos en un caso clínico. *Rev Neurol.* 2016;63:257-61.
49. Colonna MR, Tallarida G, Stagno d'Alcontres F, Noto DS, Parodi A, Tagliafico A. Diffusion tensor imaging tractography in pure neuritic leprosy: First experience report and review of the literature. *Case Rep Neurol Med.* 2016;2016:2767856.
50. Abbas O, Bhawan J. Cutaneous perineural inflammation: A review. *J. Cutan Pathol.* 2010;37:1200-11.
51. Rodríguez G, Arias V, Pérez J. ¿Lepra o morfea? *Rev Leprol Fontilles.* 2008;26:507-12.
52. Rodríguez G, Fuentes J, Meléndez E. ¿Sarcoidosis o lepra? *Rev Leprol Fontilles.* 2007;27:197-212.

53. Mitteldorf C, Tronnier M. Histologic features of granulomatous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:378-88.
54. Scollard DM, Dacso MM, Abad-Venida ML. Tuberculosis and leprosy. Classical granulomatous disease in the twenty-first century. *Dermatol Clin.* 2015;33:541-62.
55. Arenas CM, Sánchez L, Ballén J, Rodríguez G. Síndrome verrucoso tropical. *Piel.* 2016;31:699-705.
56. Molina-Ruiz AM, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in the diagnosis of cutaneous bacterial infections. *Am J Dermatopathol.* 2015;37:179-216.
57. Rodríguez G, Téllez A. Perineural and intraneural cutaneous granulomas in granulomatous mycosis fungoides mimicking tuberculoid leprosy. *Int J Dermatol.* 2016;55:1336-40. doi: 10.1111/ijd.13398
58. Rodríguez G. Perineural and intraneural granulomas that are not leprosy. *J Dermatol Clin Res.* 2016;4:1084-7.
59. Rodríguez G. Nódulos del codo en un hombre de 66 años. *Biomédica.* 2017;37:147-49.
60. Cole CW, Gebhard J. *Mycobacterium avium* infection of the skin resembling lepromatous leprosy. *Br J Dermatol.* 1979;101:71-4.
61. Boyd A, Robbins J. Cutaneous *Mycobacterium avium intracellulare* infection in an HIV+ patient mimicking histoid leprosy. *Am J Dermatopathol.* 2005;27:39-41.

# La lepra como enfermedad sistémica

---

---

*Gerzaín Rodríguez-Toro*

7

---

---



Entre el 90 y el 95 % de las personas que se infectan con *Mycobacterium leprae* son capaces de eliminar el bacilo, sin sufrir la enfermedad <sup>1</sup>. Los que la sufren pueden curar por la acción de su sistema inmunitario o, según la reacción de este mismo sistema, desarrollar enfermedad localizada o diseminada.

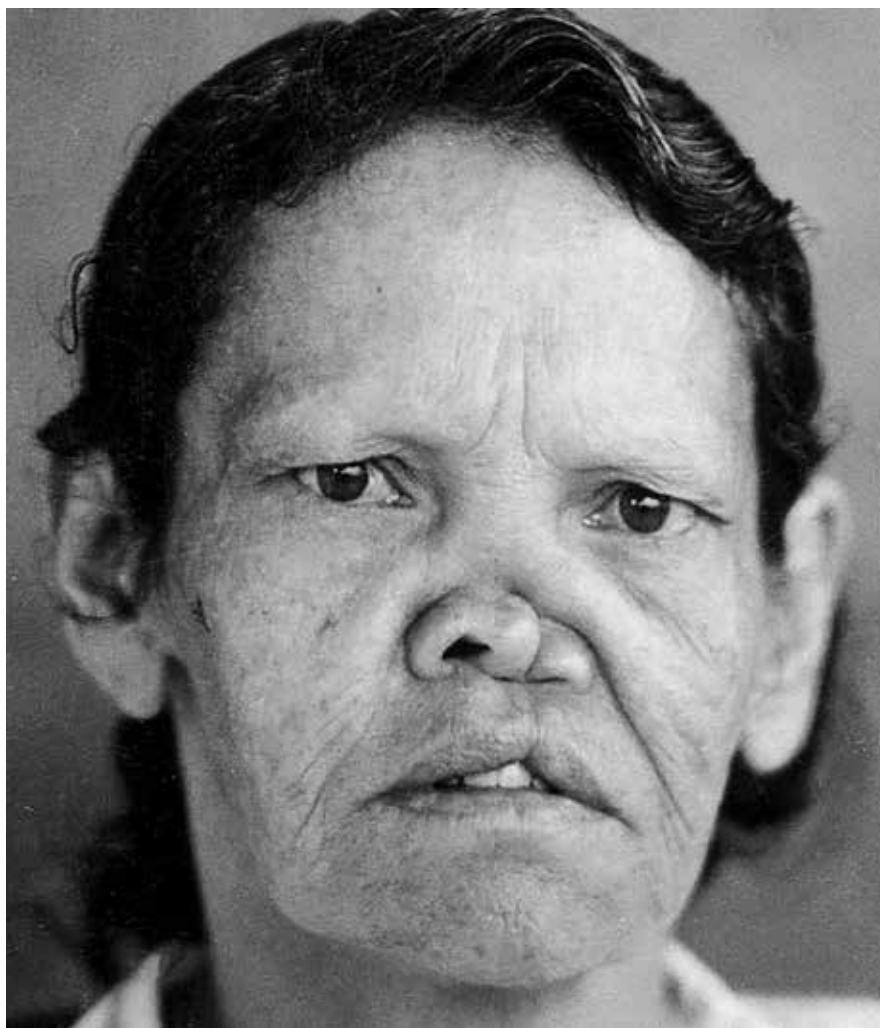
El bacilo se puede propagar por vía sanguínea, linfática y neural. Puede afectar las vías respiratorias superiores, los huesos nasales y las falanges, los ganglios linfáticos, los testículos, el hígado, el bazo, la cápsula suprarrenal, los ganglios espinales y los ojos <sup>1-5</sup>. En estos, constituye una causa importante de ceguera de origen bacteriano, junto con el tracoma <sup>1-6</sup>. Puede decirse que solo el pulmón, el sistema nervioso central y el corazón, no se afectan directamente por la lepra, aunque la inervación simpática cardíaca puede alterarse <sup>2,5</sup>. El riñón se afecta por el depósito de complejos inmunitarios, especialmente en la reacción leprótica de tipo 2 <sup>1-7</sup>.

### **Nariz**

Se afecta en el 90 % de los casos de lepra multibacilar <sup>1-5</sup>. La secreción mucosa crónica y la sensación de obstrucción nasal son síntomas que deben hacer sospechar lepra. La infiltración inflamatoria leprosa nasal se complica con infección secundaria por gérmenes comunes. La epistaxis y la perforación del tabique nasal son comunes. Un paciente con lepra lepromatosa sin tratamiento, puede eliminar 240'000.000 de bacilos diariamente por su nariz. Por eso, el frotis del moco nasal es un examen de rutina en el estudio del paciente sospechoso de tener lepra. Junto con la piel, la nariz es la fuente de bacilos para la comunidad <sup>8,9</sup>.

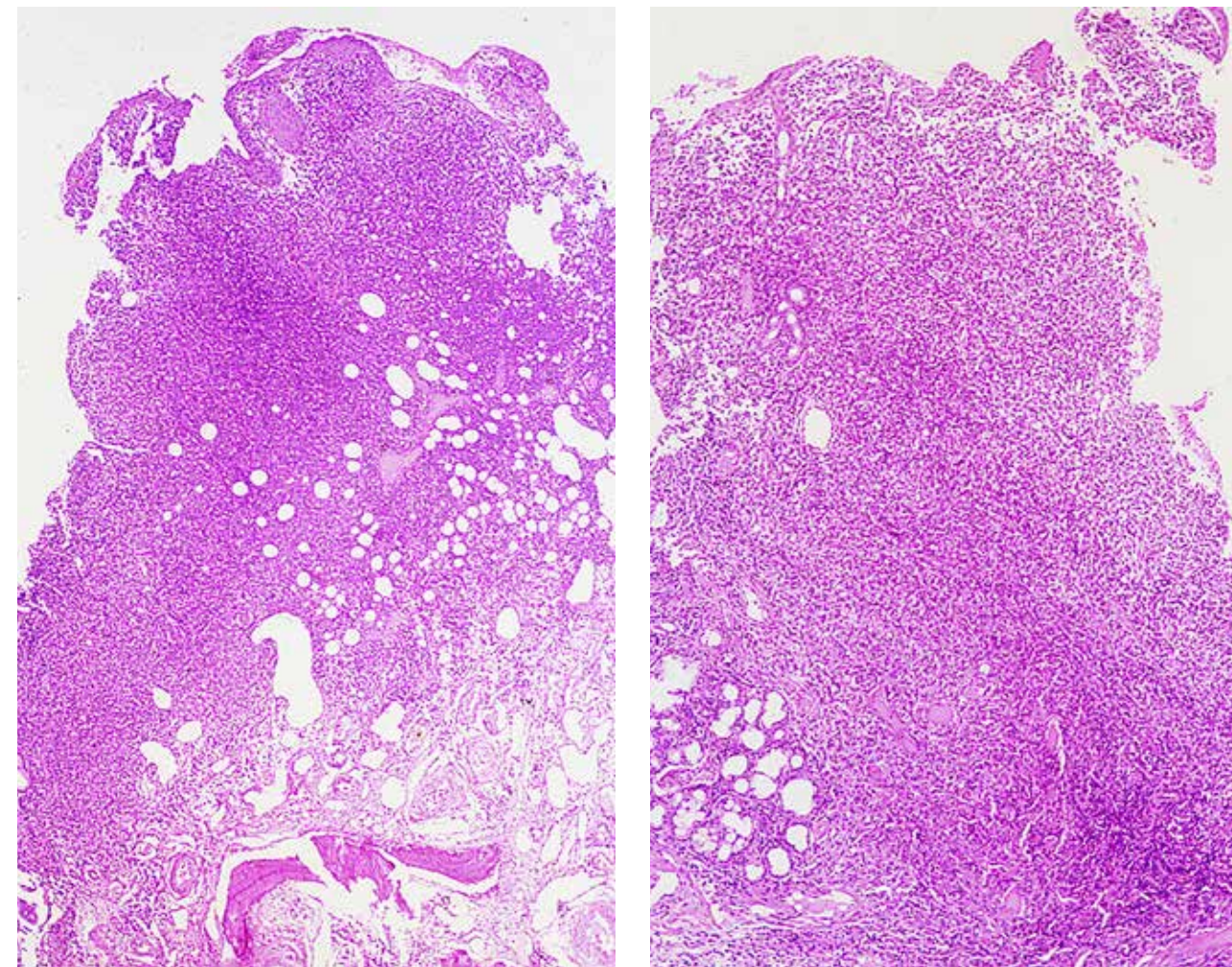
Los huesos propios de la nariz, el vómer, el etmoides, la espina nasal anterior y el proceso alveolar del maxilar superior, son invadidos y destruidos por la inflamación macrofágica en la lepra lepromatosa (1-5). Este proceso se agrava en las reacciones de tipo 2 o eritema nudoso leproso. Los dientes incisivos centrales se desprenden. El cartílago nasal también es lesionado por la inflamación, con subsecuente perforación del tabique. En las lepras paucibacilares, la mucosa nasal se puede afectar cuando la lesión se extiende desde la piel vecina (1-5). Es excepcional la presencia de lesión nasal lepromatosa sin presencia de signos de lepra en otras áreas corporales.

El resultado final de la afección nasal en la lepra es una nariz deformada, colapsada, retraída, perforada y con secreción, que contribuye al estigma de aislamiento y aversión al paciente con lepra (figuras 7.1 y 7.2).

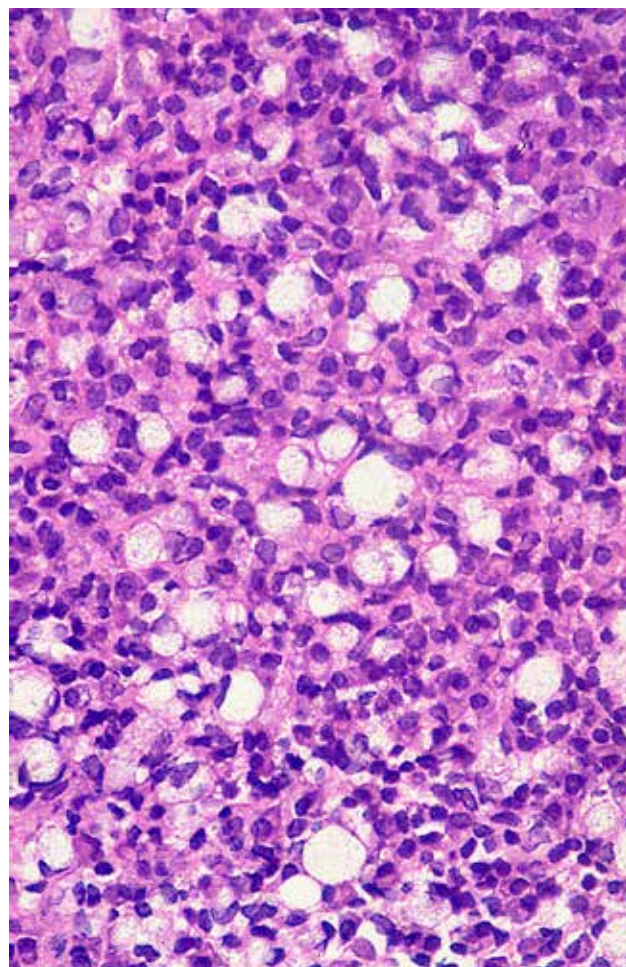


**Figura 7.1:** Paciente con lepra lepromatosa: nariz deformada y aplastada por la destrucción de los huesos propios, y alopecia de las cejas.

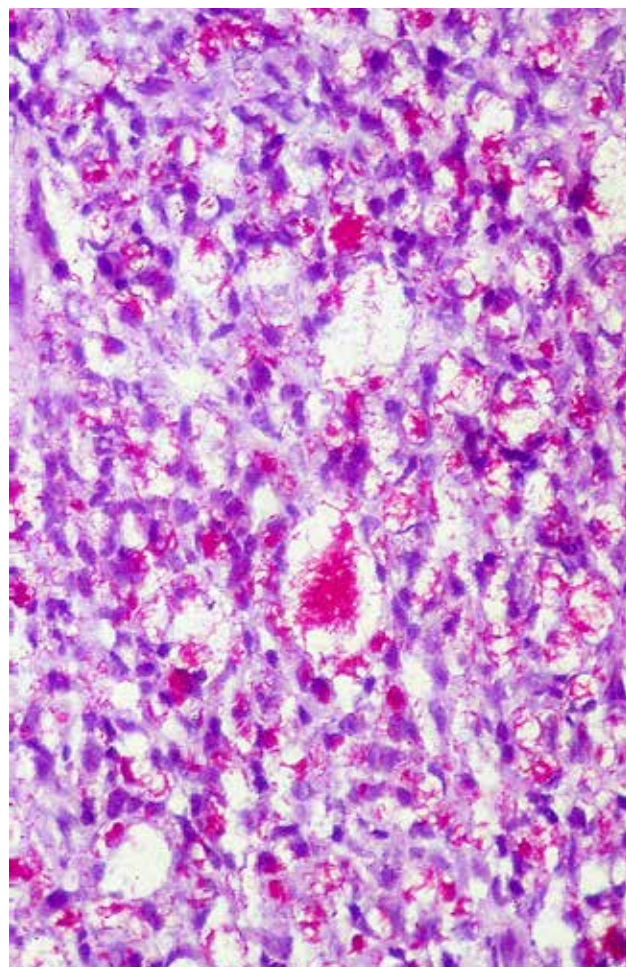
**Figuras 7.2 - Biopsia de la mucosa nasal de un paciente con perforación del tabique nasal.**



**Figuras 7.2A y B:** Imágenes panorámicas que muestran la ulceración y el infiltrado difuso del corion, en el que se destacan los macrófagos vacuolados. Hematoxilina y eosina, A. 4X, B. 6,3X.



**Figura 7.2C:** Los macrófagos son células de Virchow, en las que los bacilos son tan abundantes, que se pueden identificar con esta coloración. Hematoxilina y eosina, 40X.



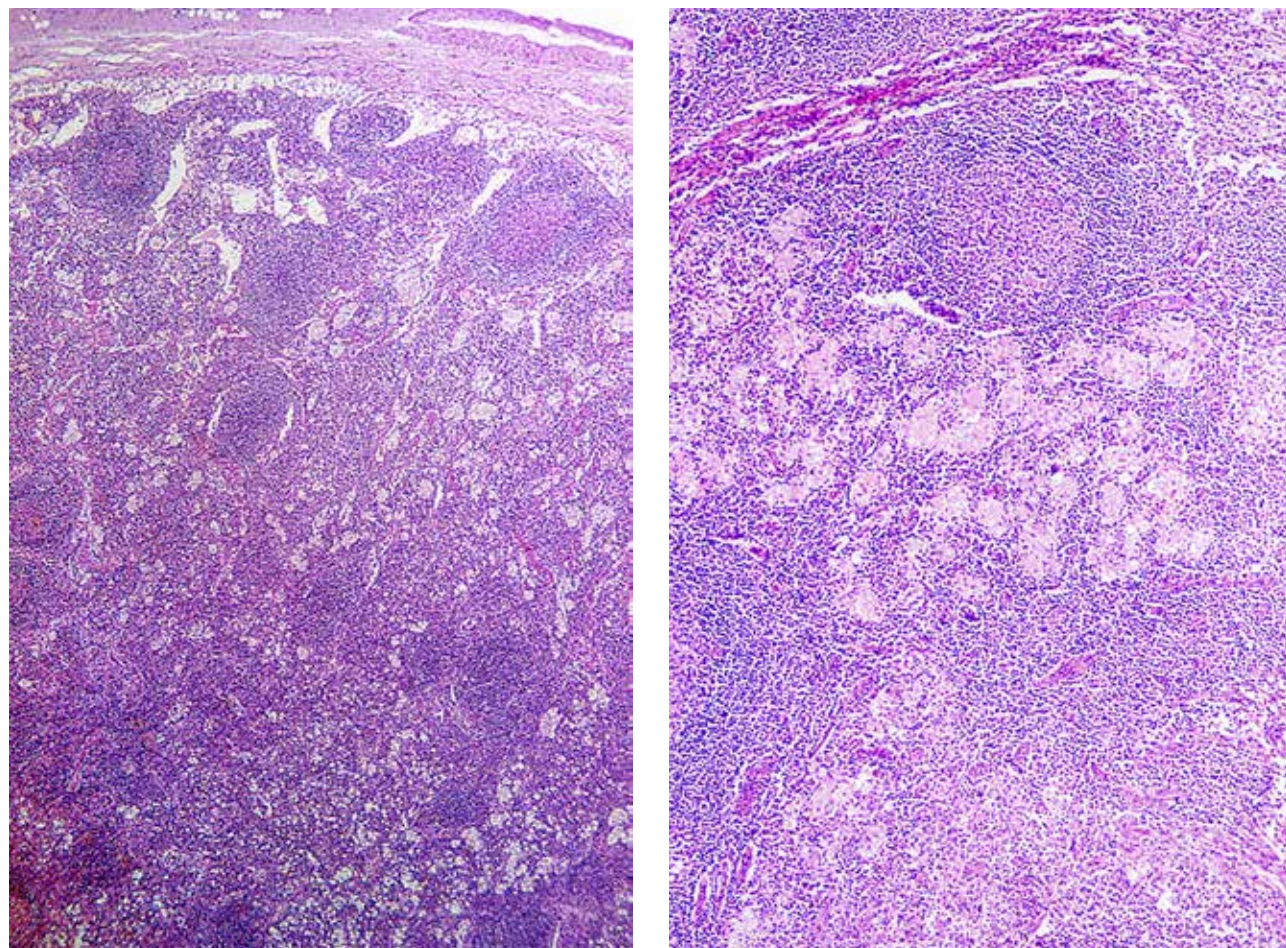
**Figura 7.2D:** Hay bacilos y globias en cada uno de los macrófagos. Coloración de Fite-Faraco, 40X.

### Boca, faringe y laringe

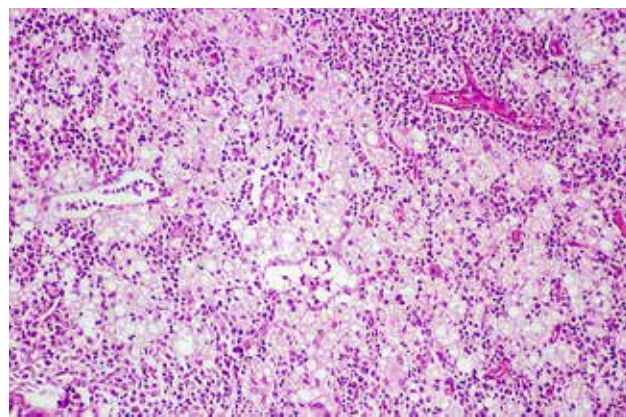
El paladar duro, el blando y la úvula se lesionan, ulceran y destruyen por los granulomas de la lepra multibacilar. La destrucción ósea del paladar duro puede ocasionar perforación. También ocurre gingivitis con pérdidas dentales. La lengua se afecta rara vez. Las cuerdas bucales lesionadas originan disfonías y edema grave, potencialmente letal durante la reacción de tipo 2<sup>1-5,10,11</sup>. Es necesario saber que estas afecciones deben desaparecer por el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno que propicia nuestro Programa. No obstante, todavía se observan pacientes con lesiones orales avanzadas (figura 7.3).



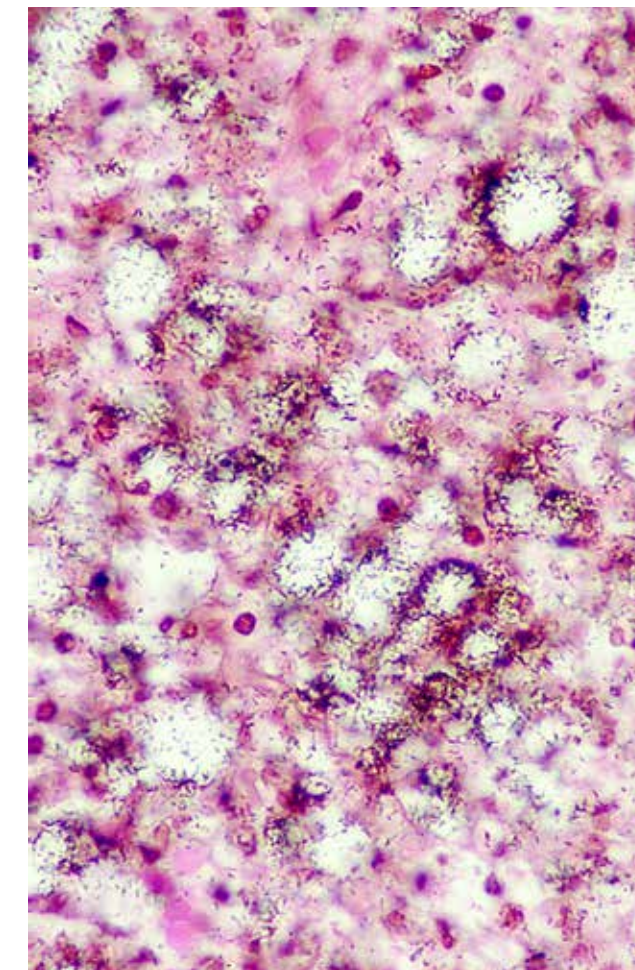
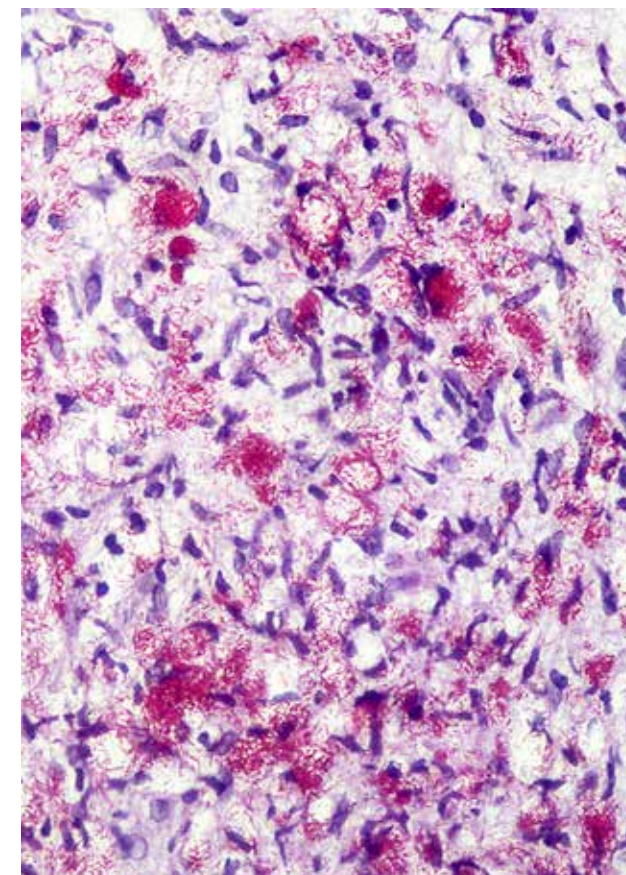
**Figuras 7.3A y B:** Pacientes con lepra lepromatosa. Se presentan nódulos en el paladar y en la úvula, la cual es destruida por estos lepromas

**Figuras 7.4 - Adenopatía del cuello en un paciente con lepra lepromatosa**

**Figuras 7.4A, B y C:** Se ven conglomerados de grandes células claras, vacuoladas, que invaden el tejido linfoide. Hematoxilina y eosina, A. 2,5X, B. 4X y C. 10X.



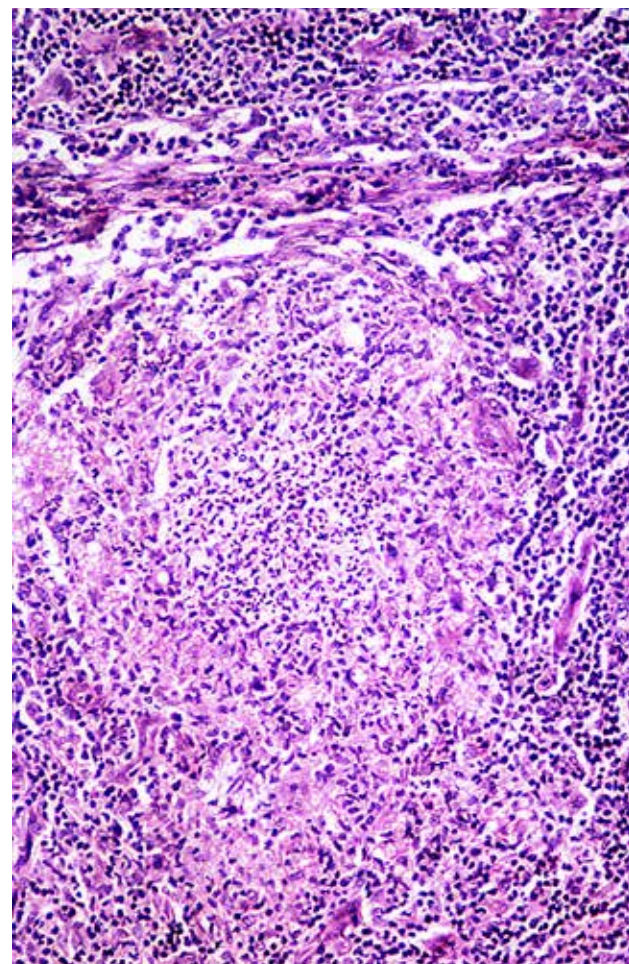
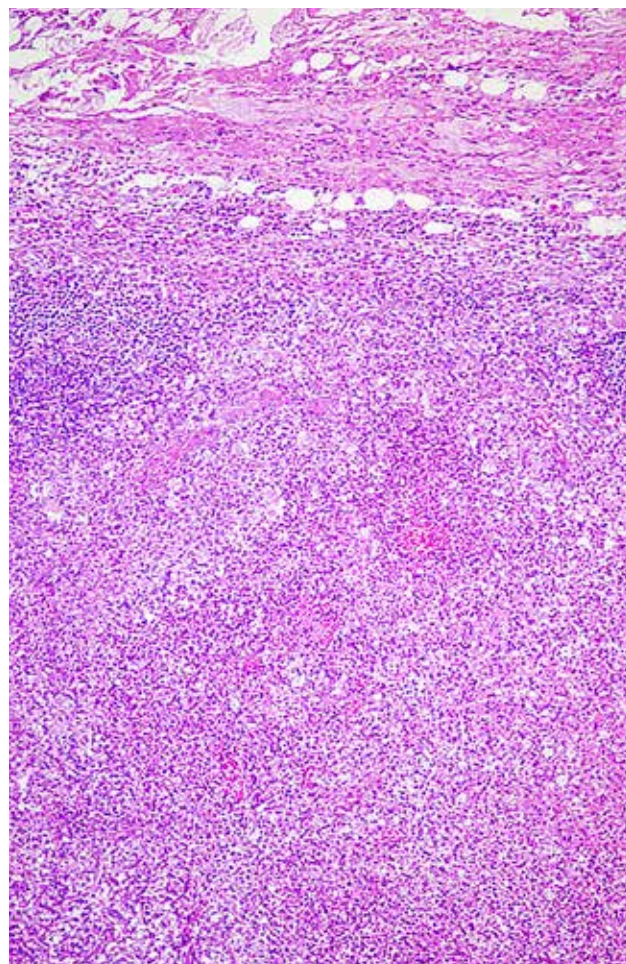
**Figura 7.4D:** Adenopatía en lepra lepromatosa: con esta tinción se demuestra que estos conglomerados celulares contienen bacilos y globias. Coloración de Fite-Faraco, 80X.



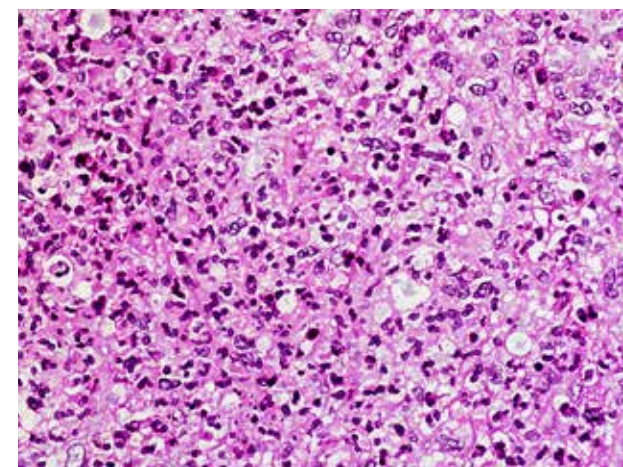
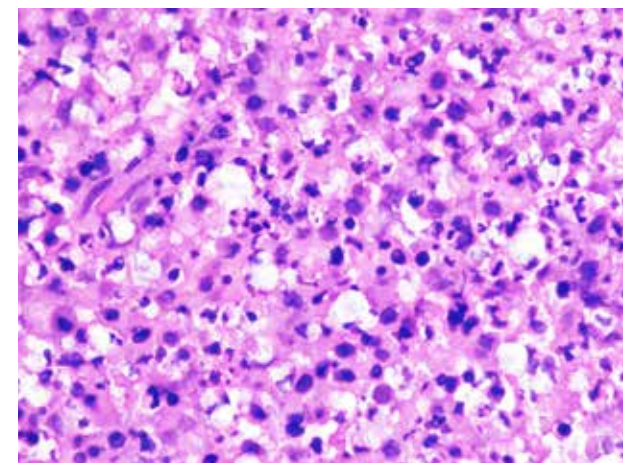
**Figura 7.4E:** Adenopatía en lepra lepromatosa: con esta coloración, también se demuestran bacilos y globias en los conglomerados celulares. Grocott, 80X.

**Ganglios linfáticos**

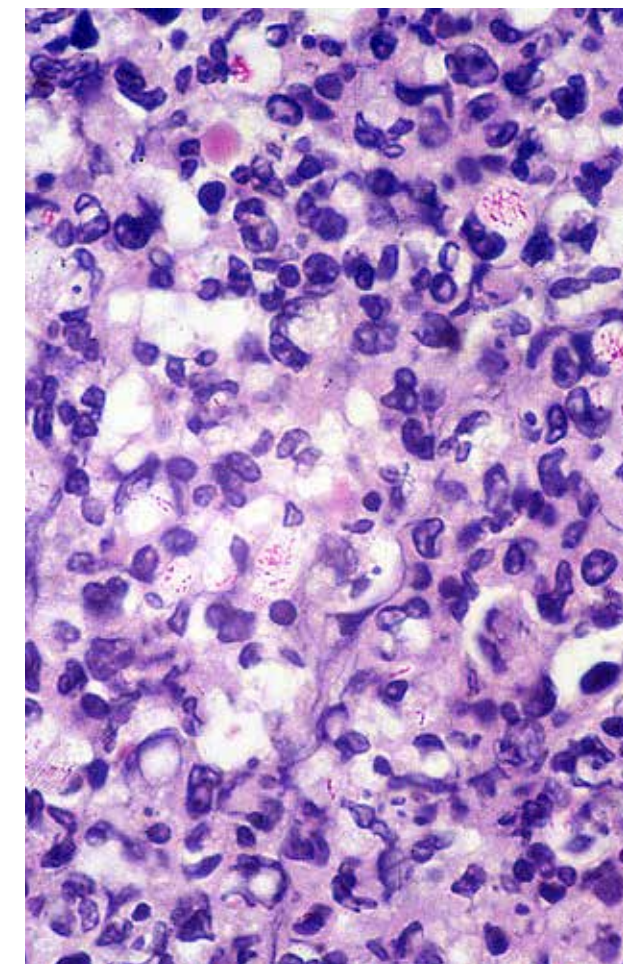
Se comprometen los que drenan áreas cutáneas con lesiones de lepra. Los más afectados son los epitrocleares, los cervicales, los axilares y los inguinales<sup>12</sup>. Se afectan en todos los tipos de lepra y son focos para la persistencia bacilar. Las adenopatías en la reacción de tipo 2 son prominentes, numerosas y dolorosas<sup>3,12</sup>. El patólogo, que usualmente pide varias técnicas histoquímicas en el estudio de adenopatías, debe recordar que *M. leprae* es positivo con las tinciones de PAS y Grocott<sup>3,12</sup> (**figuras 7.4 y 7.5**). Cuando se hacían autopsias de pacientes con lepra, se encontraban afectados todos los ganglios linfáticos, excepto los bronquiales y los mesentéricos<sup>2,3</sup>.

**Figuras 7.5 - Adenopatía epitrocLEAR en un paciente con eritema nudoso leproso**

**Figuras 7.5A y B:** Infiltración del ganglio por macrófagos vacuolados y por conglomerados de polimorfonucleares, que en B están en el centro de un granuloma mal definido. Hematoxilina y eosina, A 10X. B 16X.10X. B 16X.



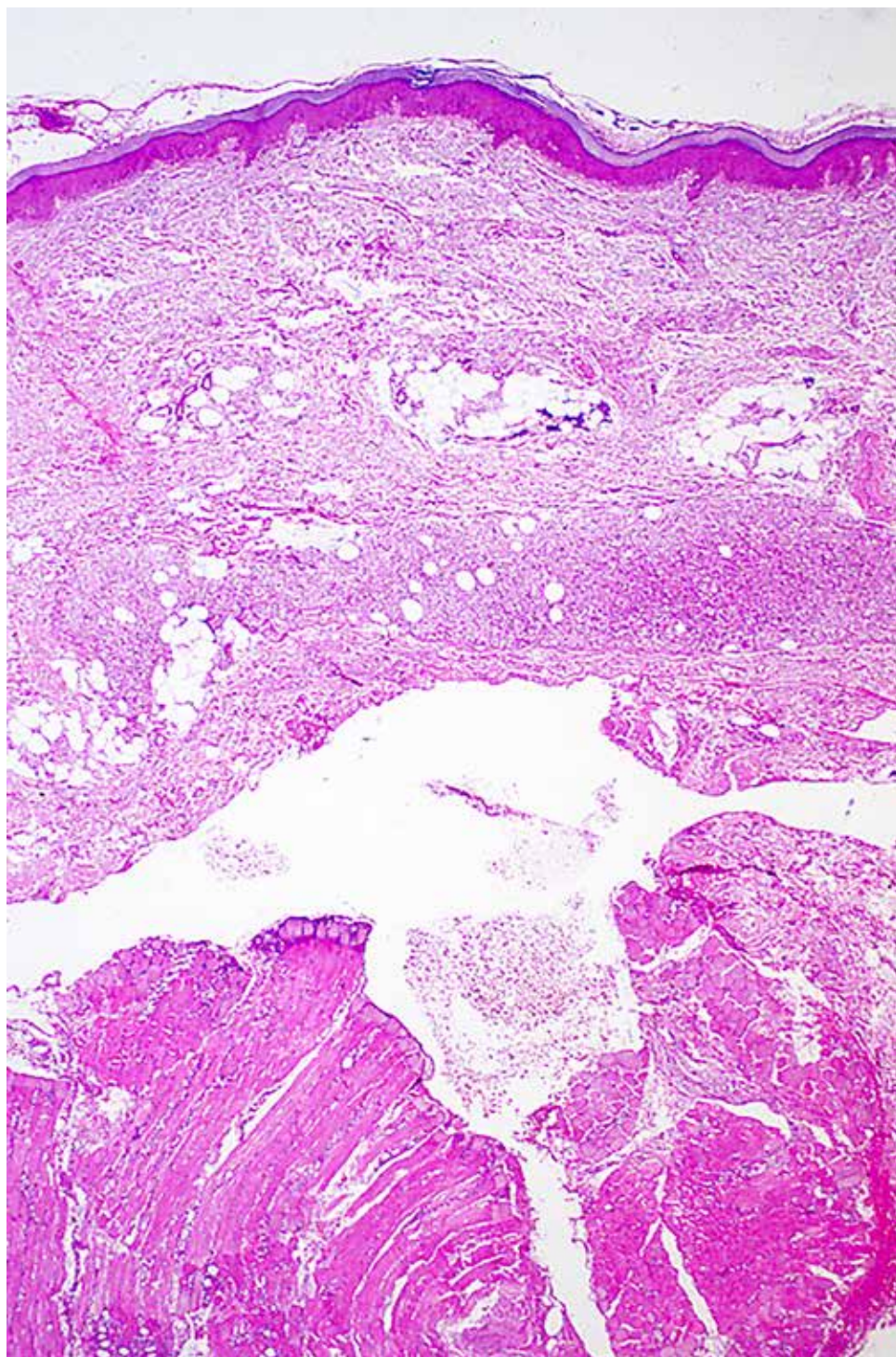
**Figuras 7.5C y D:** Abundantes células de Virchow y polimorfonucleares dispersos. Hematoxilina y eosina, 50X.



**Figura 7.5E:** Con esta tinción, se ven abundantes formas granulosas, sin presencia de bacilos enteros. Coloración de Fite-Faraco, 100X.

**Figuras 7.6 - Paciente con lepra lepromatosa**

**Figura 7.6A:** Infiltración extensa de la dermis por macrófagos espumosos, que llegan hasta el músculo estriado subyacente. Hematoxilina y eosina, A 2,5X.

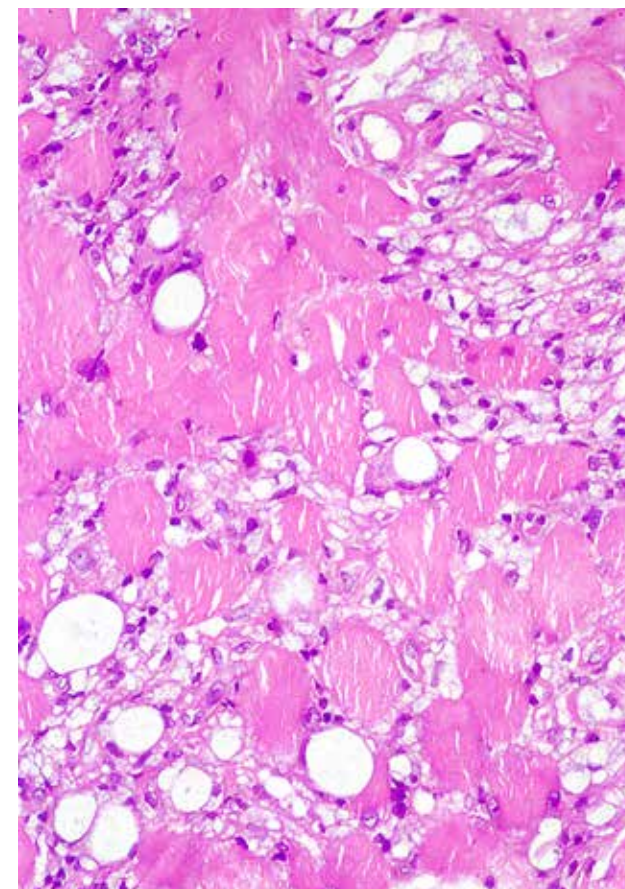
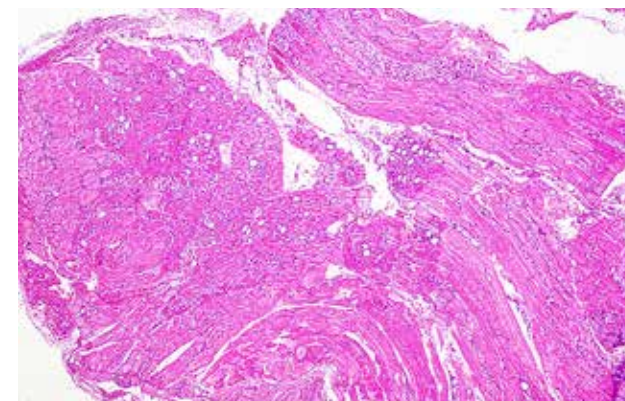
**Bazo, médula ósea y glándulas suprarrenales**

Su lesión se ha documentado en autopsias. En el bazo se describieron lepromas muy ricos en bacilos. La médula ósea puede tener granulomas con células de Virchow, con abundantes bacilos. Este compromiso es una explicación para la anemia moderada que sufren los pacientes con lepra lepromatosa<sup>1-5</sup>. Las glándulas suprarrenales presentaban lepromas prominentes, pero su función general no estaba deteriorada.

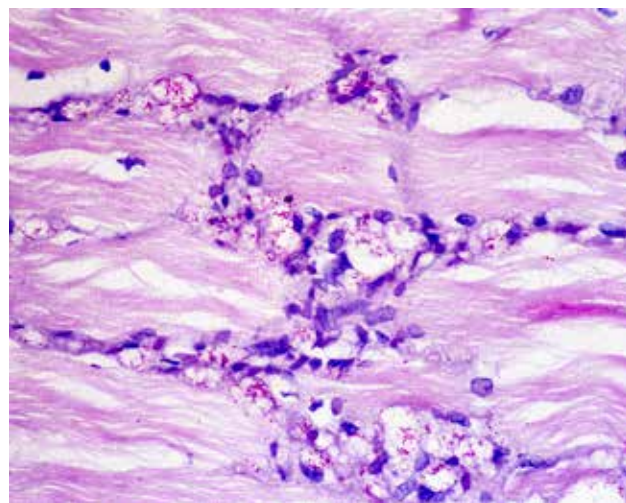
**Músculos y huesos**

El músculo liso cutáneo y los músculos estriados superficiales de los miembros y de la cara, se afectan en la lepra. Pueden verse macrófagos espumosos llenos de bacilos en su intersticio (*figura 7.6*). Las células musculares lisas también son invadidas por el bacilo. La destrucción de la inervación muscular estriada acarrea atrofia y pérdida de la función<sup>1-5</sup>.

Los huesos que se afectan en la lepra son, principalmente, los nasales, las falanges de las manos y los huesos del tarso. Estos pequeños huesos se destruyen por la infiltración lepromatosa directa y por la inflamación secundaria, que reemplazan su médula ósea. Se produce osteólisis, deformación, luxación articular y osteomielitis crónica. Además, la falta de inervación impide la irrigación fisiológica y el manejo adecuado de las extremidades, en cuanto a presión, apoyo, uso de calzado, trauma y otras más, de tal manera que se establece una osteopatía neuropática. La deformación ósea digital, la reabsorción, la osteoporosis, la osteomielitis y las fracturas contribuyen a la deformación y a la pérdida de la función de las manos y de los pies<sup>1-5</sup> (*figuras 7.6 y 7.7*).



**Figuras 7.6B y C:** Se ven abundantes macrófagos espumosos con grandes vacuolas entre los haces musculares estriados. Las células musculares lucen bien preservadas. Hematoxilina y eosina, B. 4X, C. 32X.



**Figura 7.6D:** Con la coloración de Fite-Faraco, se demuestran bacilos y formas granulosas abundantes en los macrófagos vacuolados, 50X.



**Figura 7.7:** Paciente con lepra lepromatosa: secuelas graves con deformación y amputación digital.

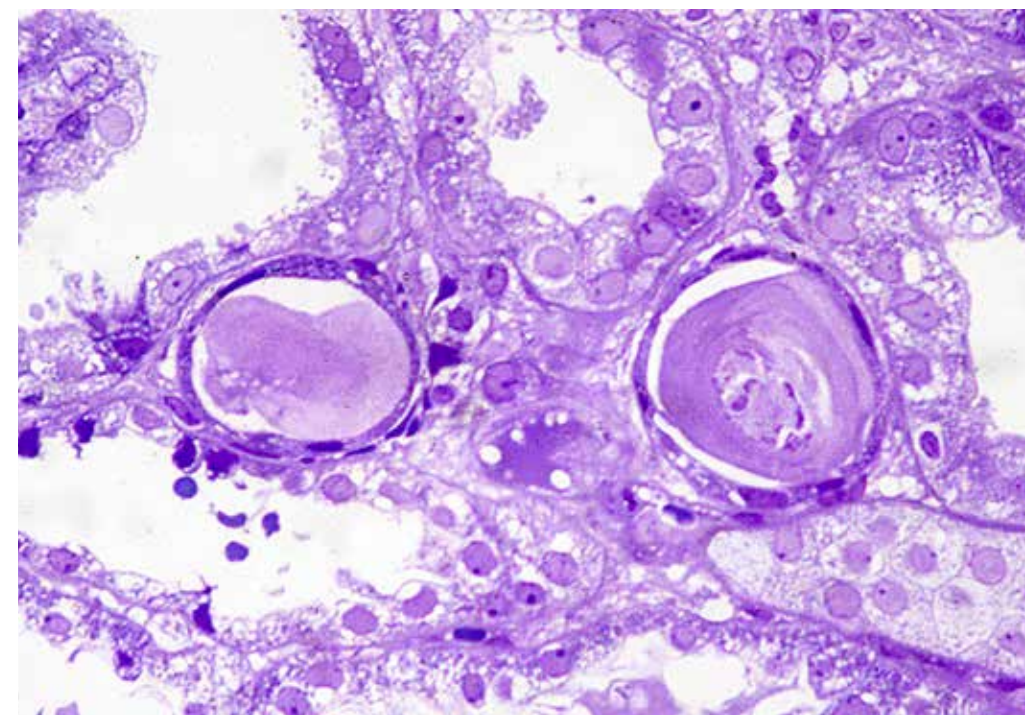
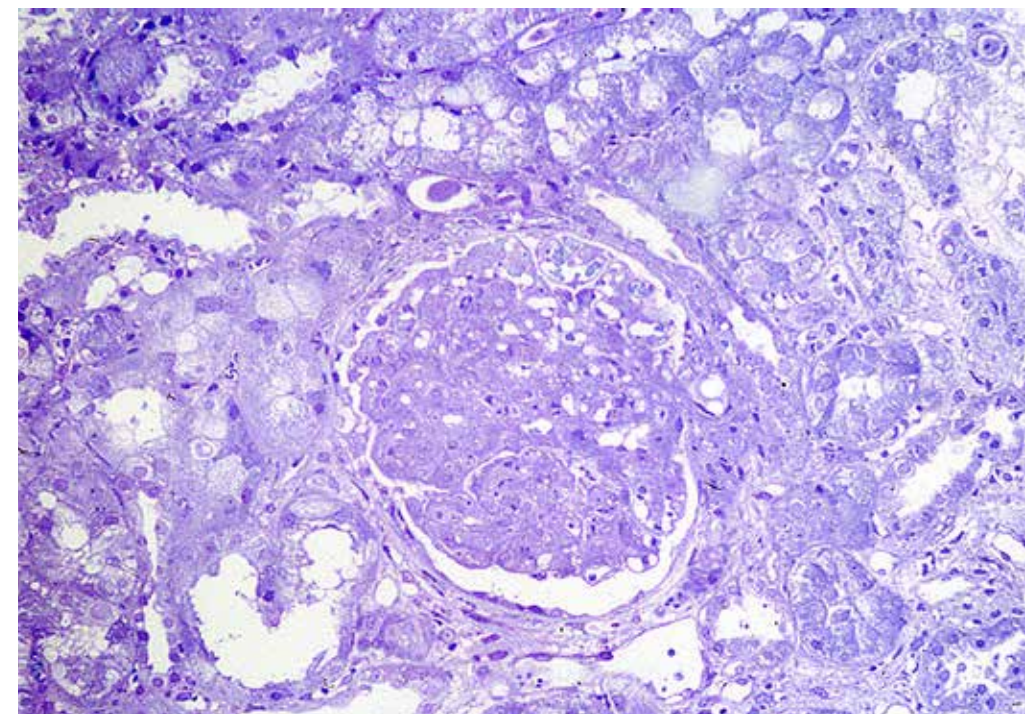
## Riñón

No se afecta por la presencia directa del bacilo ni por daño neural, sino, principalmente, por el depósito glomerular de complejos inmunitarios en la reacción de tipo 2, lo cual ocurre en el 100 % de los casos de eritema nudoso leproso<sup>1-5,7</sup>. Es una glomerulonefritis crónica, con mayor frecuencia membranosa<sup>7</sup> (*figuras 7.8 y 7.9*).

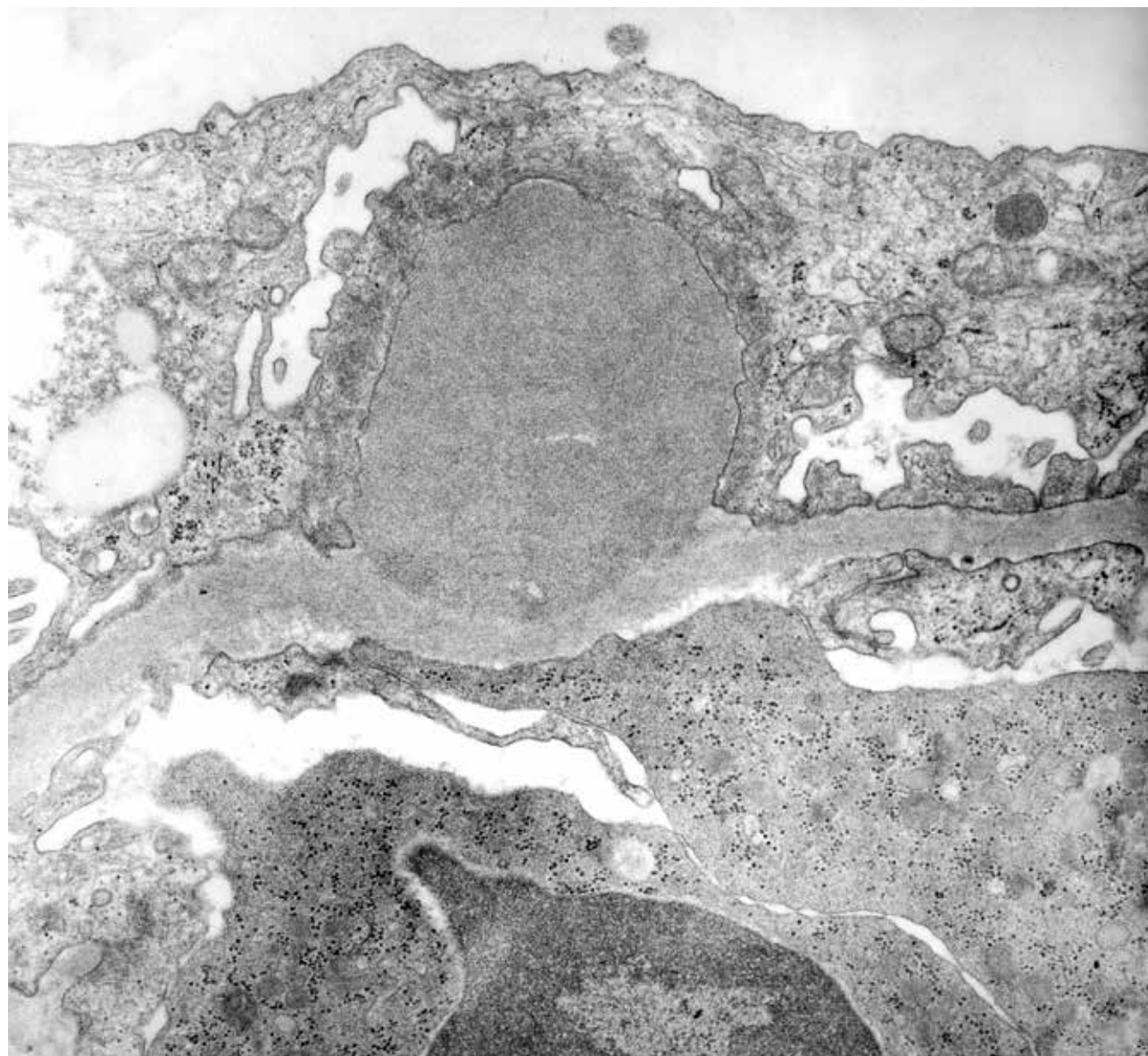
También se presenta esta alteración en pacientes con lepra lepromatosa. La nefritis túbulo-intersticial, aguda o crónica, y la deficiencia en la acidificación y concentración de la orina, también ocurren en la lepra multibacilar crónica, sin que se conozca su patogénesis<sup>7</sup>. La falla renal crónica y letal por amiloidosis secundaria sistémica, fue una causa importante de muerte en pacientes con lepra, que tuvieron su enfermedad sin tratamiento adecuado por siete años o más<sup>5,7,13,14</sup> (*figura 7.10*). La falla renal crónica fue la causa de muerte de 10 a 37 % de los pacientes con lepra lepromatosa<sup>2,15</sup> y, en China, entre el 2000 y el 2005, fue la segunda causa de muerte después del suicidio<sup>15</sup>. Las reacciones a medicamentos usados en la poliquimioterapia contra la lepra han sido otra causa importante de lesión renal grave, por complejos antígeno-anticuerpo o discrasias sanguíneas<sup>16</sup>.

Todo paciente con diagnóstico de lepra, especialmente multibacilar, y todo paciente con reacción de tipo 2, debe tener estudios eficientes y repetidos de laboratorio para investigar la presencia de albuminuria, hematuria y cilindruria, entre otros. La lesión renal en lepra es crónica y silenciosa. Estos resultados positivos indican daño renal, que es posible revertir con tratamiento adecuado, ojalá con la ayuda del nefrólogo.

## Figuras 7.8 - Biopsia renal un paciente con la enfermedad de Lucio

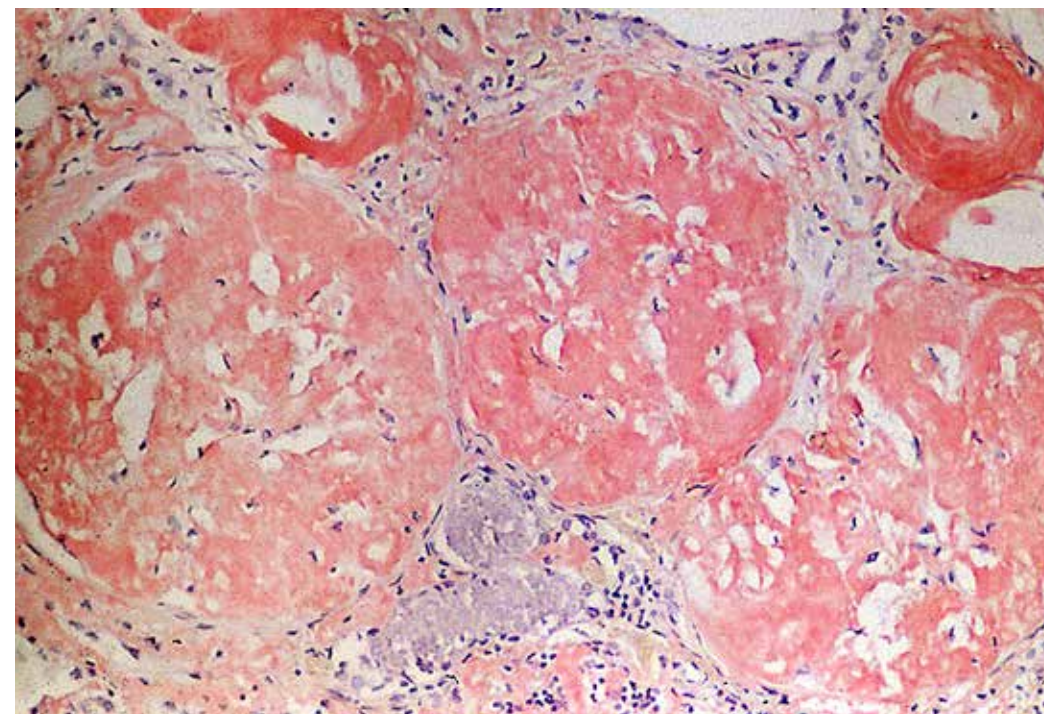


**Figuras 7.8A y B:** Glomerulonefritis membranosa. El glomerulo es hipercelular y tiene pocos capilares abiertos. Varios túbulos contienen cilindros hialinos, que se aprecian mejor en B. La biopsia renal fue incluida en resinas epóxicas, cortada a una micra de espesor y teñida con azul de toluidina, A. 16X, B. 40X.

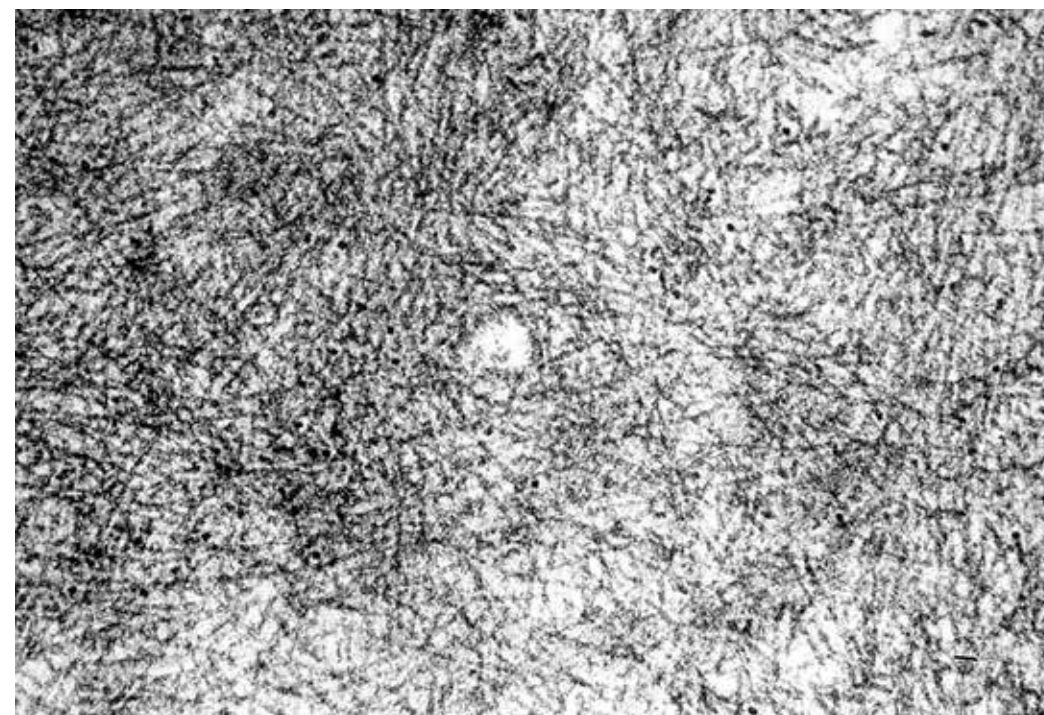


**Figura 7.8C:** Electromicrografía que muestra un prominente depósito subepitelial de complejos inmunitarios (demostrados por inmunofluorescencia). El depósito comprime el citoplasma del podocito. Dos polimorfonucleares (abajo) tienen pseudópodos que se dirigen a fagocitar el depósito, 12.000X.

### Figuras 7.9 - Riñón de un paciente muerto con lepra lepromatosa



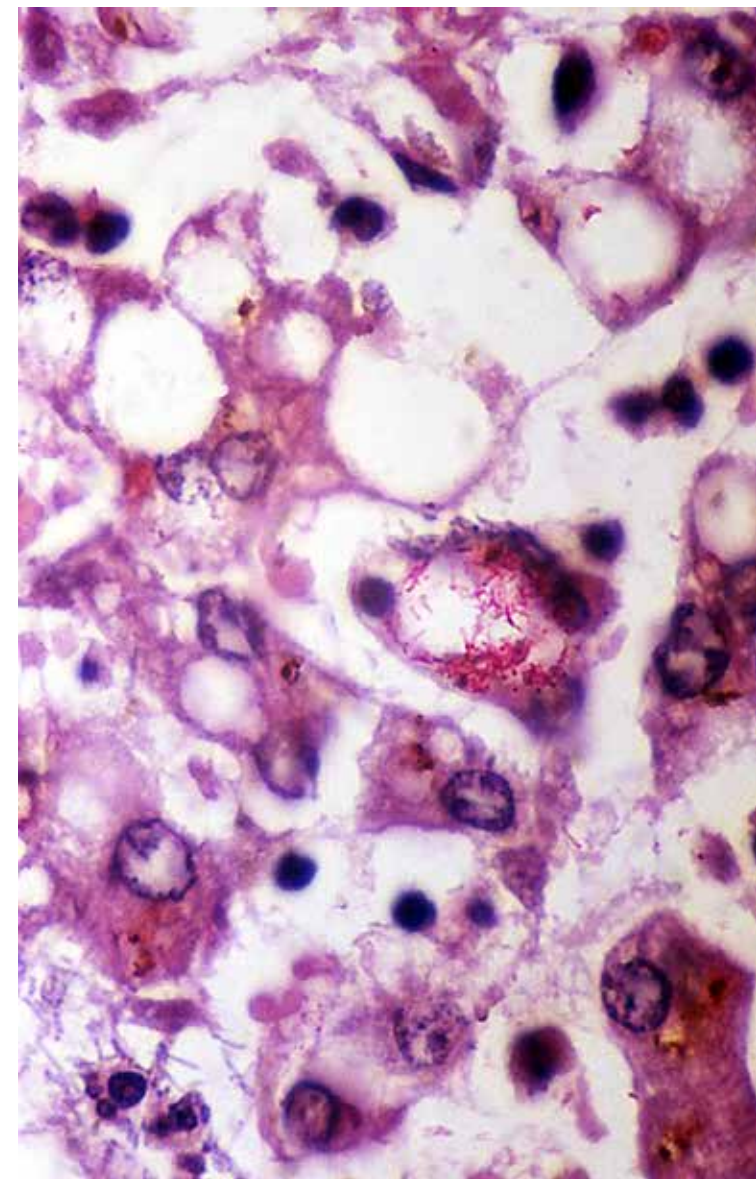
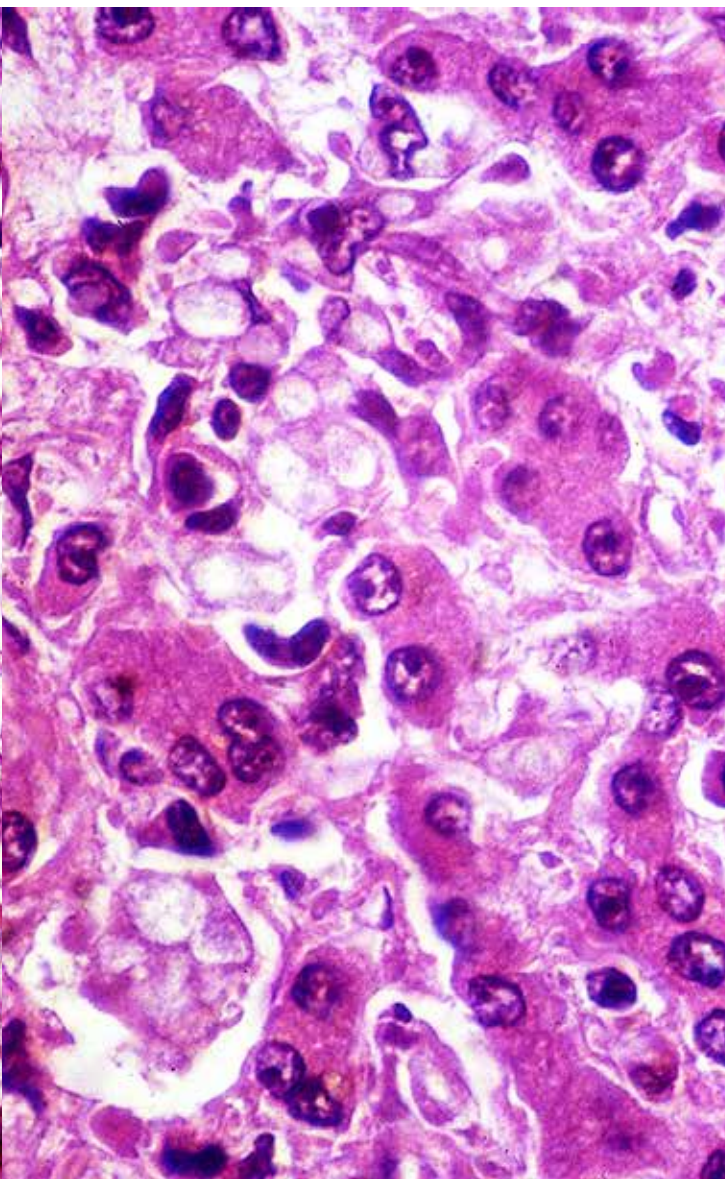
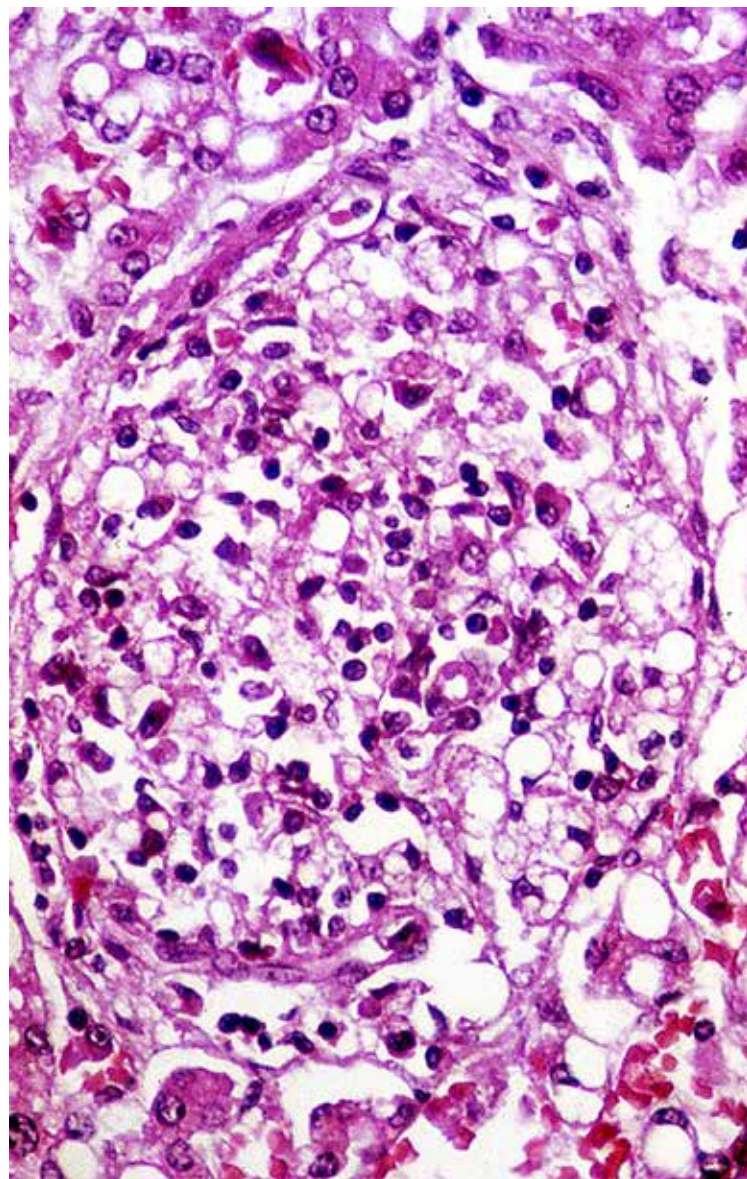
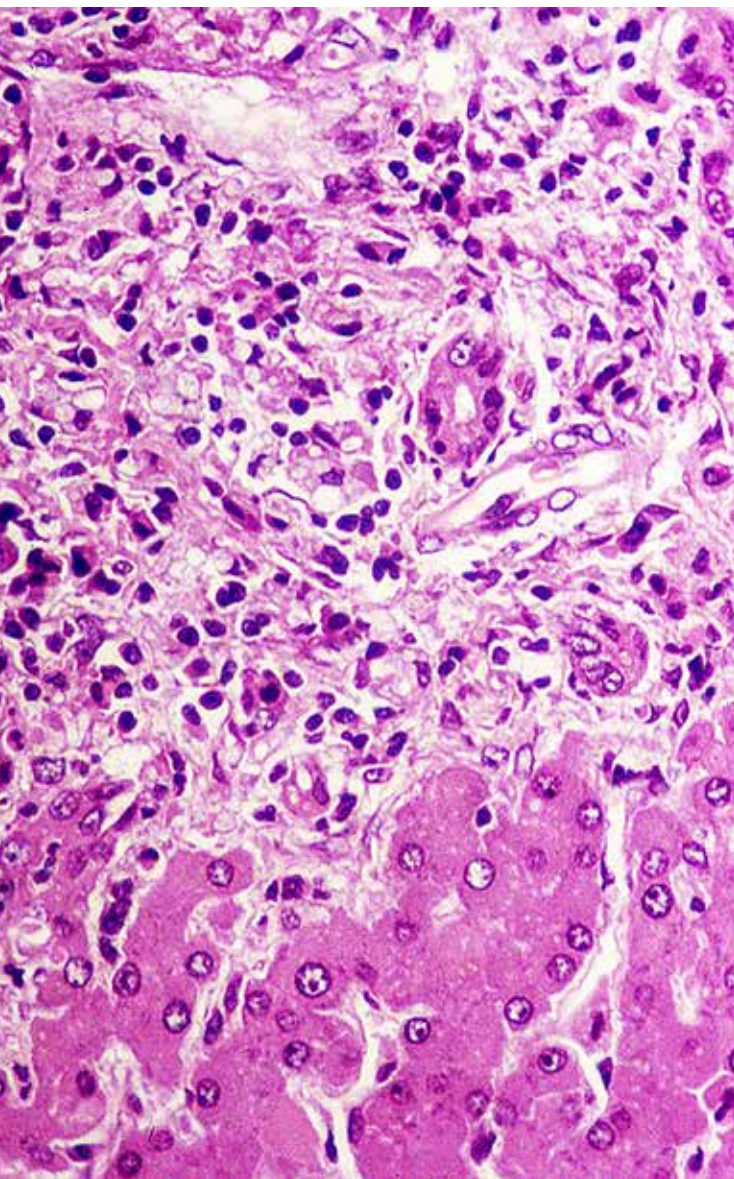
**Figura 7.9A:** Depósitos de amiloide en los tres glomérulos presentes y en los vasos. Rojo Congo, 25X.



**Figura 7.9B:** Electromicrografía de riñón que muestra los delgados y entrelazados filamentos del amiloide depositado.



**Figuras 7.10 - Hígado obtenido por viscerotomía en un paciente muerto con lepra**



**Figuras 7.10A y B:** Espacios porta con infiltrado notorio de macrófagos espumosos, con linfocitos y plasmocitos. Hematoxilina y eosina, 40X.

**Figura 7.10C:** Numerosos macrófagos espumosos separan los hepatocitos dentro del lobulillo. Hematoxilina y eosina, 100X.

**Figura 7.10D:** Los macrófagos contienen bacilos y globias. Coloración de Fite-Faraco, 100X.

## Hígado

Este órgano se afecta en 60 a 90 % de los pacientes con lepra lepromatosa y en 20 % de aquellos con lepra dimorfa tuberculoide <sup>2</sup>.

En las muestras de viscerotomía tomadas por el Instituto Nacional de Salud a mediados del siglo XX, provenientes de los leprocomios de Contratación y Agua de Dios, 24 de 36 pacientes con lepra lepromatosa tenían compromiso granulomatoso hepático, 6 de 7 con lepra dimorfa tuberculoide también lo presentaron y en diez pacientes con lepra indeterminada no se demostró lesión del hígado <sup>5</sup>.

No obstante, el hígado se afecta en todas las formas de lepra, inclusive en la infección sin enfermedad clínica <sup>17</sup>. En las biopsias hepáticas practicadas a 42 niños aparentemente sanos, hijos y convivientes de pacientes con lepra, 42 % presentó lesiones consistentes en hiperplasia de células de Küpffer, focos de necrosis, granulomas e inflamación portal <sup>17</sup>. Se detectaron bacilos ácido-alcohol resistentes en 9,5 % de los casos <sup>17</sup>. Estos hallazgos indican que la lepra es muy infecciosa, que no es "la menos infecciosa de las enfermedades infecciosas", que se disemina por vía sanguínea, una vez que el bacilo ha penetrado por la piel o por la nariz <sup>8,9</sup>, y que la reacción inmunitaria del huésped controla la mayoría de las infecciones, de tal manera que no se produce enfermedad <sup>1</sup>.

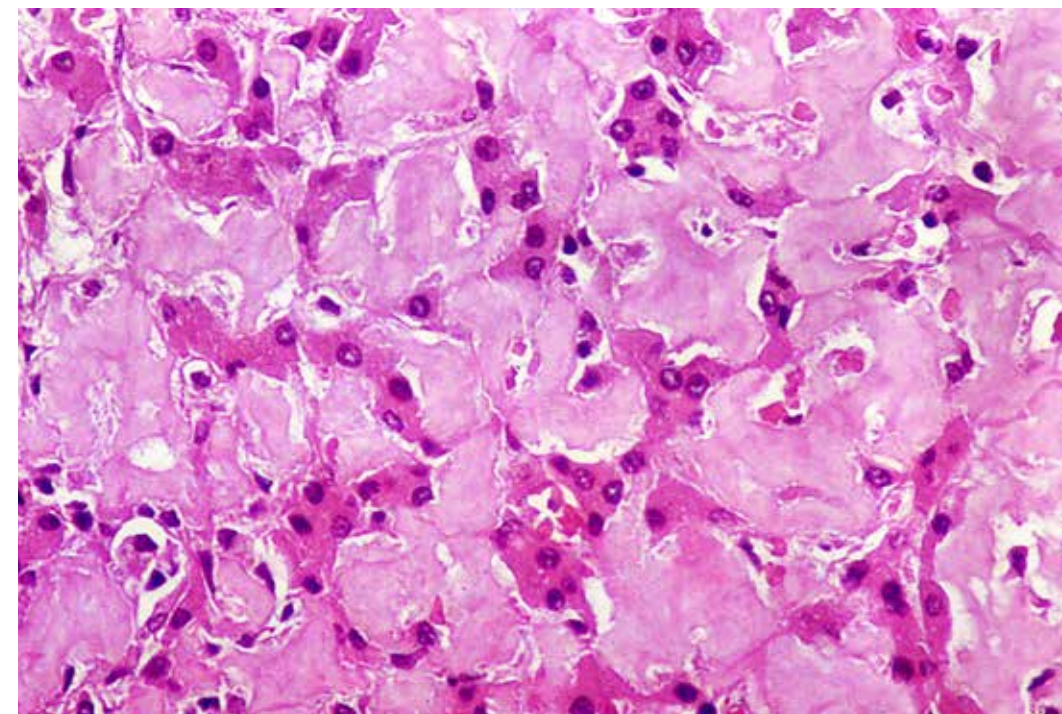
Microscópicamente, se observa hiperplasia e hipertrofia de las células de Küpffer y granulomas portales de células de Virchow, con pocos linfocitos y plasmocitos <sup>2,17</sup>. Los bacilos son abundantes, fagocitados por las células de Küpffer y las de Virchow (*figura 7.10*). El compromiso hepático en la amiloidosis secundaria es muy notorio (*figura 7.11*).

## Testículo

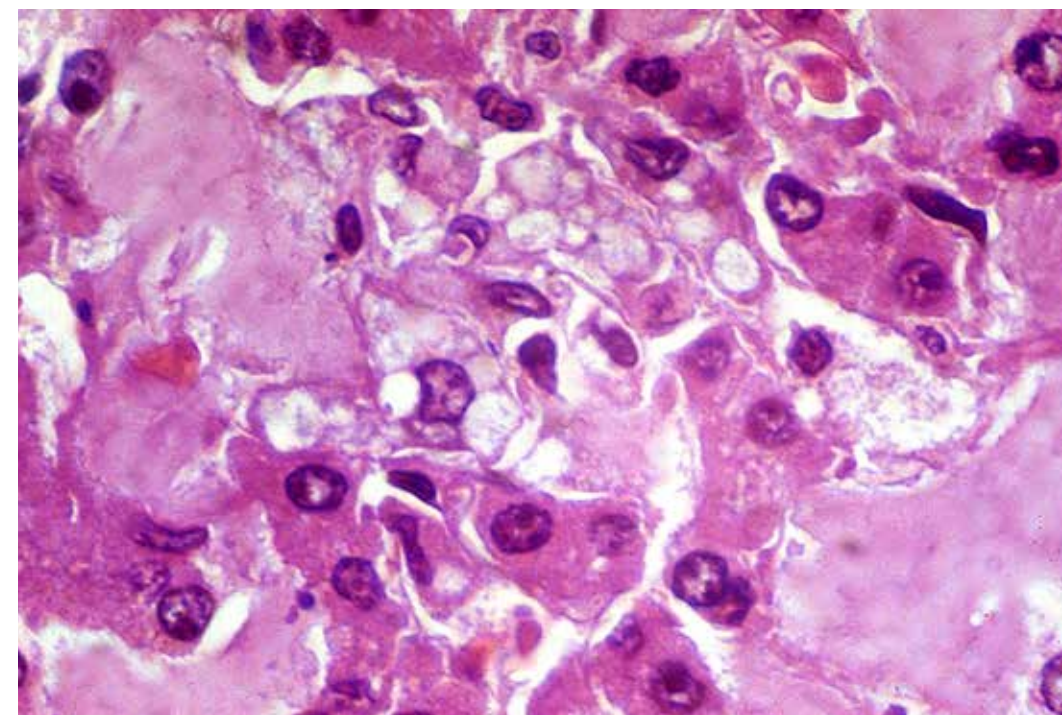
Los testículos sufren lesiones importantes en el 45 al 87 % de los pacientes con lepra lepromatosa (18-20). La orquitis aguda es la forma inicial de presentarse la enfermedad <sup>21</sup>. La temperatura testicular de 35 °C favorece la proliferación bacilar que es muy importante, destruye el parénquima testicular (*figuras 7.12-7.15*) y lleva a atrofia bilateral con hipogonadismo, que incluye azoospermia, esterilidad, disminución de la libido, impotencia, ginecomastia y osteoporosis <sup>18-20</sup>. Los niños con lepra lepromatosa también presentan lesión testicular que los lleva a presentar enanismo, falta de desarrollo de la pubertad, alopecia y ausencia de barba, y esterilidad <sup>18-20</sup>. El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado, evitan todas estas complicaciones.

En la reacción de tipo 2, el testículo está edematoso y notoriamente doloroso, condición que puede hacerse recidivante, crónica o persistente, como puede ser la evolución del eritema nudoso leproso. Aumenta gravemente el daño testicular y el dolor que genera era causa frecuente de suicidio cuando no se disponía de un buen tratamiento para esta reacción <sup>22</sup>. Los niveles de hormonas luteinizante y foliculoestimulante están elevados por la acción hipofisiaria que no encuentra reacción en testículos atróficos, mientras que los niveles de testosterona están bajos porque no hay células de Leydig que la produzcan <sup>19,20,23,24</sup>.

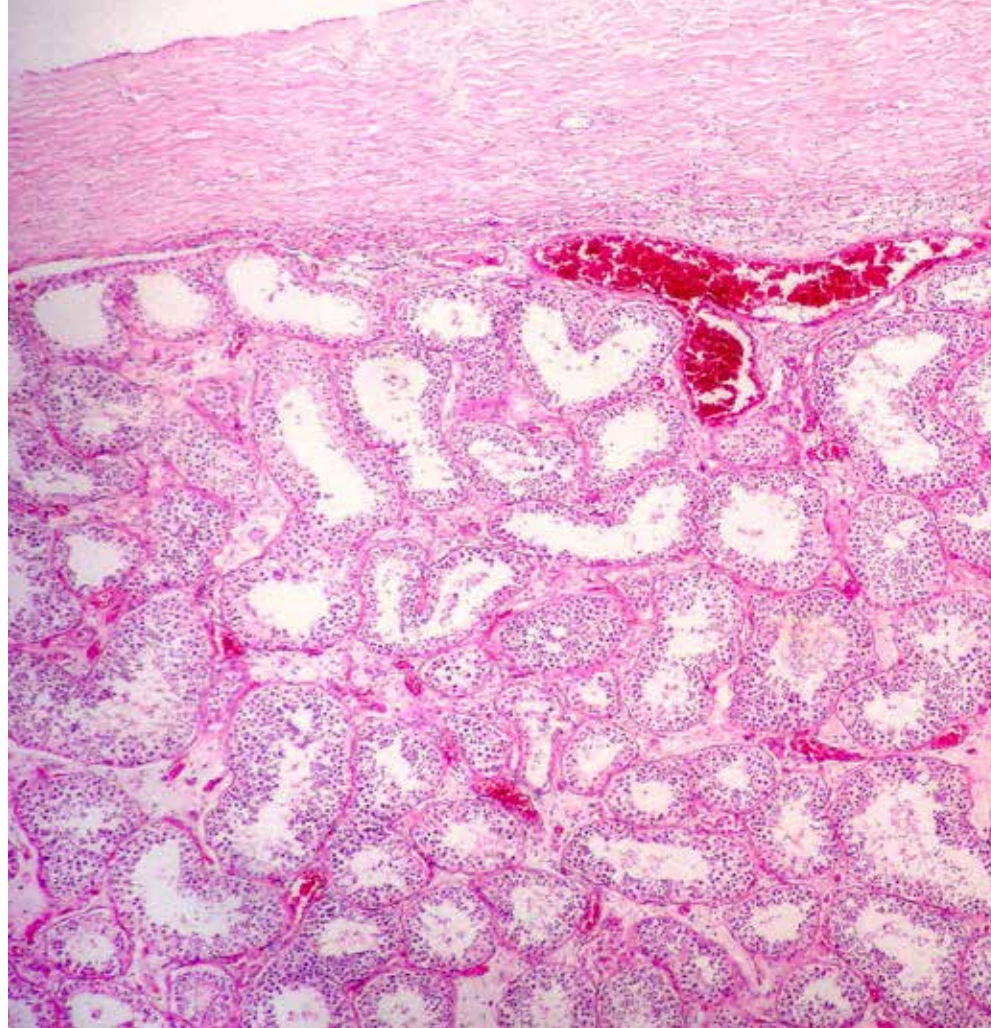
## Figuras 7.11 - Hígado de paciente muerto con lepra



**Figura 7.11A:** Depósito masivo de amiloide, homogéneo y eosinófilo, que separa y comprime los hepatocitos. Hematoxilina y eosina, 40X.

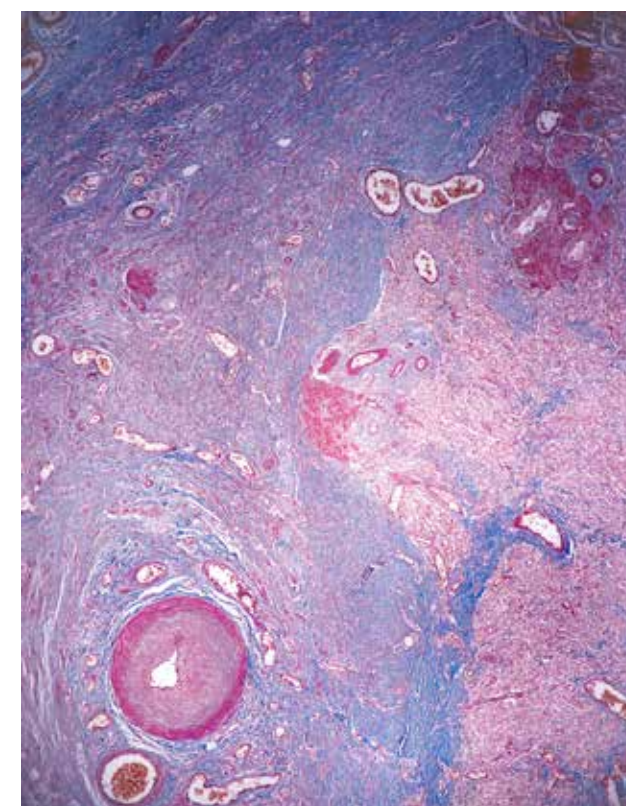
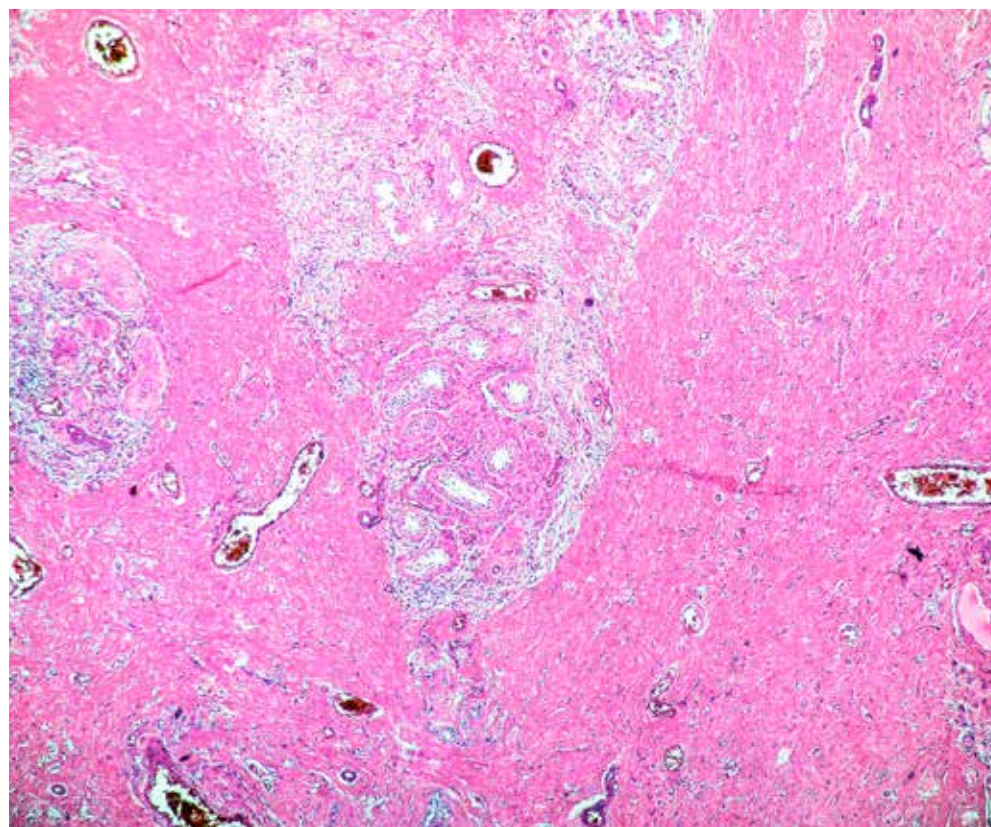


**Figura 7.11B:** Además del depósito de amiloide, se observan macrófagos espumosos. Hematoxilina y eosina, 100X.

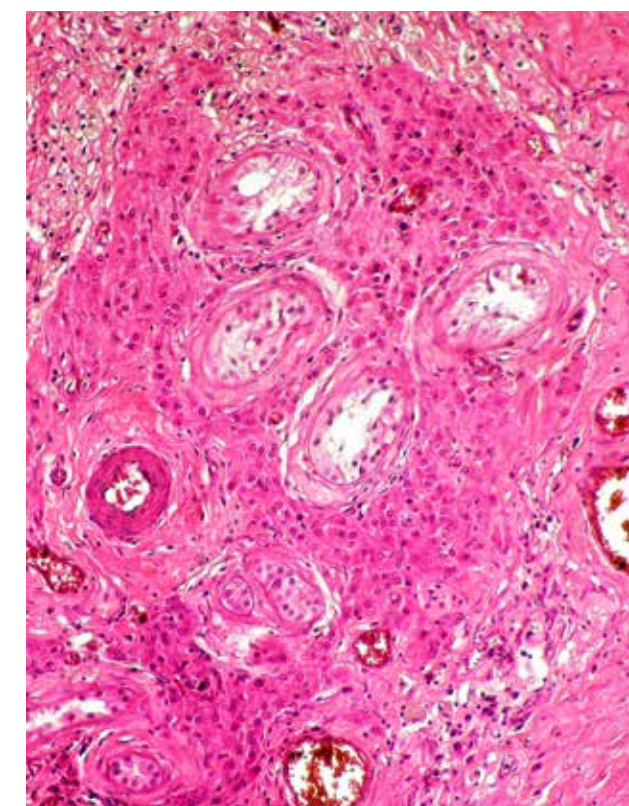


**Figura 7.12A:** Testículo normal. Se observa la albugínea, el parénquima con túbulos seminíferos y los vasos dilatados. Hematoxilina y eosina, A 10X.

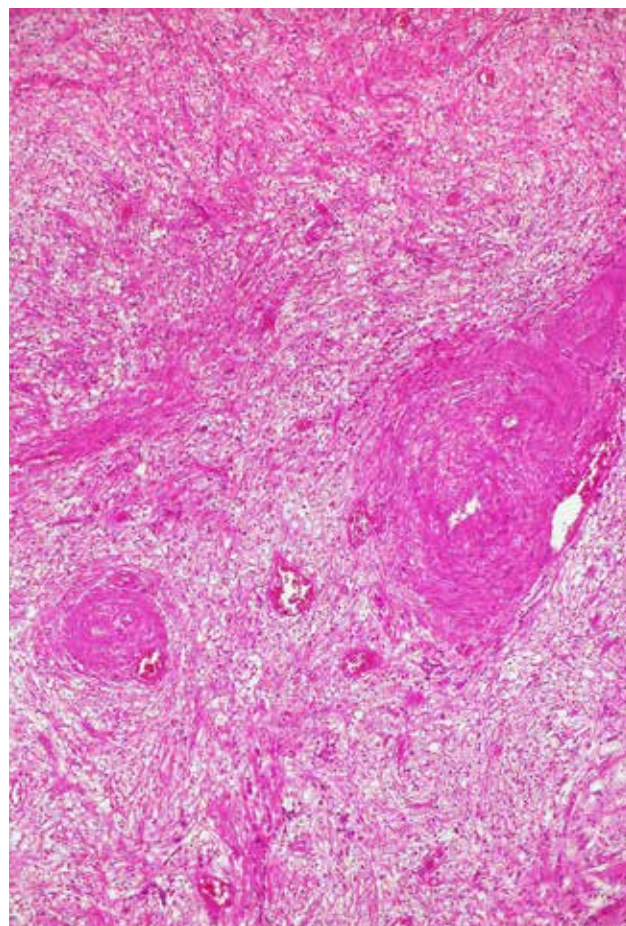
**Figura 7.12B:** Testículo amputado por reacción de tipo 2 persistente. El material rojo es colágeno cicatricial. En el centro hay remanentes de túbulos seminíferos y de células de Leydig. Los vasos están dilatados, rodeados por fibrosis. Hematoxilina y eosina, 6,3X.



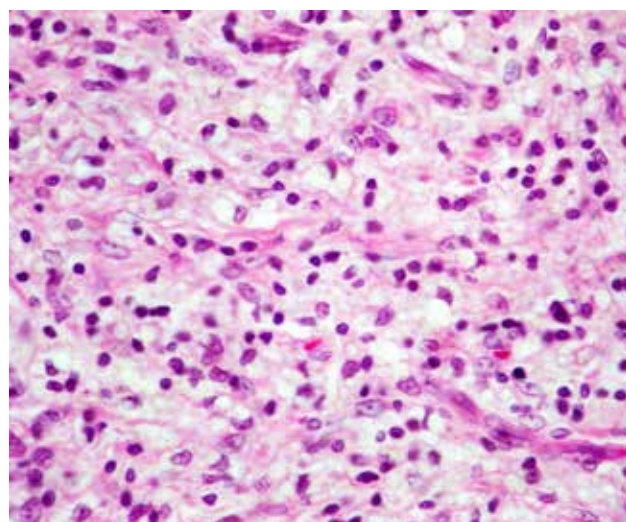
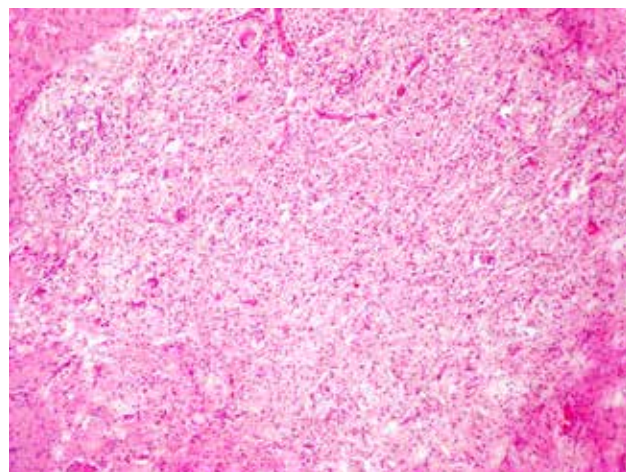
**Figura 7.12C:** Con esta tinción se muestra el colágeno de color azul, abundante, por la cicatrización inducida por el tratamiento. Las áreas rojas representan remanentes de túbulos seminíferos rodeados por células de Leydig. Los vasos están dilatados y una arteria de mediano calibre, abajo, a la izquierda, tiene pared gruesa y luz muy estrecha. Coloración tricrómica de Masson, 6,3X.



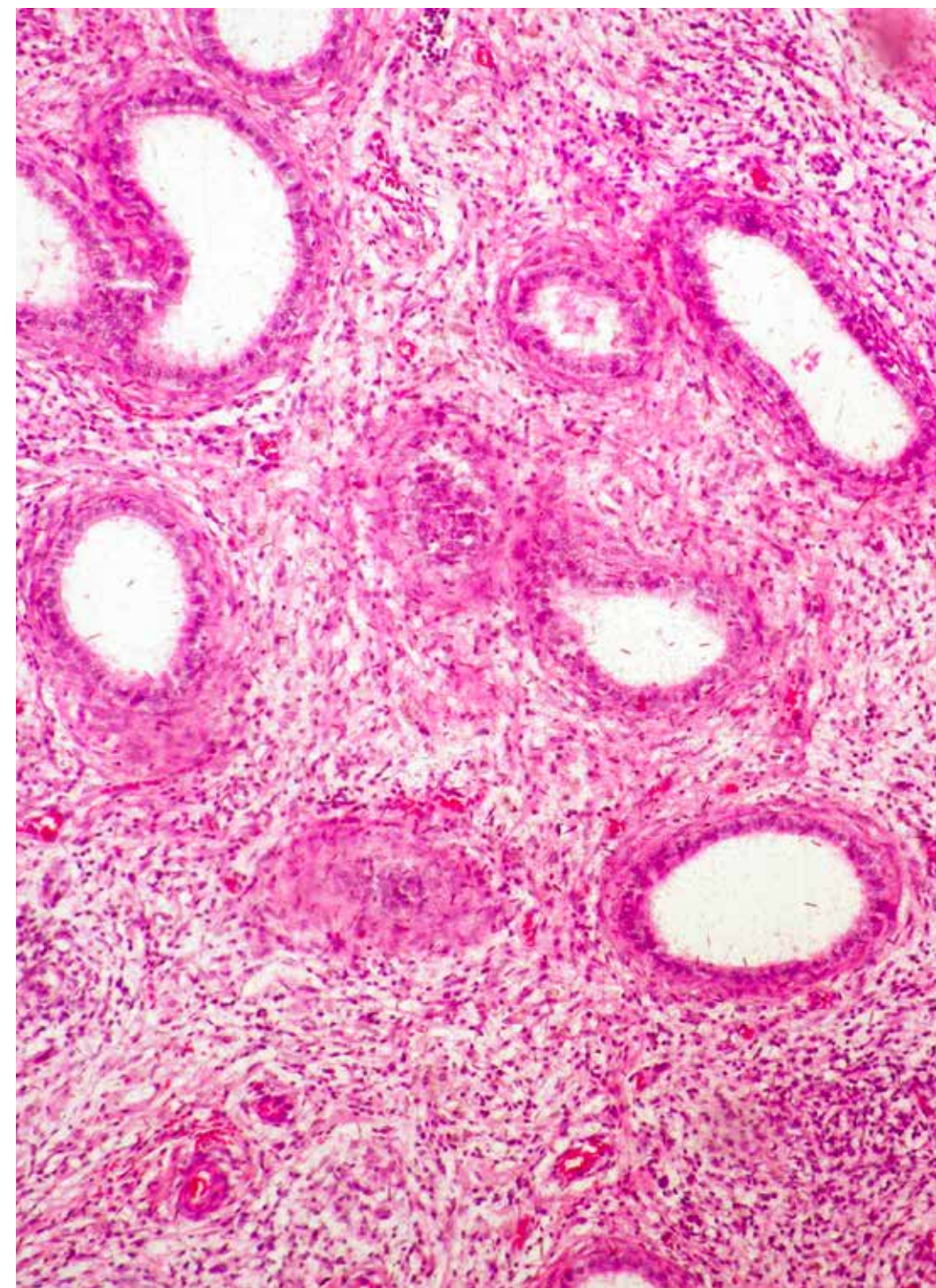
**Figura 7.12D:** Ampliación del área central de B. Muestra los túbulos seminíferos atróficos rodeados por prominentes conglomerados de células de Leydig. Hematoxilina y eosina, 40X.



**Figura 7.13A:** Testículo con fibrosis, vasos de pared gruesa y abundantes células vacuoladas. Hematoxilina y eosina 6.3X.



**Figuras 7.13B y C:** Las células vacuoladas son macrófagos espumosos que ya no contienen bacilos de Hansen porque fueron destruidos por el tratamiento. B. Hematoxilina y eosina 10X. C. Hematoxilina y eosina, 32X.



**Figura 7.14:** Testículo: conductos epididimarios rodeados por infiltrado de macrófagos vacuolados. Hematoxilina y eosina, 32X.

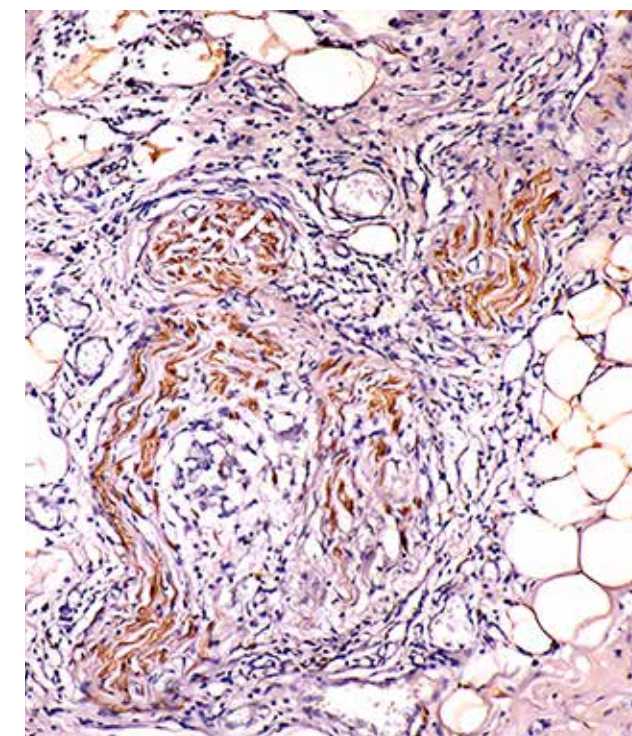
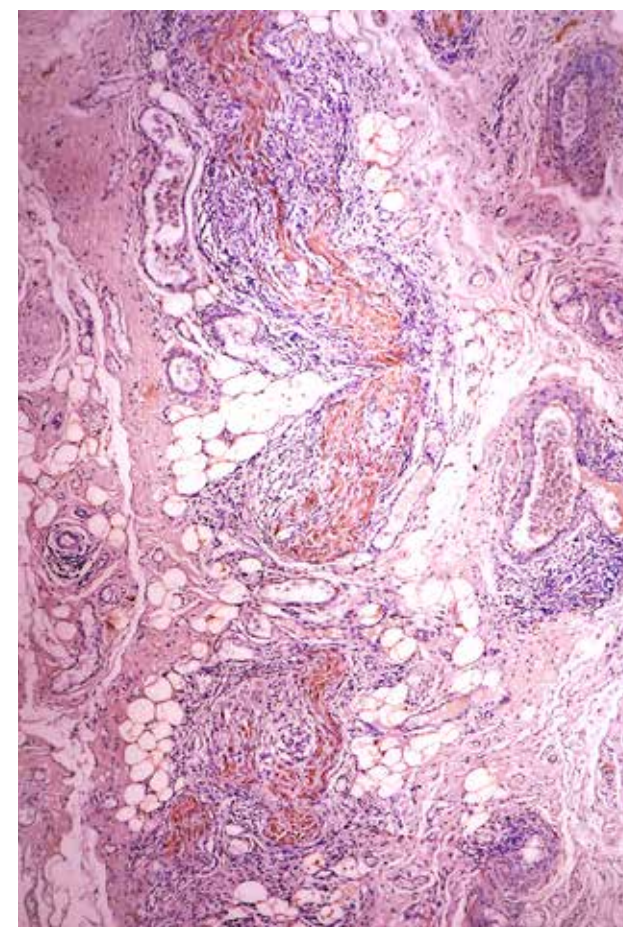
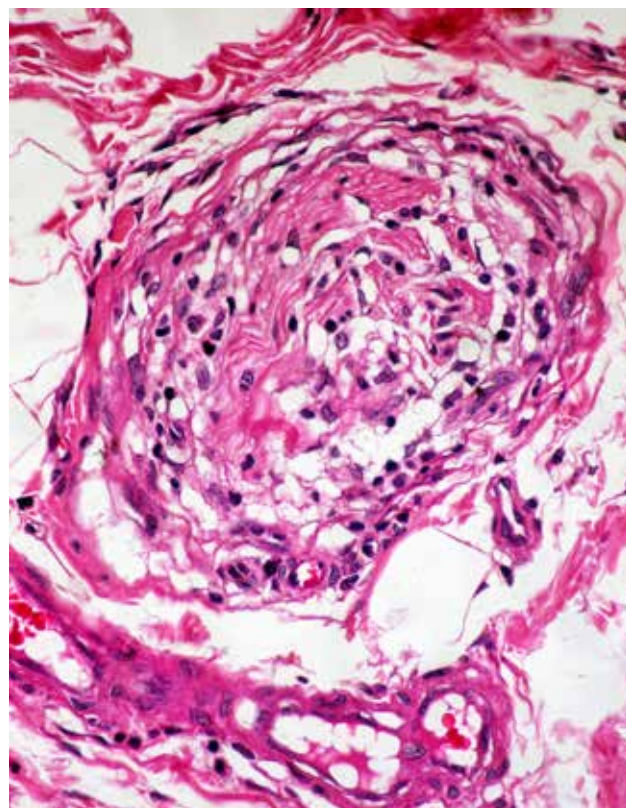
### Amiloidosis secundaria sistémica

Hay numerosos tipos de amiloidosis, algunos localizados y otros sistémicos, eventualmente letales, como la amiloidosis secundaria sistémica<sup>25-27</sup>. Esta resulta de la transformación macrofágica de la proteína amiloide A del suero, producida por el hígado, ante la presencia de inflamación crónica infecciosa persistente.

La tuberculosis, la lepra y las bronquiectasias fueron las causas más frecuentes de amiloidosis secundaria en un hospital universitario de Bogotá en el siglo pasado<sup>13</sup>. Los depósitos de la proteína, que tiene estructura semejante, pero composición química diferente en sus diversas presentaciones<sup>5,7,13,25-27</sup>, se hacen en el hígado, los glomérulos y los vasos renales (*figuras 7.9 y 7.11*), la vejiga, las glándulas suprarrenales y varios órganos más. Su depósito puede detenerse con el tratamiento adecuado de la enfermedad que la desencadena, pero sin este, es mortal en menos de tres años después de haber sido diagnosticada<sup>5,7,13</sup>. Los tratamientos modernos y las técnicas de diagnóstico<sup>25-27</sup>, junto con los programas de control de la lepra, deben hacer que esta complicación desaparezca.

Además de las complicaciones y de los daños que la lepra infringe al afectado, debe tenerse en cuenta que su distribución y su calidad de enfermedad olvidada, propician también que se asocie con otras enfermedades, tropicales o no, tales como la tuberculosis<sup>28</sup>, las leishmaniasis, las parasitosis intestinales, la lobomycosis y la diabetes<sup>29</sup>.

Las causas de muerte de los pacientes con lepra, que pueden tener un promedio de vida menor que la población general, incluyen la insuficiencia renal, la amiloidosis secundaria sistémica, la tuberculosis, las infecciones bacterianas pulmonares, la enfermedad hepática y los tumores malignos, algunos desarrollados sobre sus úlceras crónicas<sup>2,5,7,14,15</sup>.



**Figuras 7.15A, B y C:** Testículo: nervios testiculares rodeados por perinervio grueso, rodeados y permeados por histiocitos y linfocitos, con filetes nerviosos desfilcados, fragmentados y discontinuos. A. Hematoxilina y eosina, 40X. B y C: Inmunohistoquímica para S100, 25 y 40X.

## Lepra ocular

El polo anterior del ojo se afecta en el 70 % de los pacientes con lepra multibacilar, pero también la lepra paucibacilar origina daños oculares importantes. La temperatura ocular, 3 grados menor que el resto de la superficie corporal, favorece la colonización del bacilo de Hansen. Se afectan los párpados, la conjuntiva, la córnea, la esclerótica, el iris y la parte anterior de la coroides. No hay lesión de la retina ni del nervio óptico<sup>30-33</sup> (figuras 7.16 a 7.23).

Las lesiones oculares pueden ocurrir por colonización bacilar (lepra multibacilar), por daño de las ramas de los nervios trigémino y facial que inervan los ojos (lepra paucibacilar) y por las reacciones leprosas, principalmente la reacción de tipo 2 o eritema nudoso leproso (figuras 7.16 a 7.20).

Las lesiones oculares en la lepra dependen de la detección temprana y del seguimiento adecuado de los pacientes. Mientras más demorado sea el diagnóstico, mayor es la posibilidad de daño ocular<sup>30-33</sup>. Este puede ocurrir antes, durante la poliquimioterapia o después de esta que, sin embargo, es la conducta básica para evitar la pérdida visual. El iris y los procesos ciliares pueden albergar bacilos viables aun después del tratamiento poliquimioterapéutico adecuado<sup>30-33</sup>.

Los lepromas pueden comprometer la conjuntiva y extenderse a la córnea (figuras 7.16 a 7.18), el iris y los procesos ciliares. La lesión de la rama sensitiva del nervio trigémino origina anestesia de la córnea, una alteración grave y predisponente a la ceguera. La anestesia corneal fue el cambio más frecuente entre 112 pacientes colombianos (59 %), con 5 % de ciegos<sup>2</sup>. La lesión de la rama del nervio facial que inerva el músculo orbicular de los párpados origina lagofthalmos (figuras 7.16 a 7.23). La infiltración lepromatosa dérmica y la pérdida de la función neurosensible originan la madarosis, con la pérdida de la función protectora de estas estructuras. La reacción de tipo 2 produce conjuntivitis, dolor ocular y alteraciones diversas que conducen a alteraciones graves como el glaucoma, la ulceración corneana y la ceguera (figuras 7.16 a 7.18). Cursa con “ojo rojo” (figura 5.9), que es una alteración grave, que requiere manejo urgente, ojalá con la ayuda del oftalmólogo.

La lepra es la segunda causa de ceguera infecciosa en el mundo, después del tracoma, entidad que se describió por primera vez en Colombia en 2010<sup>34</sup>, y es la enfermedad infecciosa que afecta el ojo con mayor frecuencia<sup>32,33</sup>. Antes de la eliminación de la lepra como problema de salud pública, hacia el año 2000, se registraban 250.000 pacientes ciegos en el mundo por causa de la lepra<sup>30,33</sup>. La ceguera en la lepra se debe a la larga evolución de la enfermedad sin tratamiento, lo que facilita la ocurrencia de lagofthalmos, ectoprión y endoprión, madarosis, triquiasis, anestesia, opacidad y ulceración de la córnea, uveítis e iridociclitis (figuras 7.16 a 7.23).



**Figura 7.16:** Paciente con lepra lepromatosa. Placas infiltradas palpebrales y de la frente con hipotriquia de cejas y pestañas



**Figura 7.17:** Paciente con lepra lepromatosa. Deformación nasal, lepromas auriculares y de la cara, leproma conjuntival que se extiende a la córnea, madarosis y pseudoptosis palpebral.



**Figura 7.18:** Paciente con lepra lepromatosa. Infiltración palpebral, pérdida parcial de las cejas y triquiasis del párpado superior.



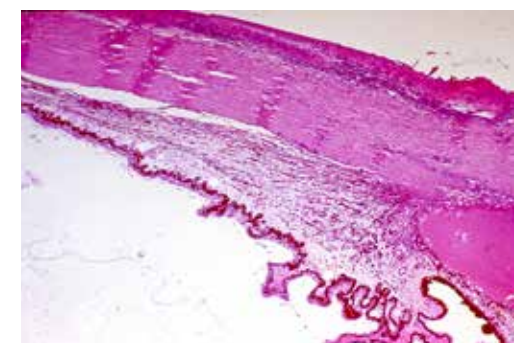
**Figura 7.19:** Eritema conjuntival en paciente con lepra lepromatosa y reacción de tipo 2; además, alopecia del tercio externo de la ceja.



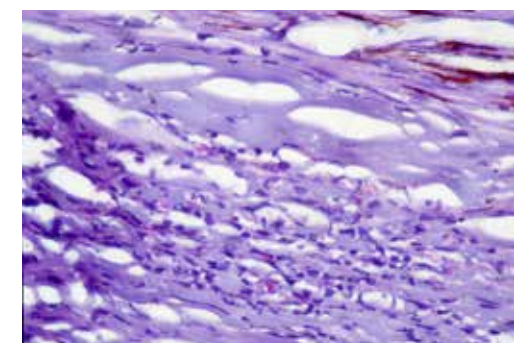
**Figura 7.20:** Paciente con lepra lepromatosa y eritema nudoso leproso persistente. Destrucción de ambos ojos, lagoftalmos, madarosis y deformidad nasal y de los labios.



**Figura 7.21:** Reacción de tipo 1, persistente, que puede lesionar los nervios palpebrales.



**Figura 7.22:** Resección ocular de paciente con lepra lepromatosa. Se aprecia inflamación de macrófagos y linfocitos de la esclerótica y el iris. Hematoxilina y eosina, 20X.



**Figura 7.23:** Se demuestran bacilos y globias. Coloración de Fite Faraco, 40X.

## Referencias

- Scollard DM. Leprosy. In: Procop GW, Pritt BS, editors. *Pathology of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 434-58.
- Ridley DS, Job CJ. The pathology of leprosy. In: Hastings RC, editor. *Leprosy*. London: Churchill Livingstone; 1985.
- Tze-Chun L, Ju-Shi Q. Pathological findings on peripheral nerves, lymph nodes, and visceral organs of leprosy. *Int J Lepr*. 1984;52:377-83.
- Talhari S, Neves RG, Penna GO, De Oliveira ML. Hanseníase. Cuarta edição. Manaus: Damasio da Silva; 2006.
- Rodríguez G, Orozco LC. *Lepra*. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1996.
- Miller H, Gallego G, Rodríguez G. Evidencia clínica de tracoma en indígenas colombianos del departamento del Vaupés. *Biomédica*. 2010;30:432-9.
- Rodríguez G, Berrío J, Sarmiento L. La lepra y el riñón. *Biomédica*. 1999;19:45-55.
- Cree IA, Cairns SW. Leprosy transmission and mucosal immunity: Towards eradication? *Lepr Rev*. 1998;69:112-21.
- Job CK, Jayakumar J, Kearney M, Gillis TP. Transmission of leprosy: A study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:518-21.
- Servato JP, Barbosa De Paulo LF, De Faria PR, Cardoso SV, Loyola AM. Oral manifestation of lepromatous leprosy: Diagnosis and management. *Infection*. 2014;42:1069-70. doi: 10.1007/s15010-014-0634-0
- Scollard DM, Skinsnes OK. Oropharyngeal leprosy in art, history and medicine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;87:463-70.
- Rodríguez G. Adenopatías generalizadas como presentación de la reacción leprótica tipo 2. *Biomédica*. 2003;23:373-87.
- Panqueva C, Rodríguez G. Amiloidosis sistémica en autopsias. Revisión de la casuística en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá. *Acta Med Colomb*. 1986;11:87-91.
- Date A, Harihar S, Veyararthini SE. Renal lesions and other major findings in necropsies of 133 patients with leprosy. *Int J Lepr other Mycobact Dis*. 1985;53:455-60.
- Shen J, Liu M, Zhou M, Li, W. Causes of death among active leprosy patients in China. *Int J Dermatol*. 2011;50:57-60.
- Brasil MT, Opromola D, Marzilak M. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. *Int J Lepr*. 1996;64:97-104.
- Rodríguez G, Ricaurte O, Jaramillo P. Granulomas infecciosos del hígado. *Biomédica*. 1989;9:32-6.
- Jeanselme ED. *La lepre. Appareil Génital*. Paris: G. Doin & Cie. 1934. p. 471-86.
- Rea T. A comparative study of testicular involvement in lepromatous and borderline lepromatous leprosy. *Int J Lepr*. 1988;56:383-8.
- Rodríguez G, Abaúnza C, Vargas EJ, López F. La lepra y el testículo. *Biomédica*. 2012;32:13-22.
- Akhtar M, Ali MA, Mackey DM. Lepromatous leprosy presenting as orchitis. *Am J Clin Pathol*. 1980;73:712-15.
- Bjune G. Reactions in leprosy. *Lepr Rev*. 1983;(Special Issue):61S-7S.
- Ishikawa S, Mizushima M, Furuta M, Ishikawa A, Kawamura K. Leydig cell hyperplasia and the maintenance of bone volume: Bone histomorphometry and testicular histopathology in 29 male leprosy autopsy cases. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2000;68: 258-66.
- Ishikawa A, Ishikawa S, Hirakawa M. Osteoporosis, bone turnover and hypogonadism in elderly men with treated leprosy. *Lepr Rev*. 2001;72:322-9.
- Fernández-Flores A. Cutaneous amyloidosis: A concept review. *Am J Dermatopathol*. 2012;34:1-17.
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermarck P. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21:221-4.
- Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, Kerry C, Lavatelli F, Foli A, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidosis. *Blood*. 2015. doi: 10.1182/blood-2014-11-609883
- Scollard DM, Dasco MM, Abad-Venida ML. Tuberculosis and leprosy. Classical granulomatous diseases in the twenty-first century. *Dermatol Clin*. 2015;33:541-62.
- Gardiner BJ, Machado PRL, Ooi WW. Comorbidities in patients with Hansen's disease. In: Scollard DM, Gillis TP, editors. *International Textbook of Leprosy*. Greenville, SC: American Leprosy Missions; 2016.
- Sarmiento C, Rodríguez G. *Lepra ocular*. En: *Lepra*. Rodríguez G y Orozco LC, editores. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1996. p. 99-205.
- Muvdi S, Muñoz D, Segura MM, Porras L. Descripción de las alteraciones oculares en pacientes con enfermedad de Hansen. *Médicas UIS*. 2006;19:157-62.
- Bairappagari MEJ, Thompson KJT, Daniel E. The eye in leprosy. In: Scollard DM, Gillis TP, editors. *The International Textbook of Leprosy*. Greenville, SC: American Leprosy Missions; 2016.
- Ogborogu EU, Omoti AE, Edema OT, Ese-Onakewhor JN. A review of the ophthalmic manifestations of leprosy. *Ann Med Surg Pract*. 2018;3:60-70.
- Miller H, Gallego G, Rodríguez G. Evidencia clínica de tracoma en indígenas colombianos del departamento del Vaupés. *Biomédica*. 2010;30:432-9.



## Hallazgos radiográficos en manos y pies

Enrique Calvo-Páramo

## Anexo

Las lesiones óseas en la lepra afectan principalmente las manos y los pies, y en casos más avanzados, los huesos del cráneo o del esqueleto axial.

Los hallazgos pueden dividirse en cambios específicos, inespecíficos y osteoporóticos. Los específicos se producen por invasión ósea directa de *Mycobacterium leprae*. La infección ósea ocurre usualmente por contigüidad de la piel adyacente. Inicialmente, se observa un aumento fusiforme de los tejidos blandos, después periostitis, y posteriormente osteítis y osteomielitis (*figura 7.24*).

La osteítis leprosa de las manos comúnmente compromete los extremos distales de las falanges proximales y medias, mientras que, en los pies, afecta generalmente las cabezas de los metatarsianos.

Corrientemente, las lesiones óseas comprometen las epifisis y las metáfisis de las falanges y, menos frecuentemente, los metacarpianos o metatarsianos. Si, además, la osteomielitis se asocia con anestesia, habitualmente suele perderse una parte o todo el hueso (*figura 7.25*).

Si la enfermedad progresa, las trabéculas óseas se destruyen, lo que produce una imagen de quistes o de 'panal de abejas' en los estudios radiográficos (*figura 7.26*).

Los agujeros nutricios pueden observarse amplios o engrosados. Si el paciente mejora, las imágenes de las lesiones óseas muestran márgenes escleróticas bien definidas.

A medida que la enfermedad evoluciona, pueden ocurrir fracturas y colapso epifisiario. Cuando la enfermedad está en mejoría, vuelve a haber mejor definición de los bordes del hueso comprometido, aunque generalmente, se ven secuelas como deformidades o subluxaciones.

El compromiso articular se relaciona con la extensión de la infección ósea o foco infeccioso periarticular (*figura 7.27*).

**Figura 7.24:** Mano, detalle del segundo dedo. Aumento de la densidad y el grosor de los tejidos blandos, y reacción perióstica en la falange media.



**Figura 7.25:** Mano, proyección lateral. Reabsorción de las falanges medias en el segundo y el tercer dedo, y fragmentación ósea con bordes borrosos debido a la infección ósea.



**Figura 7.26:** Mano, detalle del segundo dedo en proyección postero-anterior. Ejemplo de patrón en "panal de abejas" localizado en las articulaciones interfalángicas distal y proximal.



**Figura 7.27:** Pie, detalle del quinto dedo. Pérdida de los límites óseos de la articulación metatarso-falángica como extensión de la infección ósea.

Como consecuencia de las lesiones nerviosas, se producen cambios óseos inespecíficos o indirectos, los cuales son los más frecuentes, con una relación aproximada de 2 a 1 si se comparan con los específicos.

Inicialmente, como resultado de la neuritis aguda asociada al intenso dolor del paciente como resultado del intenso dolor que la acompaña, se producen inmovilización, desequilibrio muscular y contracturas del área afectada (*figuras 7.28 y 7.29*).

El trauma repetitivo secundario al daño motor o sensorial, ocasiona gran destrucción ósea y articular que, generalmente, se asocian con infección y osteoporosis.

La denervación motora se asocia con reabsorción del hueso esponjoso y con atrofia concéntrica; el resultado es elafilamiento de los aspectos distales de los huesos (signo del palo de caramelo lamido) (*figura 7.30*). Ocurre más frecuentemente en los metatarsianos y en los huesos del tarso, que en las falanges. Después de varios años de evolución, algunas falanges se pueden perder, especialmente si se ha presentado infección (*figura 7.31*).

La desintegración del tarso no es infrecuente. En casos extremos de disolución, hay separación del mediopié, del antepié y del retropié (*figura 7.32*).

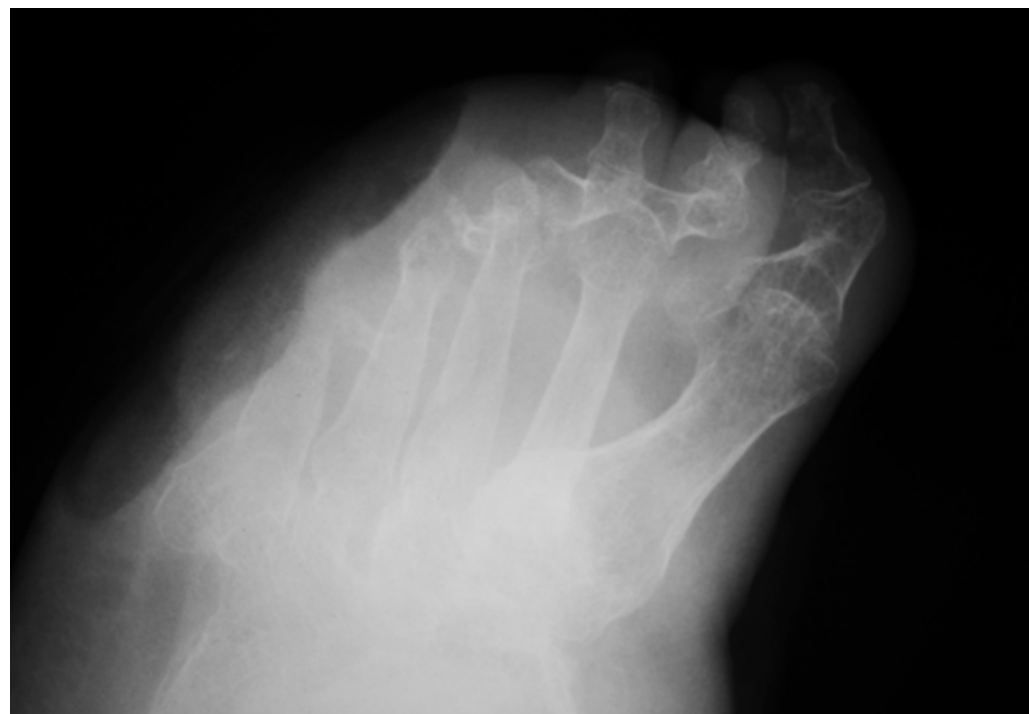


**Figura 7.28:** Mano, proyección postero-anterior. Deformación en flexión del cuarto y del quinto dedos por compromiso del nervio cubital.

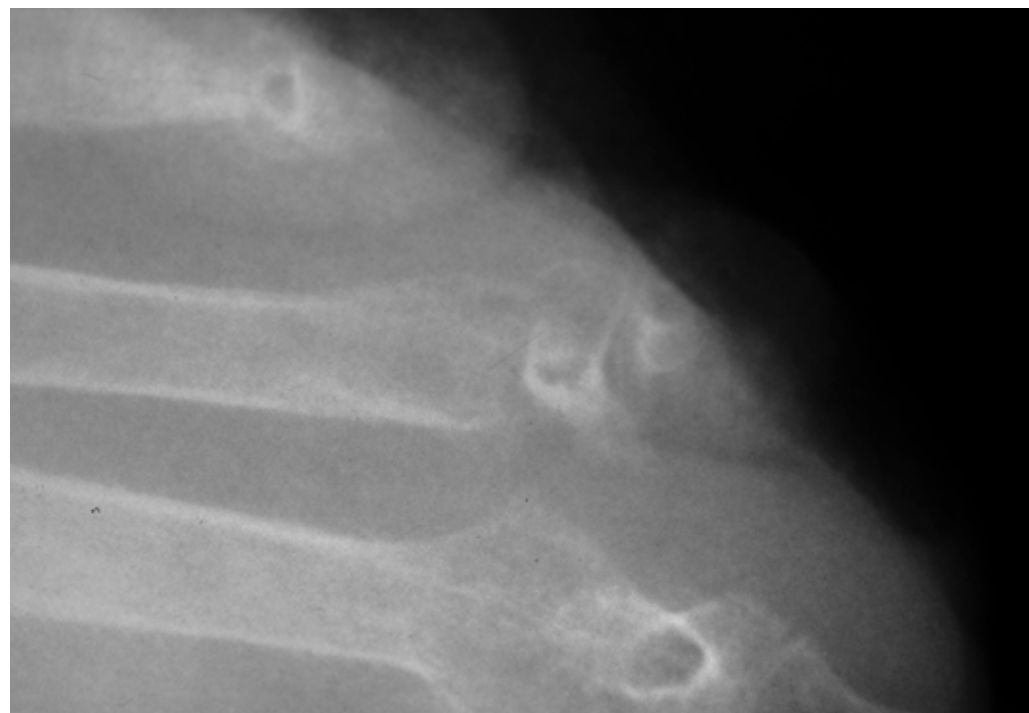


**Figura 7.29:** Mano, proyecciones postero-anterior y lateral. Deformación en flexión de todos los dedos.

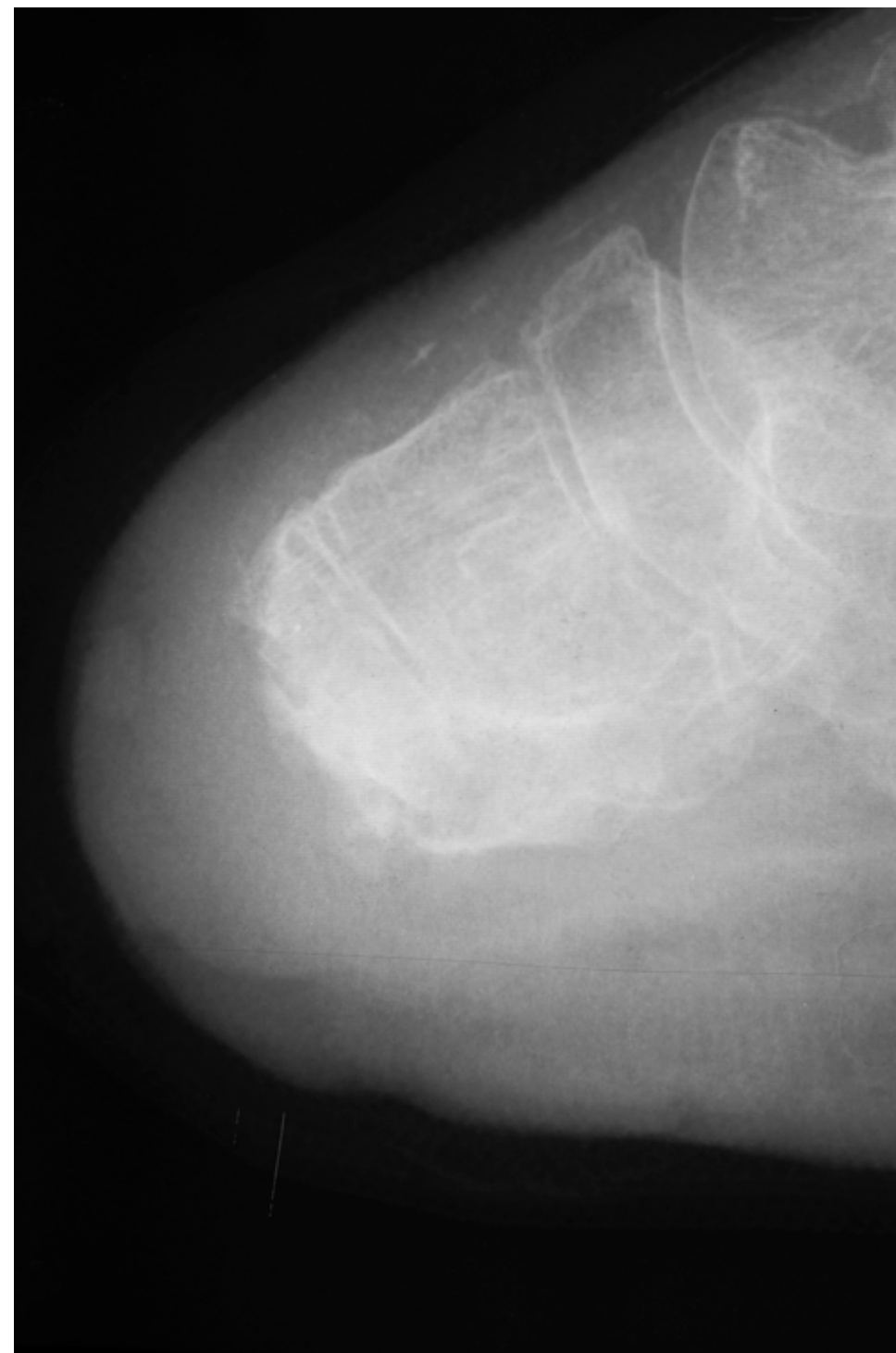
**Figura 7.30:** Pie, proyección dorso-plantar. Atrofia concéntrica del quinto metatarsiano y solución de continuidad del aspecto proximal del metatarsiano.



**Figura 7.31:** Pie, detalle del quinto dedo. Atrofia concéntrica con bordes mal definidos en su aspecto distal, reacción perióstica y destrucción de las falanges correspondientes.



**Figura 7.32:** Pie, proyección lateral. Ausencia de las estructuras óseas del antepié y, parcialmente, del mediopié; en los bordes distales, reacción perióstica y bordes mal definidos de la articulación metatarsiana asociada con infección e importante osteopenia. Calcificaciones en los tejidos blandos del aspecto dorsal del pie.



### Lecturas recomendadas

1. Enna CD, Jacobson RR, Rausch RO. Bone changes in leprosy: A correlation of clinical and radiographic features. *Radiology*. 1971;100(2):295-306.
2. Karat S, Karat AB, Foster R. Radiological changes in bones of the limbs in leprosy. *Lepr Rev*. 1968;39(3):147-69.
3. Mohammad W, Malhotra SK, Garg PK. Clinico-radiological correlation of bone changes in leprosy patients presenting with disabilities/deformities. *Indian J Lepr*. 2016;88(2):83-95.
4. Resnick D, Niwayama G. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1981.
5. Thappa DM, Sharma VK, Kaur S, Suri S. Radiological changes in hands and feet in disabled leprosy patients: A clinico-radiological correlation. *Indian J Lepr*. 1992;64(1):58-66.

# Mecanismos del daño de los nervios

---

---

*Sandra Muvdi-Arenas*

# 8

---

---

En todos los casos de lepra hay compromiso de los nervios periféricos. Los agentes etiológicos de la enfermedad, *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis*, tienen especial predilección por las células de Schwann<sup>1</sup>.

La barrera hematoneural brinda protección inmunológica a los nervios. Las fibras nerviosas individuales están cubiertas por el endoneuro y se agrupan para formar fascículos nerviosos; a su vez, los fascículos están envueltos por el perineuro. El nervio está compuesto por varios fascículos y los recubre el epineuro, su capa más externa. Esta consiste de tejido conjuntivo grueso y fibras de colágeno, y la atraviesan los vasos sanguíneos que irrigan el nervio (*vasa nervorum*). Este recubrimiento de tejido conjuntivo forma una barrera protectora efectiva entre el nervio, y la sangre y los fluidos tisulares. Cuando se producen lesiones o infecciones como la lepra, se pierde la acción protectora de esta barrera<sup>2</sup>.

Aunque no está claro el mecanismo por el cual la lepra lesiona los nervios en los humanos, los estudios en animales han permitido plantear posibles mecanismos de la lesión. Después de establecerse la infección, los bacilos llegan a las células endoteliales, se acumulan en los vasos linfáticos del epineuro y, desde allí, pueden acceder a los *vasa nervorum*. Se produce inflamación alrededor de los focos de infección y esta inflamación asciende proximalmente desde las lesiones cutáneas, luego afecta los nervios subcutáneos y, finalmente, afecta los troncos nerviosos.

Su localización endotelial le permite ingresar por vía vascular a través de la vaina perineural impermeable hacia el compartimiento endoneural, posiblemente en los macrófagos. Una vez en el fascículo neural, el glucolípidio fenólico 1 (Phenolic Glycolipid-1, PGL-1) presente en la pared del bacilo, se une a la célula de Schwann por medio de la porción alfa 2 de la laminina, y la célula de Schwann ingiere el bacilo.

Una vez dentro de esta, el bacilo sobrevive en condiciones similares a como lo hace en el macrófago. El bacilo puede infectar células de Schwann mielinizadas y no mielinizadas; sin embargo, por ser un bacilo atóxico, su presencia allí no causa una lesión neural importante.

La producción de óxido nítrico para destruir el bacilo puede causar desmielinización segmentaria. También, se ha planteado la activación del receptor de cinasa de tirosina ErbB2 por parte del bacilo, el cual activa las vías de transducción (Erk1/2) y puede mediar la desmielinización de las células de Schwann. Se ha encontrado aumento de las metaloproteinasas (*Matrix Metalloproteinase*, MMP) MMP-2 y MMP-9 en los nervios inflamados por la lepra, producidas probablemente por las células de Schwann y los macrófagos intraneurales. Se plantea que estas también pueden mediar la desmielinización observada en esta enfermedad <sup>3</sup>.

El edema es otro mecanismo potencial de lesión de los nervios periféricos. El ambiente inflamatorio y de reacción inmunológica de los nervios en la lepra, especialmente durante las reacciones lepróticas, puede favorecer la aparición de edema y un aumento transitorio de la presión en los nervios, lo cual podría llevar a una isquemia intermitente <sup>3</sup>.

Algunos autores han planteado el mimetismo molecular como un mecanismo que podría explicar el daño neural en la lepra. Singh, *et al.*, detectaron un aumento de los anticuerpos y una reacción linfoproliferativa contra la proteína básica de la mielina, y una correlación entre la concentración de los anticuerpos y el número de nervios afectados en pacientes con diferentes formas clínicas de lepra. Identificaron cuatro epítomos de mielina A1 y proteínas de *M. leprae* (la proteína L2 de la fracción ribosómica 50S y la sintetasa del lisil-ARNt) que presentan reacción cruzada, lo que apoya un posible efecto del mimetismo molecular en la patogénesis del daño neural en esta enfermedad <sup>4</sup>.

Los macrófagos dérmicos son los principales huéspedes del bacilo. La inflamación que se presenta puede causar lesiones de los anexos cutáneos, como los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas, y causar alopecia y sequedad de la piel características de algunas formas de la enfermedad. La reacción al bacilo puede causar inflamación alrededor de los nervios cutáneos por la formación de granulomas destructivos, en las formas tuberculoideas. No es muy claro el mecanismo de daño en las formas lepromatosas anérgicas, pero este se asocia, al parecer, con los infiltrados inflamatorios crónicos observados en las biopsias.

En los estudios de los nervios de humanos afectados por la lepra, Shetty, *et al.*, encontraron reducción del calibre de los axones <sup>5</sup>. También, encontraron alteraciones en la fosforilación de las proteínas de los neurofilamentos en pacientes con diferentes formas de lepra, tratados o no tratados, con inflamación o sin ella. Estos cambios pueden hacer a las proteínas de los neurofilamentos más vulnerables a la degradación proteolítica y podrían explicar la reducción en el calibre de los axones.

En síntesis, los eventos que preceden el daño neural en la lepra se pueden sintetizar en: localización del bacilo en el nervio, infección de la célula de Schwann, atrofia axonal y desmielinización. Los mecanismos que llevan a este daño se han estudiado principalmente en los modelos experimentales y no se han esclarecido completamente en el humano <sup>3,6</sup>.

Todos los procesos llevan, finalmente, al daño axonal por degeneración walleriana –el cual predomina en la lepra tuberculoidea–, a desmielinización tardía, especialmente en la lepra lepromatosa, o a ambos procesos. Tardíamente, hay fibrosis de los nervios y daño irreversible <sup>7</sup>.

## Manifestaciones neurales

El espectro de las manifestaciones clínicas neurales en casos de lepra, es similar al que se observa en la piel. Inicialmente, se afectan los nervios dérmicos y se produce una neuropatía de fibras pequeñas con áreas localizadas de anestesia; con su aumento progresivo, se afecta un mayor número de fibras, después los nervios subcutáneos y, finalmente, uno o varios troncos nerviosos periféricos.

La preferencia del bacilo por las bajas temperaturas hace que, en los miembros superiores e inferiores, los troncos nerviosos sean más vulnerables cuando recorren un trayecto subcutáneo, como el nervio cubital en el codo, el mediano por encima del túnel del carpo, el radial en el surco del radial, la rama cutánea del radial en la parte inferior del antebrazo, el ciático poplíteo externo por encima de la cabeza del peroné, el tibial posterior por detrás del maléolo interno y el facial en el arco cigomático. Los nervios sensitivos, como el peronero superficial, el auricular posterior y el sural, también se pueden afectar <sup>8</sup>. La afección de los nervios periféricos varía en las diferentes formas clínicas que conforman el espectro de la enfermedad.

La lesión neural se puede dar antes, durante o después del tratamiento específico para lepra. Se han hecho varios estudios de cohorte para identificar la proporción de pacientes con daño neurológico durante el curso de la enfermedad y se ha encontrado hasta en el 65 % de los casos multibacilares en el momento del diagnóstico. En el estudio de cohorte INFIR (*I L E P Nerve Function Impairment and Reactions*) en el norte de la India, se siguieron 303 casos de lepra multibacilar y se encontró daño neural en el momento del diagnóstico en el 26 %; en otros, el 21 %, el daño fue posterior <sup>9</sup>.

El nivel del daño de los nervios en el momento del diagnóstico, refleja el retraso en el diagnóstico. En Inglaterra, así como en otros países no endémicos, el diagnóstico de la lepra se puede dificultar. Lockwood informó una mediana de demora hasta el diagnóstico de 1,8 años (rango: 0,2 a 15,2 años); en el 68 % de los casos con diagnóstico tardío, los pacientes ya tenían algún grado de discapacidad cuando este se aclaró <sup>10</sup>.

En un estudio retrospectivo de una cohorte de 333 casos que ingresaron al programa de lepra del Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, entre 2000 y 2010, se encontró que el 32,3 % tenía algún grado de discapacidad en el momento del diagnóstico y, en promedio, transcurrieron 2,9 años entre los primeros síntomas y el diagnóstico (rango: 0 a 50 años). Según el análisis multivariado, uno de los factores determinantes de discapacidad fue el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico <sup>11</sup>.

Los nervios se pueden afectar durante el curso crónico de la enfermedad, según la forma clínica de la lepra, o pueden inflamarse y lesionarse rápidamente en reacciones lepróticas agudas que interrumpen el curso crónico de la enfermedad. En algunos casos, la grave reacción inflamatoria puede llevar a la formación de abscesos en los nervios, que ocasionalmente drenan al pie (*figuras 8.1 y 8.2*).



Hay formas raras de compromiso neural exclusivo, denominadas 'lepra neural pura' o 'primaria'; también, puede haber daño neural progresivo y asintomático, que lleva a un grave déficit sensitivo y motor, lo cual se denomina 'lepra silente' o 'parálisis silenciosa'. Después del tratamiento y cuando se han presentado reacciones lepróticas, algunos pacientes quedan con dolor neuropático que altera su calidad de vida.

**Figuras 8.1A y B:** Foto clínica y de ecografía de un absceso cubital



**Figura 8.2:** Ampolla en la mano en caso de lepra



## Compromiso neural en las diferentes formas clínicas de la lepra

### *Lepra tuberculoide*

En la lepra tuberculoide se encuentra anestesia en las lesiones cutáneas. En las zonas con rica inervación, como el rostro, se puede conservar la sensibilidad, lo que dificulta el diagnóstico.

El daño de los nervios en la lepra tuberculoide se produce por la exagerada reacción inmunológica celular frente al bacilo, que lleva a la formación de granulomas que lesionan e, incluso, pueden destruir los nervios. Se pueden comprometer los nervios sensitivos o los mixtos, proximales a la localización de las lesiones cutáneas. También, se presenta disfunción autonómica en las placas, con pérdida de la sudoración<sup>12</sup>.

La lesión de los troncos nerviosos en la lepra tuberculoide suele ser más temprana que en las formas lepromatosas; se trata de una mononeuropatía que afecta pocos nervios y cuyo compromiso es asimétrico. En los casos avanzados, puede haber déficit motor que lleva a discapacidad y deformidad (*figura 8.3*).



**Figuras 8.3A y B:** Mano con neuropatía del nervio cubital vasomotor



**Figuras 8.4A y B:** Neuropatía en un caso de lepra dimorfa tuberculoide con absceso cubital

### *Lepra lepromatosa*

En las lesiones cutáneas de la lepra lepromatosa se suele conservar la sensibilidad y puede haber múltiples troncos nerviosos comprometidos y engrosados sin déficit neurológico. La evaluación de los nervios en los casos iniciales puede ser normal y, a medida que la enfermedad progresa, los nervios periféricos se hacen firmes; luego se engrosan y endurecen en forma simétrica<sup>13</sup>. En la lepra, es típico el engrosamiento de los troncos nerviosos periféricos expuestos a trauma repetido y compresión externa, en ciertas zonas corporales. El nervio más comúnmente afectado es el cubital en la gotera olecraneana.

En las lesiones crónicas, usualmente hay compromiso de las fibras nerviosas dérmicas y de las subcutáneas, y de los troncos nerviosos periféricos<sup>12</sup>. Inicialmente, se afectan las fibras sensitivas, pero en los casos de diagnóstico tardío, puede haber déficit motor asociado. Clínicamente, se presenta como una polineuropatía con compromiso bilateral y simétrico de los troncos nerviosos, aunque algunos autores la consideran como una mononeuropatía múltiple extensa.

### *Lepra dimorfa*

La lepra dimorfa puede tener características de la tuberculoide o de la lepromatosa, tanto en las lesiones cutáneas como en los nervios periféricos (*figuras 8.4*).

En los pacientes con predominio de manifestaciones clínicas de la lepra dimorfa tuberculoide, el compromiso de los nervios periféricos tiende a ser más extenso y temprano que en quienes predominan las de lepra dimorfa lepromatosa<sup>12</sup>.

## Compromiso neural en las reacciones lepróticas

### *Reacción de tipo 1 o inversa*

La reacción leprótica de tipo 1 es típica de los pacientes con lepra dimorfa. Se puede presentar con lesiones exclusivas en la piel, aunque es frecuente que se asocien con neuritis que se manifiesta como dolor agudo a lo largo del territorio del nervio, con inflamación que se presenta en forma abrupta, engrosamiento y dolor intenso, especialmente donde el trayecto neural es superficial.

Puede haber aumento del déficit sensitivo durante los episodios de reacciones, pero es más serio el compromiso motor que se puede presentar rápidamente en estos episodios, con parálisis súbita de los músculos de las manos o de los pies, caída de la mano o del pie. o lagofthalmos.

También, hay casos menos intensos que presentan dolor leve o ningún dolor a la palpación, con leve aumento del área de anestesia o de la debilidad muscular, que se detectan solo con el examen repetido<sup>13</sup>). La reacción leprótica se considera una urgencia médica que debe ser tratada con esteroides orales para controlar la inflamación y evitar la lesión neural definitiva<sup>12</sup>.

### *Reacción de tipo 2 o eritema nudoso leproso*

La reacción de tipo 2 suele presentarse después del tratamiento, aunque también puede ser la manifestación inicial de la enfermedad. Se caracteriza por la presencia de nódulos eritematosos y dolorosos diseminados en la cara, el tronco y las extremidades, que se pueden acompañar de sintomatología general, como fiebre, malestar, iridociclitis, orquitis, epididimitis o artritis, y causa neuritis con frecuencia.

Cuando esta reacción es grave, los nervios son dolorosos y pierden su función rápidamente, pero usualmente, la neuritis es menos importante que en la reacción de tipo 1<sup>13</sup>. La neuritis no es un síntoma prominente del fenómeno de Lucio.

## Lepra neural pura o primaria

Albert Neisser fue el primero en mencionar un 'tipo neural de lepra', que denominó 'lepra *nervorum*' en 1903. Sin embargo, el nombre de 'lepra neural' para aquella con compromiso exclusivamente neural, sin lesiones cutáneas evidentes, fue propuesto por primera vez por Wade en 1952. En 1953, en el Congreso Internacional de Lepra en Madrid, el comité técnico incluyó la 'lepra neurítica' como un subtipo de lepra.

La *Indian Association of Leprologists* reconoció la 'lepra neural' como un tipo especial de lepra y la incluyó en la clasificación oficial de seis grupos de la enfermedad en 1955, con el nombre de 'lepra polineurítica'. Se anotó que su frecuencia variaba en diferentes partes del mundo y que era más frecuente en la India en comparación con otros países. Aunque la clasificación de Ridley-Jopling (14) no incluye este subtipo, en la de la *Indian Association of Leprologists* de 1982, se ratificó este subtipo como 'lepra neurítica pura'. En la clasificación operativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que divide la lepra en forma multibacilar y forma paucibacilar, no se menciona este tipo de lepra <sup>2</sup>.

En la definición original de la *Indian Association of Leprologists*, se describen las siguientes características:

- Engrosamiento de los troncos nerviosos grandes o de sus ramas.
- Pérdida de la sensibilidad en las áreas de distribución de los nervios.
- Compromiso de uno o de varios nervios.
- Ausencia de lesiones cutáneas.
- Las baciloscopias de piel son negativas.

- La prueba de lepromina suele ser positiva, o puede ser dudosa o negativa.
- La histopatología puede indicar lepra tuberculoide, dimorfa (borderline) o inespecífica.

La lepra neural pura es poco frecuente y se acepta que corresponde a menos del 1 % de los casos <sup>15</sup>. En la India, este subtipo corresponde de 4 a 18 % de los casos, porcentaje que es mayor que en otros países.

En los miembros superiores, se compromete con mayor frecuencia el nervio cubital y, en las extremidades inferiores, el ciático poplíteo externo, al que le siguen en orden descendente de frecuencia, el tibial posterior y el sural.

Puede presentarse como una mononeuritis, que es la manifestación más frecuente, o como una mononeuritis múltiple. Suele haber compromiso asimétrico de los troncos nerviosos. Aunque las formas paucibacilares son más frecuentes en los casos de lepra neural pura, se puede encontrar todo el espectro de la enfermedad también en los nervios <sup>2</sup>.

En las biopsias de piel de las áreas con pérdida de la sensibilidad, se puede encontrar inflamación inespecífica en la dermis en la mayoría de los pacientes; en algunas biopsias se observa inflamación perineural. Incluso, se han informado cambios de lepra en piel aparentemente normal.

También, se ha encontrado compromiso temprano de la mucosa nasal en estos casos, con cambios inespecíficos, inflamación neural, granulomas epitelioides o acúmulo de macrófagos e, incluso, bacilos ácido-alcohol resistentes.

Se ha documentado la aparición de lesiones de lepra en la piel, durante el seguimiento de pacientes con lepra neural pura: desde lesiones de lepra indeterminada o dimorfa tuberculoide hasta lesiones de reacción leprótica de tipo 1, lo que confirma que la enfermedad se inicia en los nervios <sup>2</sup>.

La lepra neural pura puede cursar con períodos de neuritis leve que alternan con episodios de neuritis grave durante las reacciones lepróticas. Puede ocasionar neuritis silente o 'parálisis silenciosa del nervio', con leve inflamación del nervio que puede llevar a daño permanente y déficit neurológico, con la consiguiente discapacidad y deformidad <sup>2</sup>.

El diagnóstico de lepra neural pura se debe sospechar en los países endémicos ante la presencia de 'mononeuritis' o 'mononeuritis múltiple' acompañada de engrosamiento de nervios, dolor y alteración sensitiva, en ausencia de lesiones cutáneas y con baciloscopias negativas. Idealmente, su diagnóstico se debe confirmar con la biopsia del nervio afectado, con preferencia, de una rama sensitiva.

La ecografía de alta resolución es muy útil para evaluar objetivamente el compromiso de los nervios. Los estudios de neuroconducción son inespecíficos y la citología por aspiración con aguja fina es útil pero no se hace de rutina.

No hay pautas claras para el tratamiento de esta forma de lepra. En la India, si hay compromiso de un tronco nervioso, se considera paucibacilar y, si hay más de un nervio comprometido, se clasifica como multibacilar. Ante la duda, se aconseja ordenar un tratamiento para las formas multibacilares, dada la dificultad para estudiar los nervios afectados y aclarar la clasificación dentro del espectro clínico <sup>2</sup>.

En un estudio en Brasil, esta forma clínica se encontró en el 22 % de los casos informados en el período del estudio; 38 % de ellos se detectaron durante el seguimiento rutinario de los convivientes. Aunque se trataba de casos de lepra neural pura, se logró amplificar el ADN del bacilo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en 78,6 % de las baciloscopias. Solo en 13 % de las biopsias de nervio obtenidas, se observaron cambios histopatológicos sugestivos de lepra y la PCR cuantitativa o en tiempo real fue positiva en 60,8 % de los casos.

La ausencia o la reducción de la amplitud de los potenciales de acción sensitivos de los nervios cubitales, pueden preceder las manifestaciones clínicas clásicas. Es posible que la definición actual de esta forma clínica de lepra, se deba replantear a la luz de los nuevos métodos diagnósticos disponibles en la actualidad <sup>16</sup>.

### *Abscesos neurales*

Una complicación poco frecuente de la lepra es la formación de abscesos neurales, que se presentan especialmente en la lepra neural pura. Se han informado pocos casos en la literatura científica, la mayoría en India. No obstante, en un estudio retrospectivo de cuatro años, realizado en la India, se encontraron abscesos neurales en 12,5 % de los casos.

Se describen como nódulos blandos, con eritema o sin él, móviles en sentido horizontal y fijos en la profundidad, y son más frecuentes en la zona del codo. Se pueden confundir con lipomas, ganglios linfáticos o tumores neurales. Puede haber uno o varios abscesos en un tronco nervioso, o múltiples lesiones en varios troncos nerviosos; usualmente, son abscesos fríos relativamente asintomáticos o con leve dolor. Se presentan con mayor frecuencia en las formas paucibacilares (tuberculoide y dimorfa tuberculoide).

Se han descrito casos que se manifiestan como un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, en pacientes con infección VIH/sida<sup>2,17</sup>. En la histopatología se observan granulomas con necrosis de caseificación, que destruyen el tronco nervioso. Por lo tanto, no son abscesos porque no contienen polimorfonucleares (véase capítulo 6).

El estudio mediante resonancia nuclear o ecografía de alta definición puede ser útil.

El tratamiento se debe hacer con epineurotomía a lo largo de la zona afectada para liberar la presión del nervio y se aconsejan hacer raspado (*curettage*) del material caseoso. Si este material no se drena, se pueden formar fístulas. El tratamiento adicional con esteroides, múltiples medicamentos o ambos, varía en los diferentes casos publicados y, al parecer, no hay consenso al respecto<sup>18-20</sup>.

### *Neuropatía silente*

Aunque la mayoría de los casos de daño de troncos nerviosos y parálisis por lepra se presentan como consecuencia de episodios reaccionales, en 1982, Srivinasan describió casos de parálisis por lepra que se habían presentado en forma silenciosa, sin manifestaciones de neuritis aguda o subaguda, por lo que le dio el nombre de 'parálisis nerviosa silenciosa' o '*quiet nerve paralysis*'. Algunos emplean la expresión 'neuropatía silente' o 'neuritis silente' para denominar esta condición.

Se han publicado pocos estudios sobre el tema. Srivinasan planteó que esta condición existe en la lepra y es frecuente. La neuropatía silente se presenta en pacientes sin tratamiento, durante el tratamiento o en los que recaen después de la monoterapia con dapsona. No se conoce la frecuencia real de esta condición en la era del tratamiento con múltiples medicamentos<sup>21,22</sup>.

No se conoce el mecanismo por el cual se presenta la neuropatía silente. Se plantea si es una manifestación de la lepra en los nervios o una complicación por fenómenos inmunológicos que podrían ser subclínicos y continuos, por lo que no se hacen evidentes con neuritis como lo hacen los episodios reaccionales. El daño progresivo podría deberse a factores no relacionados con la enfermedad, como el trauma, los fenómenos de atrapamiento, etc.<sup>21</sup>.

### *Dolor neuropático*

En los pacientes con lepra se pueden presentar síndromes dolorosos. Se ha descrito dolor neuropático hasta en el 60 % de los pacientes con lepra<sup>23</sup>. El tipo de dolor puede ser nociceptivo, neuropático o mixto.

No es claro por qué algunos pacientes con lesión de nervios desarrollan dolor y otros no lo hacen. No parece estar relacionado con la gravedad o con la duración de la enfermedad. Se han planteado diversas hipótesis, entre ellas la vasculitis por la persistencia de los antígenos de *M. leprae*; la inflamación persistente que lleva a actividad ectópica e hiperexcitabilidad de los nervios periféricos y neuropatía de fibra pequeña; y citoquinas desreguladas (FNT $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-10) que pueden llevar a dolor neuropático en los nervios lesionados por la lepra. La actividad inflamatoria continua puede llevar a la sensibilización de los aferentes periféricos y al dolor crónico.

El dolor neuropático se debe sospechar ante la presencia de dolor de características neuropáticas en áreas de déficit sensitivo. El paciente percibe una sensación de quemazón, punzadas, corrientazos, frío, ardor o presión. Es importante detectarlo y diferenciarlo del dolor por neuritis en las reacciones lepróticas, ya que su tratamiento es diferente<sup>24</sup>.

## Referencias

- Rambukkana A, Yamada H, Zanazzi G, Mathus T, Salzer JL, Yurchenco PD, *et al.* Role of alpha-dystroglycan as a Schwann cell receptor for *Mycobacterium leprae*. *Science*. 1998;282:2076-9.
- Rao PN, Suneetha S. Pure neuritis leprosy: Current status and relevance. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82:252-61. doi:10.4103/0378-6323.179086
- Scollard DM, Truman RW, Ebenezer GJ. Mechanisms of nerve injury in leprosy. *Clin Dermatol*. 2015;33:46-54. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.07.008
- Singh I, Yadav AR, Mohanty KK, Katoch K, Sharma P, Mishra B, *et al.* Molecular mimicry between *Mycobacterium leprae* proteins (50S ribosomal protein L2 and Lysyl-tRNA synthetase) and myelin basic protein: A possible mechanism of nerve damage in leprosy. *Microbes Infect*. 2015;17:247-57. doi: 10.1016/j.micinf.2014.12.015.
- Agrawal A, Pandit L, Dalal M, Shetty JP. Neurological manifestations of Hansen's disease and their management. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107:445-54.
- Scollard DM. The biology of nerve injury in leprosy. *Lepr Rev*. 2008;79:242-53.
- Lockwood DN, Sanderson PR. Nerve damage in leprosy: A continuing challenge to scientists, clinicians and service providers. *Int Health*. 2012;4:77-85.
- Ooi WW, Srinivasan J. Leprosy and the peripheral nervous system: Basic and clinical aspects. *Muscle Nerve*. 2004;30:393-409.
- Lockwood DN, Nicholls P, Smith WC, Das L, Barkataki P, van Brakel W, *et al.* Comparing the clinical and histological diagnosis of leprosy and leprosy reactions in the INFIR cohort of Indian patients with multibacillary leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1702. doi: 10.1371/journal.pntd.0001702
- Lockwood DN, Reid AJ. The diagnosis of leprosy is delayed in the United Kingdom. *QJM*. 2001;94:207-12.
- Guerrero MI, Muvdi S, León CI. Retraso en el diagnóstico de lepra como factor pronóstico de discapacidad en una cohorte de pacientes en Colombia, 2000-2010. *Rev Panam Salud Pública*. 2013;33:137-43.
- Uplekar MW. Neural manifestations and differential diagnosis in leprosy. In: Antia NH, Shetty VP, editors. *The peripheral nerve in leprosy and other neuropathies*. Calcuta: Oxford University Press; 1997. p. 19-28.
- Pfaltzgraff RE, Bryceson ADM. *Leprosy*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1990. p. 240
- Ridley DS, Jopling WH. A classification of leprosy for research purposes. *Lepr Rev*. 1962;33:119-28.
- Pfaltzgraff RE, Bryceson A. *Clinical Leprosy*. In: Hastings RC, editor. *Leprosy*. Third edition. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 134-76.
- Santos DF, Mendonça MR, Antunes DE, Sabino EFP, Pereira RC, Goulart LR, *et al.* Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0006086. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006086>
- Manjare AK, Tambe SA, Phiske MM, Jerajani HR. Atypical presentation of leprosy in HIV. *Indian J Lepr*. 2010;82:85-9.
- Kulkarni M, Chauhan V, Bharucha M, Deshmukh M, Chhabra A. MRI imaging of ulnar leprosy abscess. *JAPI*. 2009;57:175-6.
- Hari S, Subramanian S, Sharma R. Magnetic resonance imaging of ulnar nerve abscess in leprosy: A case report. *Lepr Rev*. 2007;78:155-9.
- Antia NH. Surgical management of leprosy neuritis. In: Shetty V, Antia N, editors. *The peripheral nerve in leprosy and other neuropathies*. New Delhi: Oxford University Press; 1997. p 36-46.
- Hari S, Subramanian S, Sharma R. Magnetic resonance imaging of ulnar nerve abscess in leprosy: A case report. *Lepr Rev*. 2007;78:155-9.
- Srinivasan H, Gupte MD. Experiences from studies on quiet nerve paralysis in leprosy patients. In: Shetty V, Antia N, editors. *The peripheral nerve in leprosy and other neuropathies*. New Delhi: Oxford University Press; 1997. p. 30-5.
- Del Arco R, Barboza de Oliveira A, Tonelli Nardi SM, Del Arco V. The association between neuropathic pain and disability grades in leprosy. *Lepr Rev*. 2016;87:53-9.
- Raicher I, Stump PR, Baccarelli R, Marciano LH, Ura S, Virmond MC, *et al.* Neuropathic pain in leprosy. *Clin Dermatol*. 2016;34(1):59-65.



# Reacciones en lepra

---

---

*María Fernanda Ordóñez-Rubiano*

9

---

---

Las reacciones lepróticas son eventos inmunológicos en los que el huésped modifica su respuesta a los antígenos de *Mycobacterium leprae*<sup>1</sup>. Al hacerlo, se generan episodios agudos de inflamación durante el curso crónico de la enfermedad, los cuales pueden presentarse antes, durante o después del tratamiento<sup>2</sup>. Estas agudizaciones de la enfermedad son la principal causa del daño neural, de discapacidad y de morbilidad en el paciente con lepra (tabla 9.1)<sup>1</sup>.

La neuropatía por lepra es una condición crónica secundaria a la infección de las células de Schwann por *M. leprae*; se trata de una neuropatía desmielinizante que aumenta durante estos periodos inflamatorios desencadenados por la reacción leprótica<sup>3</sup>.

**Tabla 9.1:** Reacciones de tipo 1 y 2 en lepra

	Tipo 1	Tipo 2
Tipo de lepra	Tuberculoide, dimorfa-tuberculoide, dimorfa-dimorfa	Dimorfa-lepromatosa y lepromatosa
Compromiso neural	+++	+
Síntomas extracutáneos (articulaciones, ganglios linfáticos, hígado, testículos, etc.)	-	+++
Síntomas generales (astenia, adinamia, fiebre, etc.)	+	+++
Reactantes de fase aguda	+	+
Hiperalgnesia lesional	+	+
Hipoestesia o anestesia	+++	+
Placas heterogéneas (pápulas y nódulos confluentes)	+	+++
Placas homogéneas (no formadas por confluencia)	+++	+
Ulceración	+	+



## Reacción leprótica de tipo 1

La reacción leprótica de tipo 1, anteriormente llamada reacción inversa o de conversión, se presenta en pacientes que tienen una reacción inmunológica mediada por células TH1, activa contra los determinantes antigénicos de *M. leprae*, es decir, en la lepra polar tuberculoide, la dimorfa tuberculoide y la dimorfa dimorfa (figura 9.1)<sup>4</sup>. Entre el 25 y el 50 % de los pacientes con lepra presentan una reacción de tipo 1 durante su enfermedad, causa principal de morbilidad.



**Figura 9.1:** Lepra dimorfa en reacción de tipo 1 o inversa. Se observan numerosas placas infiltradas algunas con descamación.

## Inmunología

La reacción leprótica de tipo 1 es una reacción inmunológica de hipersensibilidad retardada de tipo IV en contra de la bacteria, la cual permite una mayor y mejor capacidad de destrucción del bacilo<sup>5</sup>.

La causa que precipita el inicio de la reacción leprótica no es clara. Una teoría ampliamente aceptada es que los productos, es decir, los antígenos de *M. leprae* son los desencadenantes de la reacción inmunológica<sup>2</sup>. A lo largo del tiempo, se han propuesto múltiples teorías al respecto, como las siguientes:

1. Inmunidad protectora Vs. no protectora. El tipo de reacción inmunológica y su efectividad para eliminar el bacilo dependen de los antígenos hacia los cuales se dirija la reacción; en posiciones opuestas, unos consideraban que la bacteria era eliminada con la inflamación y, otros, que el daño era tisular principalmente<sup>6</sup>. Este concepto guió la investigación en los años 80 y dio lugar a nuevas teorías.
2. Inmunidad por determinantes antigénicos. La reacción inmunológica es contra determinantes antigénicos esenciales o no esenciales. En el primer caso, la bacteria no puede sobrevivir, mientras que, en el segundo, la reacción es contra sustancias secretadas, remanentes bacterianos o antígenos propios similares a *M. leprae*, lo que permite la viabilidad bacilar<sup>1</sup>. Aún se adelantan estudios a este respecto.
3. Supresión o estimulación inmunitaria. Los determinantes antigénicos son los mismos; sin embargo, la reacción del huésped puede ser suprimida o no serlo, lo que depende

primordialmente del perfil de citocinas con el que el sistema inmunológico reacciona al estímulo.

Los antígenos más ampliamente estudiados son el glucolípido fenólico 1 (*Phenolic Glycolipid-1*, PGL-1) y la proteína de estrés (antígeno de 18 kDa)<sup>7,8</sup>, que se han postulado como antígenos que desencadenan fenómenos autoinmunitarios<sup>1</sup>. Lo anterior se explica porque la piel y los nervios tienen numerosos determinantes antigénicos en común con el bacilo, los cuales se encuentran en las proteínas de choque térmico presentes, principalmente, en los macrófagos y en las células epitelioideas que reaccionan en las enfermedades granulomatosas infecciosas e inflamatorias<sup>9</sup>. Cuando un macrófago ha sido sensibilizado con *M. leprae*, ataca a las células de Schwann, con presencia del bacilo o sin ella<sup>10</sup>. Se han visto reacciones similares en los linfocitos T<sup>10</sup>.

4. Otro mecanismo estudiado es la reacción de inmunidad innata mediada por receptores de tipo *toll* (*toll-like receptors*, TLR). Específicamente, el TLR-2 permite el reconocimiento de las lipoproteínas de las micobacterias<sup>11</sup>. Las modificaciones pequeñas de la estructura del receptor (polimorfismos de nucleótido simple) están asociadas con mayor o menor riesgo de presentar una reacción de tipo 1. Se han descrito hallazgos similares con el TLR-4<sup>12</sup>.
5. Recientemente, se ha postulado que los bacilos metabólicamente activos en las lesiones de la piel y de los nervios, son los desencadenantes de la reacción de tipo 1<sup>5</sup>. La actividad metabólica de los bacilos se ha estudiado mediante la

cuantificación del antígeno de 85 kDa (transferasa de micolilo, una proteína secretada durante el crecimiento y la multiplicación del bacilo), diferentes pruebas de PCR para ARN y ADN del bacilo (gen *hsp18*), cultivo en almohadilla plantar de ratón, y estudios por microarreglo (*microarray*) que expresan genes de metabolismo activo, como el *accA3*, entre otros<sup>5,13,14</sup>.

En general, se cree que el umbral de la reacción inmunológica mediada por células contra el bacilo, está disminuida. Ante la presencia de antígenos de *M. leprae*, cuando no se logra su erradicación completa, hay resistencia al tratamiento; ante la persistencia del bacilo metabólicamente activo por cualquier motivo, se estimula la respuesta celular y, por lo tanto, aumenta el riesgo de una reacción de tipo 1<sup>5</sup>. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento para dicha reacción no sería únicamente el control de la reacción inmunológica, sino también la administración del tratamiento antibacteriano para su erradicación definitiva<sup>15</sup>.

Después del evento precipitante, la reacción inmunológica iniciada involucra diferentes citocinas y quimiocinas ampliamente estudiadas. No obstante, los mecanismos fisiopatológicos que producen estas sustancias no se han dilucidado completamente<sup>1</sup>.

Al iniciar la estimulación, el granuloma leprótico es invadido por escasos linfocitos T CD4 cooperadores de tipo 1 que, posteriormente, se tornan abundantes; estos son atraídos por el aumento de la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), de la interleucina 2 (IL-2) y del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ). Más adelante, la cantidad de linfocitos T CD8 (linfocitos T citotóxicos) aumenta también dentro de la lesión<sup>1</sup>.



**Figura 9.2:** Reacción de tipo 1 o inversa. Se aprecian lesiones de mayor tamaño que se exacerban y, además, aparecen nuevas lesiones en forma aguda.



**Figura 9.3:** Lepra dimorfa con reacción de tipo 1 o inversa. Se aprecian placas eritemato-edematosas de aparición aguda.

### *Clinica*

Usualmente, se presentan lesiones en la piel antes, durante o después del compromiso nervioso, las cuales motivan al paciente a consultar; se ha demostrado neuropatía subclínica, incluso, hasta 12 semanas antes de los cambios clínicamente evidentes <sup>16</sup>. Para prevenir el daño permanente de los nervios, se deben objetivar los hallazgos clínicos mediante esquemas que permitan localizar los hallazgos neurológicos y del examen de piel (*figura 9.2*) <sup>1,4</sup>.

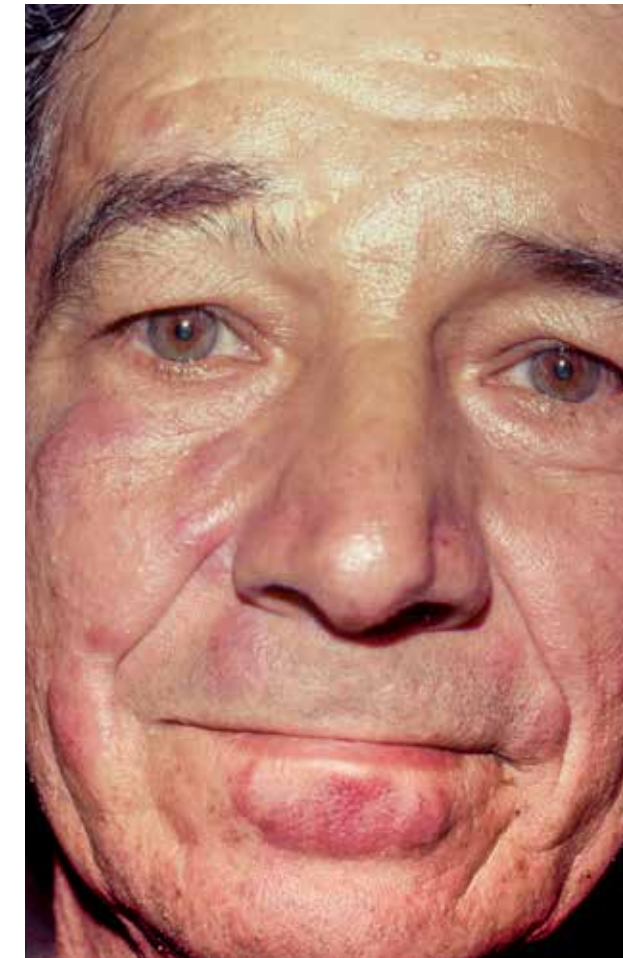
En la piel se observa inflamación sobre las lesiones preexistentes: placas eritematosas y edematosas con descamación en su superficie, que pueden acompañarse de ulceración; también, pueden aparecer lesiones en áreas donde clínicamente no las había con anterioridad <sup>1,4</sup>. Ocasionalmente, puede haber extenso edema facial o de las extremidades. Usualmente, las lesiones se acompañan de ardor y prurito; no obstante, los síntomas y las lesiones pueden ser muy escasos, lo que dificulta la detección de la reacción (*figura 9.3*) <sup>1,4</sup>.

Durante la reacción de tipo 1, es frecuente el compromiso neural, 43 a 73 %, el cual puede manifestarse de tres formas (*figura 9.4*) <sup>17</sup>:



**Figura 9.4:** Se observan placas eritemato-edematosas en reacción de tipo 1 o inversa en paciente con lepra dimorfa.

1. **Daño de las terminaciones nerviosas.** Se presenta en la lepra tuberculoide, en la cual se forman granulomas en la dermis papilar que destruyen las terminaciones nerviosas de las papilas dérmicas, inclusive, con destrucción de la epidermis. Esta destrucción podría estar relacionada con el mecanismo de determinantes antigénicos con un importante componente de autoinmunidad hacia los queratinocitos y los nervios (*figuras 9.5, 9.6 y 9.7*)<sup>18,19</sup>.
2. **Daño en nervios subcutáneos.** Se presenta en los tres tipos de lepra dimorfa. Compromete los nervios de la unión dermohipodérmica, especialmente los de los perianexos. La destrucción es secundaria a la compresión y a la destrucción nerviosas por la formación de granulomas perineurales que se acompañan de proliferación de células de Schwann dentro y alrededor del perineuro<sup>1</sup>.
3. **Daño en troncos nerviosos.** Es secundario a la reacción inflamatoria y a las fuerzas mecánicas; corresponde a la morbilidad más importante en la reacción de tipo 1, dado el grado de discapacidad que puede generar, tanto sensitivo como autonómico y motor.



**Figuras 9.5, 9.6 y 9.7:** Reacción de tipo 1

El daño se produce principalmente por inflamación y edema intersticial del endoneuro y del perineuro, que generan compresión tubular axonal con disminución del flujo intraaxonal de nutrientes por aumento de la presión externa sobre los vasos sanguíneos que permean el perineuro de manera oblicua hacia y desde el endoneuro. Las vénulas son las primeras en ser comprimidas, tras lo cual se aumenta la presión intracapilar en el endoneuro, que genera aumento del edema endoneural por extravasación del plasma; este edema en la vénulas puede persistir con el tiempo, a pesar de que la inflamación termine<sup>1</sup>.

Con los estudios de neuroelectrofisiología, se identifica el retraso y la dispersión temporal en la conducción, lo cual indica un compromiso difuso, subagudo y crónico segmentario del nervio<sup>3</sup>.

La inflamación crónica, su fuerza mecánica y el edema intraneural generan restricción del deslizamiento de los troncos nerviosos dentro de los túneles anatómicos. Posteriormente, la mielina pierde su estructura lamelar y el nodo de Ranvier pierde su conexión, lo que genera desmielinización y, en caso de persistir, incluso la pérdida axonal (3,20).

Las alteraciones nerviosas (autonómica, motora y sensitiva) deben ser evaluadas sistemáticamente, sobre todo en los territorios nerviosos y en los nervios más frecuentemente afectados: el facial, el cubital, el mediano, el radial, el peroneo y el tibial. Un signo de reacción incipiente es la aparición de áreas hipohidroticas o su crecimiento. Lo más frecuente es el engrosamiento doloroso de los nervios, acompañado del signo de Tinel, el cual consiste en causar disestesia o dolor distal en el territorio correspondiente al tronco nervioso que se percute o palpa<sup>1,4</sup>.

El sistema musculoesquelético puede estar comprometido también, por lo que es necesario examinar el músculo voluntario de manera periódica; cualquier deterioro neurológico puede preceder otros hallazgos clínicos más floridos de la reacción<sup>1,4</sup>.

Ocasionalmente, se pueden presentar síntomas sistémicos asociados, como fiebre, malestar general, osteomalgias, adenomegalias, artralgias y anasarca<sup>21</sup>.

### Exámenes de laboratorio

Además de la neuroelectrofisiología, hay otros exámenes paraclínicos que se han usado para hacer el seguimiento de las reacciones:

- niveles de citocinas (IFN- $\gamma$ , FNT- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-13 e IL-17);
- reactantes de fase aguda;
- concentración de anticuerpos contra *M. leprae* (PGL-1);
- niveles del ligando del gen CXCL10, y
- pruebas de reacción leucocitaria.

Sin embargo, estas pruebas no están disponibles en la mayoría de los centros médicos y no se utilizan en el diagnóstico temprano de la reacción.

## Reacción leprótica de tipo 2

La reacción leprótica de tipo 2, también conocida como eritema nudoso leproso, predomina en los pacientes con reacción inmunológica mediada por complejos inmunitarios, es decir, en aquellos con lepra dimorfa lepromatosa o con lepra lepromatosa (figura 9.8)<sup>1,4</sup>. Su prevalencia es variable según la localización geográfica; es mayor en Latinoamérica que en los países de otros continentes<sup>15</sup>. Se presenta en 50 % de los pacientes con lepra lepromatosa y en 5 a 10 % de aquellos con lepra dimorfa lepromatosa<sup>22</sup>. Se han descrito algunos factores de riesgo para el desarrollo de la reacción de tipo 2, como son las infecciones intercurrentes, el embarazo, la lactancia, la vacunación y la pubertad<sup>15</sup>.

El eritema nudoso leproso reacción leprótica de tipo 2 es una reacción inflamatoria sistémica caracterizada por complejos inmunitarios extravasculares, infiltración de neutrófilos, activación del complemento y grandes concentraciones de FNT- $\alpha$ <sup>15</sup>. Inicialmente, se explicó como un fenómeno de depósitos de complejos inmunitarios en los vasos; sin embargo, esta teoría fue descartada dado que no se ha logrado demostrar la presencia de depósitos vasculares de manera sistemática y la clínica no es similar a la de otras enfermedades mediadas por este mecanismo<sup>23</sup>.

Al respecto, se han identificado complejos inmunitarios intravasculares y extravasculares, aunque se desconoce si se trata de un epifenómeno o de un fenómeno mediado o desencadenado por dichos complejos<sup>22</sup>. Se sabe que estos complejos tienen anticuerpos contra el PGL-1 y la proteína citosólica mayor de *M. leprae*, pero están presentes en todo el espectro dimorfo y lepromatosa, aun en ausencia de una reacción de tipo 2<sup>24</sup>.



**Figura 9.8:** Eritema nudoso leproso o reacción de tipo 2. Se observan nódulos profundos, eritematosos –que pueden confluir–, dolorosos y calientes, con descamación periférica.

Los neutrófilos son un hallazgo distintivo de la histopatología en las primeras 72 horas de la reacción leprótica de tipo 2; por quimiotaxis, se localizan en los tejidos perivasculares, en la dermis y en la hipodermis<sup>25</sup>. Esta quimiotaxis parece ser iniciada por la estimulación del TLR-2, que induce la producción de IL-1 $\beta$ ; esta citocina y el IFN- $\gamma$  inducen la expresión de la selectina E en las células endoteliales, lo que permite la adhesión y la migración neutrofílicas<sup>26</sup>. Es característico que estos neutrófilos expresen en su superficie el receptor CD64, de gran afinidad por IgG1 e IgG3, cuya expresión se correlaciona con la gravedad de la reacción<sup>27</sup>.

A pesar de estos hallazgos, aún no es clara la función de los neutrófilos en la fisiopatología de la reacción de tipo 2; tampoco, si estos son los desencadenantes o iniciadores de la reacción, o solo un grupo más de células atraídas por quimiocinas como la IL-8 y la IL-6. Esta última interleucina promueve las reacciones mediadas por células, al estimular la producción de IL-17 e inhibir las células T reguladoras, T<sub>reg</sub> (*Regulatory T cells*); la IL-6 parece ser un marcador predictivo en la reacción leprótica de tipo 2<sup>22,28</sup>.

Además, se ha demostrado la activación de células T CD4 antigénicamente específicas cuando se aumenta la expresión de IFN- $\gamma$ , IL-6 o IL-12<sup>22</sup>. En los pacientes con reacción de tipo 2, aumenta el número de células T CD4 y, también, la proporción entre las células CD4 y las CD8 en la sangre y la piel<sup>22</sup>.

Además de los neutrófilos, también predominan los linfocitos T CD4 o linfocitos T cooperadores (*T helper cells*, Th) de tipo 2 en esta reacción, debido a la expresión de IL-4, IL-5, IL-8 e IL-10<sup>15</sup>. Recientemente, se han descrito y estudiado las células Th17 (linfocitos Th17 o linfocitos T *helper* 17) en la fisiopatología de

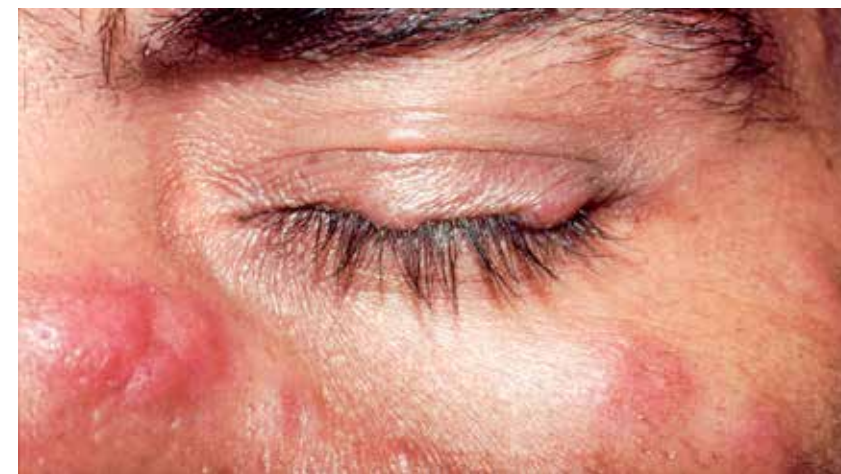
la lepra, en especial, en este tipo de reacción en la cual la expresión de IL-17A es constitutiva y juega un papel tanto en la inflamación humoral como en la mediada por células<sup>29</sup>.

En la piel, los pacientes presentan episodios de nódulos dolorosos eritematosos y violáceos que se pueden presentar en todo el cuerpo, pero que predominan en las extremidades (*figura 9.9*)<sup>22</sup>.

Al ser una enfermedad sistémica, se presenta con fiebre y malestar general, además de compromiso de varios órganos que se manifiesta como iritis, artritis, orquitis, linfadenitis, epididimitis o neuritis (*figura 9.10*)<sup>30</sup>.

El compromiso neural es menos grave y frecuente que en la reacción de tipo 1, además de ser un fenómeno más agudo y focal, secundario a un bloqueo en la conducción del nervio. Este daño es mediado por la fuerza mecánica que generan los tejidos inflamados alrededor del nervio, lo que conlleva desplazamiento de la vaina de mielina hacia sitios con menor presión; esto permite la exposición directa del tronco nervioso a la inflamación y al daño que esta genera<sup>3</sup>.

El test de Ryrie consiste en la percusión de la planta con el dorso de un martillo de reflejos; si esta maniobra desencadena dolor de tipo ardor y produce una marcha anormal, como al caminar sobre brasas calientes, el test se considera positivo<sup>31</sup>. El test de Ellie también puede utilizarse durante la reacción de tipo 2; se considera positivo cuando, al apretar la muñeca, se genera un fuerte dolor en la mano<sup>31</sup>.



**Figura 9.9:** Lepromas en párpados y nódulos de eritema nudoso leproso en nariz y mejilla.



**Figura 9.10:** Eritema nudoso leproso. Se observan placas conformadas por nódulos eritemato-violáceos, indurados, dolorosos, diseminados, en reacción de tipo 2 en paciente con lepra lepromatosa.

### Reacción leprótica de tipo 3

Más comúnmente llamada fenómeno de Lucio, es una reacción leprótica que ha sido informada con mayor frecuencia en Latinoamérica, especialmente en México. Ocurre en pacientes con lepra lepromatosa difusa no nodular (lepra de Lucio o lepra bonita). Es desencadenada por el embarazo, el estrés o la infección <sup>4</sup>.

Consiste en la aparición súbita de máculas o placas violáceas (*figuras 9.11 y 9.12*), dolorosas y rodeadas por eritema, que usualmente progresan a necrosis tisular con formación de ampollas y úlceras necróticas centrales, las cuales se localizan en los miembros inferiores, los antebrazos y los glúteos (*figuras 9.13, 9.14, 9.15 y 9.16*). Se asocian con nódulos palpables y no visibles. Como manifestaciones sistémicas, se presentan hepatoesplenomegalia y linfadenopatías <sup>32</sup>.



En los exámenes de laboratorio, se puede observar anemia normocítica, aumento de la sedimentación globular, leucocitosis y neutrofilia. La reacción de tipo 3 puede ser fatal al complicarse con sobreinfección bacteriana y sepsis <sup>33</sup>.

La fisiopatología del fenómeno de Lucio no es clara, ya que los estudios son escasos debido a que es poco frecuente. Se ha identificado igual cantidad de linfocitos T en las lesiones de esta reacción y en las lesiones no reaccionales, por lo que se sugiere un mecanismo humoral <sup>32</sup>.

Esta reacción es una vasculitis necrosante de vasos de mediano calibre (*Capítulo 6: Histopatología*), con depósito de IgM, C3 y C1q, en la cual hay consumo del complemento que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad <sup>32,34</sup>. Al parecer, es mediada por complejos inmunitarios creados contra una especie diferente de bacilo: *M. lepromatosis*. Sin embargo, esta asociación no es clara, ya que son pocos los reportes de caso y no se han llevado a cabo estudios comparativos que permitan determinar esta asociación <sup>35,36</sup>.



Figuras 9.11 y 9.12: Reacción de tipo 3



Figuras 9.13, 9.14, 9.15 y 9.16: Fenómeno de Lucio



## Tratamiento

Es importante la instauración temprana del tratamiento para cualquiera de las reacciones con el fin de evitar lesiones secundarias con la subsecuente incapacidad. En general, no ha habido grandes cambios en las opciones terapéuticas disponibles, siendo fundamental continuar con el tratamiento antibacteriano independientemente de la gravedad de la reacción <sup>4,37</sup>.

En la reacción de tipo 1 se indica el uso de prednisona 40-60 mg o 1 mg/kg al día por 14 días, realizando luego un descenso gradual de 2,5 a 5 mg cada 14 días según la respuesta; sin embargo, debe ser definido según los signos de cada paciente (dolor neural, déficit sensitivo o motor), su mejoría o reaparición <sup>4</sup>.

Otros tratamientos descritos como ahorradores de esteroides, incluyen la azatioprina, la ciclosporina y el metotrexato, entre otros. La talidomida (100 a 400 mg diarios) es la opción en el caso de la reacción de tipo 2, usualmente por varios meses hasta lograr el control de los síntomas y los signos, tras lo cual se debe disminuir 100 mg cada 20 a 30 días; según la gravedad de la reacción, se puede requerir la administración de prednisolona (40-60 mg al día), la cual se disminuye progresivamente dependiendo de la respuesta clínica <sup>37</sup>.

Asimismo, se describen otros tratamientos como la clofazimina, la prednisona y la pentoxifilina, entre otros <sup>38</sup>. Al igual que la reacción de tipo 1, la de tipo 3 se trata con dosis altas de prednisona con disminución progresiva de la dosis según la respuesta; en caso de no lograrse, puede ser útil la plasmaféresis <sup>4,38</sup>.

## Referencias

1. Naafs B, van Hees CL. Leprosy type 1 reaction (formerly reversal reaction). *Clin Dermatol*. 2016;34:37-50.
2. Naafs B. Current views on reactions in leprosy. *Indian J Lepr*. 2000;72:97-122.
3. Garbino JA, Naafs B, Ura S, Salgado MH, Virmond M. Neurophysiological patterns of ulnar nerve neuropathy in leprosy reactions. *Lepr Rev*. 2010;81:206-15.
4. Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:795-803.
5. Save MP, Dighe AR, Natrajan M, Shetty VP. Association of viable *Mycobacterium leprae* with type 1 reaction in leprosy. *Lepr Rev*. 2016;87:78-92.
6. Løvik M, Closs O. Delayed type hypersensitivity to mycobacterial antigens without protective immunity: A failure to produce the right specificity or the right type of immune reaction? *Scand J Infect Dis*. 1980;(Suppl.24):224-7.
7. Stefani MM, Martelli CM, Morais-Neto OL, Martelli P, Costa MB, de Andrade AL. Assessment of anti-PGL-I as a prognostic marker of leprosy reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1998;66:356-64.
8. Mohanty KK, Joshi B, Katoch K, Sengupta U. Leprosy reactions: Humoral and cellular immune responses to *M. leprae*, 65kDa, 28kDa, and 18 kDa antigens. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2004;72:149-58.
9. Njoo D, Hu RVP, Tank B, Kolk AHJ, Kooy A, Kant R, et al. Detecção de determinantes antigênicos compartilhados entre a proteína de choque térmico 65 do *Mycobacterium leprae* e proteína de choque térmico 60 humana. *Hansenologia Internationalis (Online)*. 2003;28:19-30.
10. Wright DJ, Hirst RA. Neural auto-antibodies in leprosy. *Lepr Rev*. 1975;46:157-69.
11. Bochud PY, Hawn TR, Siddiqui MR, Saunderson P, Britton S, Abraham I, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) polymorphisms are associated with reversal reaction in leprosy. *J Infect Dis*. 2008;197:253-61. doi: 10.1086/524688
12. Bochud PY, Sinsimer D, Aderem A, Siddiqui MR, Saunderson P, Britton S, et al. Polymorphisms in Toll-like receptor 4 (TLR4) are associated with protection against leprosy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1055-65. doi: 10.1007/s10096-009-0746-0
13. Sharma R, Lavania M, Chauhan DS, Katoch K, Amresh, Pramod, et al. Potential of a metabolic gene (*accA3*) of *M. leprae* as a marker for leprosy reactions. *Indian J Lepr*. 2009;81:141-8.
14. Lini N, Shankernarayan NP, Dharmalingam K. Quantitative real-time PCR analysis of *Mycobacterium leprae* DNA and mRNA in human biopsy material from leprosy and reactional cases. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt.6):753-9.

15. Pandhi D, Chhabra N. New insights in the pathogenesis of type 1 and type 2 lepra reaction. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:739-49.
16. van Brakel WH, Nicholls PG, Wilder-Smith EP, Das L, Barkataki P, Lockwood DN. Early diagnosis of neuropathy in leprosy--comparing diagnostic tests in a large prospective study (the INFIR cohort study). *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2:e212.
17. Saunderson P. The epidemiology of reactions and nerve damage. *Lepr Rev.* 2000;71(Suppl):S106-10.
18. Naafs B, Kolk AH, Chin ALRA, Faber WR, van Dijk G, Kuijper S, *et al.* Anti-*Mycobacterium leprae* monoclonal antibodies cross-react with human skin: An alternative explanation for the immune responses in leprosy. *J Invest Dermatol.* 1990;94:685-8.
19. Launois P, N'Diaye M, Sarthou JL, Millan J, Bach MA. Anti-peripheral nerve antibodies in leprosy patients recognize an epitope shared by the *M. leprae* 65 kDa heat shock protein. *J Autoimmun.* 1992;5:745-57.
20. Little D, Khanolkar-Young S, Coulthart A, Suneetha S, Lockwood DN. Immunohistochemical analysis of cellular infiltrate and gamma interferon, interleukin-12, and inducible nitric oxide synthase expression in leprosy type 1 (reversal) reactions before and during prednisolone treatment. *Infect Immun.* 2001;69:3413-7.
21. Nery JAdC, Filho FB, Quintanilha J, Machado AM, Oliveira SdSC, Sales AM. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: A way to avoid disability in leprosy. *An Bras Dermatol.* 2013;88:787-92.
22. Polycarpou A, Walker SL, Lockwood DN. A systematic review of immunological studies of erythema nodosum leprosum. *Front Immunol.* 2017;8:233.
23. Wemambu SN, Turk JL, Waters MF, Rees RJ. Erythema nodosum leprosum: A clinical manifestation of the arthus phenomenon. *Lancet.* 1969;2:933-5.
24. Rojas RE, Demichelis SO, Sarno EN, Segal-Eiras A. IgM anti-phenolic glycolipid I and IgG anti-10-kDa heat shock protein antibodies in sera and immune complexes isolated from leprosy patients with or without erythema nodosum leprosum and contacts. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1997;19:65-74.
25. Mabalay MC, Helwig EB, Tolentino JG, Binford CH. The histopathology and histochemistry of erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr.* 1965;33:28-49.
26. Lee DJ, Li H, Ochoa MT, Tanaka M, Carbone RJ, Damoiseaux R, *et al.* Integrated pathways for neutrophil recruitment and inflammation in leprosy. *J Infect Dis.* 2010;201:558-69.
27. Schmitz V, Prata RB, Barbosa MG, Mendes MA, Brandao SS, Amadeu TP, *et al.* Expression of CD64 on circulating neutrophils favoring systemic inflammatory status in erythema nodosum leprosum. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004955.
28. Sousa AL, Fava VM, Sampaio LH, Martelli CM, Costa MB, Mira MT, *et al.* Genetic and immunological evidence implicates interleukin 6 as a susceptibility gene for leprosy type 2 reaction. *J Infect Dis.* 2012;205:1417-24.
29. Martiniuk F, Giovinazzo J, Tan AU, Shahidullah R, Haslett P, Kaplan G, *et al.* Lessons of leprosy: The emergence of TH17 cytokines during type II reactions (ENL) is teaching us about T-cell plasticity. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:626-30.
30. Walker SL, Balagon M, Darlong J, Doni SN, Hagge DA, Halwai V, *et al.* ENLIST 1: An international multi-centre cross-sectional study of the clinical features of erythema nodosum leprosum. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0004065.
31. Naafs B, Lyons NF, Matemera BO, Madombi L. The 'Ellis' and 'Ryrie' tests. *Lepr Rev.* 1987;58:53-60.
32. Sehgal VN. Lucio's phenomenon/erythema necroticans. *Int J Dermatol.* 2005;44:602-5.
33. Ang P, Tay YK, Ng SK, Seow CS. Fatal Lucio's phenomenon in 2 patients with previously undiagnosed leprosy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:958-61.
34. Magana M, Fernandez-Diez J, Magana ML. Lucio's phenomenon is a necrotizing panvasculitis: Mostly a medium-sized granulomatous arteritis. *Am J Dermatopathol.* 2008;30:555-60.
35. Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, *et al.* A new Mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am J Clin Pathol.* 2008;130:856-64.
36. Han XY, Jessurun J. Severe leprosy reactions due to Mycobacterium lepromatosis. *Am J Med Sci.* 2013;345:65-9.
37. Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(8):801-27.
38. Legendre DP, Muzny CA, Swiatlo E. Hansen's disease (Leprosy): current and future pharmacotherapy and treatment of disease-related immunologic reactions. *Pharmacotherapy.* 2012;32(1):27-37.





**Aspectos  
inmunológicos**

---

---

*María Teresa Ochoa*

**10**

---

---

El sistema inmunológico está compuesto de dos partes diferentes: el sistema innato y el sistema adaptativo o adquirido. El sistema de inmunidad innata es la primera línea de defensa del huésped, la cual produce una reacción rápida e inespecífica. Este sistema usa patrones de reconocimiento que se activan ante estructuras bioquímicas comunes de diferentes agentes patógenos, produciendo una reacción inmunológica que no genera memoria. Las células del sistema innato incluyen, principalmente, los macrófagos y las células dendríticas. En cambio, las células de la respuesta de inmunidad adquirida son los linfocitos T y B con receptores de antígenos específicos y codificados por genes, receptores que han sido reorganizados. La reacción de inmunidad adquirida es más lenta que la del sistema innato, aunque el producto final es la capacidad de generar memoria inmunológica (*figura 10.1*).

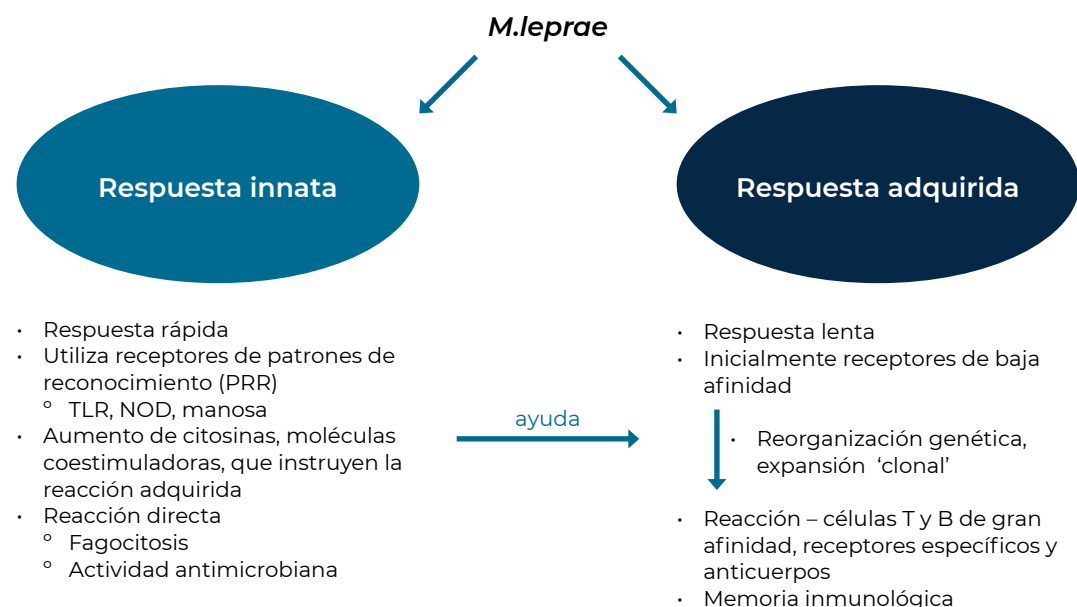
Para un mejor entendimiento de la lepra, Ridley y Jopling propusieron una clasificación basada en las manifestaciones clínicas, las cuales se correlacionan con el tipo de reacción inmunológica.

En un extremo del espectro clínico, se encuentran los pacientes con lepra tuberculoide, caracterizados por presentar una fuerte reacción celular contra *Mycobacterium leprae*, pocas lesiones en la piel, granulomas bien formados con macrófagos diferenciados de tipo 1 y pocos bacilos en las lesiones. En el polo opuesto del espectro, están los pacientes con lepra lepromatosa, que se presentan con múltiples lesiones en la piel, ausencia de granulomas, un gran número de macrófagos de tipo 2, vacuolados, que contienen abundantes bacilos *M. leprae* en su interior y aumento de los anticuerpos. No obstante estas diferencias, tanto la lepra tuberculoide como la lepromatosa pueden ocasionar daño tisular y neural <sup>1</sup> (*figura 10.2*).

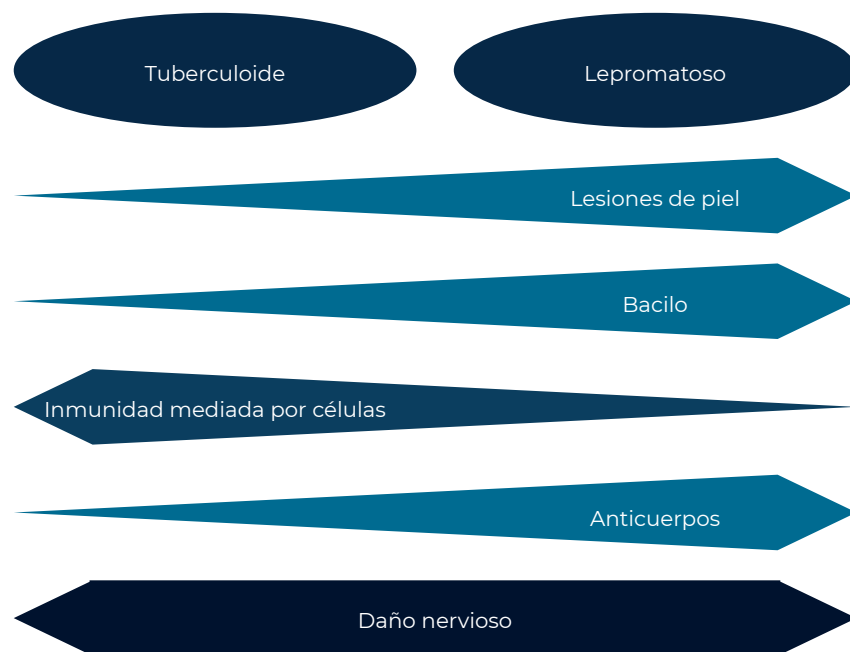
### **Reacción de inmunidad innata**

El principal mecanismo de transmisión de la lepra es mediante aerosoles. Por lo tanto, el primer encuentro de *M. leprae* con el huésped es probablemente con las células dendríticas y los macrófagos. La fagocitosis inicial de *M. leprae* es mediada por los receptores de complemento (*Complement Receptor, CR*): CR1, CR3 y CR4 <sup>2</sup>.

**Figura 10.1:** Papel instructivo de la reacción de inmunidad innata.



**Figura 10.2:** El espectro de la lepra.



### Receptores de tipo toll (TLR) y de tipo NOD (NLR)

Las células del sistema de inmunidad innata expresan receptores de reconocimiento de patrones (*Pattern Recognition Receptors*, PRR), los cuales, a su vez, reconocen unas estructuras muy conservadas en los agentes microbianos, denominadas patrones moleculares asociados a los agentes patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMP).

Existen varios grupos de receptores de reconocimiento de patrones, expresados en las células del sistema de inmunidad innata. Uno de ellos son los llamados receptores de tipo toll (*toll-like receptors*, TLR). El TLR1 y el TLR2 se han asociado con la reacción inmunológica a *M. leprae*. Los lipopéptidos micobacterianos, como el de 19 kDa y el de 33 kDa, son capaces de activar los receptores TLR2 y TLR1 en los monocitos y en las células dendríticas. Al hacerlo, se incrementa el factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), el cual activa la reacción inflamatoria y citocinas como la interleucina 12 (IL-12), que inducen la reacción de inmunidad adaptativa para activar las células T ayudadoras de los receptores de tipo 1 (reacción Th<sub>1</sub>). La expresión de los receptores TLR1 y TLR2 está aumentada en las lesiones de piel de la lepra tuberculoide, en comparación con las de la lepromatosa<sup>3</sup>.

La activación y la expresión de los receptores TLR2 también se ha investigado en las células de Schwann. En los pacientes con lepra tuberculoide, estas células expresan el TLR2, son activadas con la lipoproteína sintetizada de 19 kDa e inducen apoptosis<sup>4</sup>.

Otro grupo importante de receptores de reconocimiento de patrones incluye los receptores de tipo NOD (*Nucleotide Oligomerization Domain*), o NLR (*NOD Like Receptors*), que reconocen peptidoglucanos en la pared de *M. leprae*. Los receptores de tipo NOD activan el factor de transcripción nuclear kappa  $\beta$  (NF- $\kappa$ B), que desencadena la producción de mediadores antiinflamatorios. La activación de monocitos por la vía de los NOD2, induce la diferenciación de las células dendríticas mediante un mecanismo dependiente de la IL-32. En los granulomas de los pacientes con lepra tuberculoide, es mayor la expresión de NOD2 e IL-32. Sin embargo, los monocitos aislados de pacientes con lepra lepromatosa son incapaces de producir IL-32 como reacción a la estimulación con NOD2, mediante un mecanismo mediado por la IL-10<sup>5,6</sup>.

Un mecanismo antimicrobiano clave en los monocitos humanos activados por los TLR, involucra la inducción de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27b1), que convierte la forma inactiva, 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), en la forma activa 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol (vitamina D hormona circulante). A su vez, esta activa el receptor de la vitamina D e induce el péptido antimicrobiano catelicidina. Este mecanismo depende de la producción de IL-15. Un hallazgo importante de este estudio fue el descubrimiento de que la inducción de catelicidina requiere de suero humano con suficiente 25-hidroxivitamina D (25[OH]D). Este efecto no se observó en el suero humano con insuficiente 25[OH]D ni en suero fetal bovino. Los análisis de expresión de genes han demostrado que los diferentes componentes de la vía de la vitamina D se expresan en mayor cantidad en los pacientes con lepra tuberculoide que en aquellos con la forma lepromatosa<sup>7,8</sup>.

## Macrófagos

La presencia de macrófagos vacuolados fue descrita por Virchow en 1863<sup>9</sup>. Estos macrófagos son muy característicos en las lesiones de piel en pacientes con lepra lepromatosa, pero no se encuentran en las lesiones de lepra tuberculoide. Su aspecto vacuolado se debe a la presencia de gran cantidad de gotas de lípidos o 'cuerpos lipídicos'.

Inicialmente, se consideró que estos lípidos se derivaban de la pared de *M. leprae*. No obstante, se ha demostrado que los cuerpos lipídicos resultan de la capacidad de *M. leprae* de acumular lípidos derivados del huésped en los macrófagos infectados, lo cual contribuye a inhibir la inmunidad innata y, así, hacer persistente la infección. Esta formación de lípidos en los macrófagos parece depender parcialmente de los receptores TLR2 y TLR6. Este último también es esencial en la formación de los lípidos en las células de Schwann<sup>10-12</sup>.

Se ha demostrado que el hierro es un factor importante en la supervivencia de las micobacterias. En los pacientes con lepra lepromatosa, se ha encontrado un incremento de los depósitos de hierro en los macrófagos infectados, en comparación con aquellos con lepra tuberculoide; esto sugiere que el hierro dentro de los macrófagos brinda un ambiente adecuado para el crecimiento de *M. leprae*<sup>13</sup>.

Los macrófagos son unas de las células del huésped más importantes para la supervivencia de *M. leprae*, por lo tanto, la interacción entre ellas y el bacilo es decisiva en el desarrollo de la enfermedad. La clasificación de los macrófagos tisulares como M1 y M2 puede ser un poco simplista, aunque útil para entender los mecanismos que regulan sus funciones fagocíticas o antimicrobianas, lo cual es importante para comprender la reacción de inmunidad innata<sup>14</sup>.

Existe una clara diferencia histológica entre la lepra tuberculoide y la lepromatosa. En la primera, los macrófagos son llamados células epitelioides o macrófagos activados, mientras que, en la lepromatosa, son macrófagos vacuolados, principalmente. Los macrófagos expresan una proteína denominada CD209 (*C-type lectin*) que permite reconocer agentes patógenos que contienen glucoconjugados ricos en manosa. Este reconocimiento permite la fagocitosis de *M. leprae*<sup>15</sup>. Aunque la proteína CD209 se encuentra en las biopsias de pacientes con lepra tuberculoide y lepra lepromatosa, las citocinas que regulan la función de los macrófagos, como la IL-15, solo se expresan en la tuberculoide y no en la lepromatosa, la cual expresa la IL-10. Estas citocinas inducen los programas funcionales en los macrófagos; la IL-15 induce una vía antimicrobiana dependiente de la vitamina D pero con menos capacidad fagocítica en los macrófagos M1, cuyo fenotipo es proinflamatorio, mientras que la IL-10 induce una vía fagocítica en los macrófagos M2, cuyo fenotipo favorece la fagocitosis<sup>16</sup>.

## Autofagia

La autofagia es uno de los mecanismos celulares importantes que permite capturar, degradar y reciclar agentes patógenos intracelulares. En este proceso biológico, el material patógeno dentro del citoplasma es encapsulado en estructuras de doble membrana denominadas 'autofagosomas'. Estos autofagosomas se fusionan posteriormente con los lisosomas, donde son sometidos a degradación.

Como parte de la reacción inmunológica, las células dendríticas y los macrófagos son capaces de fagocitar bacterias que llevan a los endolisosomas. Por medio de la microscopía electrónica, se ha demostrado que *M. leprae* se ubica inicialmente cerca de los lisosomas y, posteriormente, entra en una doble membrana vacuolar, donde la mayoría de las micobacterias son destruidas<sup>17</sup>. En los estudios genéticos se ha encontrado que el NOD2 es un factor de susceptibilidad para desarrollar lepra multibacilar y que también puede activar la autofagia. Otros genes asociados con la autofagia, como PARK2, VDR y TLR2, se han correlacionado con la propensión a desarrollar lepra multibacilar<sup>18-20</sup>. La PARK2 (parkin) ha sido descrita como una proteína que regula el proceso de la autofagia y es esencial para eliminar las micobacterias.

Los pacientes con lepra lepromatosa presentan una activación mayor de la vía del interferón (IFN) de tipo I y de proteínas como la OASL, la CCL2 y la IL-10<sup>21,22</sup>. Esta activación en el huésped suprime la reacción del IFN- $\gamma$  y, además, genera una regulación negativa del proceso de autofagia que permite la replicación de *M. leprae* dentro de los macrófagos. Una correlación inversa entre la reacción del IFN de tipo I y la del tipo II, se observa en el espectro de la lepra. En la lepra tuberculoide, se expresa preferencialmente un IFN de

tipo II (IFN- $\gamma$ ) y, por lo tanto, los genes antimicrobianos capaces de controlar la multiplicación de *M. leprae*; en cambio, en la lepra lepromatosa, se expresa un IFN de tipo I (IFN- $\beta$ ). Esta reacción del IFN- $\beta$ , que depende de la IL-27, induce la IL-10; este es un mecanismo de inmunosupresión que favorece el crecimiento de la micobacteria<sup>23</sup>.

## Células dendríticas

Las células dendríticas juegan un papel importante en el desarrollo de la reacción de inmunidad innata, al inducir a las células T que actúan en la inmunidad adaptativa, a desarrollar una reacción inmunológica efectiva contra *M. leprae*. Las lesiones de la lepra lepromatosa tienen un número menor de células dendríticas que las de la tuberculoide, tanto en la epidermis como en la dermis.

Las células dendríticas procesan y presentan antígenos a las células T CD8+ mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I y, a las células T CD4+, mediante el CMH de clase II. Además, presentan antígenos lipídicos a las células T mediante las moléculas CD1<sup>24</sup>. El proceso de diferenciación de precursores mieloides, en el que intervienen las células dendríticas, puede ser interrumpido por fosfolípidos derivados del huésped en las lesiones de lepra lepromatosa. Además, en este tipo de lepra, los monocitos periféricos activados por los receptores TLR, son incapaces de diferenciarse en células dendríticas CD1+<sup>25</sup>. En las lesiones de los pacientes con lepra tuberculoide, las células dendríticas están asociadas con metaloproteinasas de la matriz (*Matrix Metalloproteinase*, MMP), específicamente la MMP-12, la cual contribuye a la formación de granulomas<sup>26</sup>.

## Reacción de inmunidad adquirida

### Poblaciones de linfocitos T

#### Células T CD4+ y CD8+

Distintas subpoblaciones de células T se relacionan con la reacción inmunológica ante *M. leprae*, incluyendo las células T CD4+ y CD8+. En las lesiones de pacientes con lepra tuberculoide, predominan las células CD4, con una relación entre CD4 y CD8 de 1,9:1. Estas células CD4 se encuentran distribuidas en todo el granuloma, mientras que las CD8 se localizan en su periferia <sup>27</sup>.

Otro hallazgo importante en el estudio de la inmunología de la lepra, es el patrón de producción de citocinas en las biopsias de piel. Los pacientes con lepra tuberculoide, que son capaces de controlar la infección, exhiben un patrón de Th<sub>1</sub> (IL-2 e IFN- $\gamma$ ), mientras que aquellos con lepra lepromatosa exhiben un patrón de Th<sub>2</sub> (IL-4, IL-5 e IL-10). Esta diferencia refleja el patrón de citocinas encontradas en las lesiones dérmicas. Los pacientes con lepra tuberculoide demuestran un fuerte patrón de Th<sub>1</sub>, que incluye IFN- $\gamma$ , FNT e IL-15, mientras que en aquellos con lepra lepromatosa predomina un patrón de Th<sub>2</sub>, que incluye las citocinas IL-4, IL-10 e IL-13. Esta reacción opuesta entre Th<sub>1</sub> y Th<sub>2</sub>, es un elemento crítico en la patogénesis de la lepra. Sin embargo la reacción inmunológica en el sitio de la infección es un proceso muy complejo y va más allá de la respuesta Th<sub>1</sub> y Th<sub>2</sub>. Recientemente, se han identificado nuevos subtipos de células T <sup>28</sup>.

#### Células T CD1-restringidas

Con el análisis de la reacción inmunológica celular en las lesiones dérmicas de la lepra, se han identificado diferentes clases de células T, incluyendo las que expresan el receptor gamma y el delta y células T doble negativas capaces de reconocer antígenos micobacterianos no peptídicos, como lipoarabinomannano (*lipoarabinomannan*, LAM) y ácido micólico, que están presentes en la pared de *M. leprae*. Estos antígenos son presentados mediante moléculas CD1 expresadas en células presentadoras de antígenos, en forma independiente del HLA-I y el HLA-II. El reconocimiento de este antígeno LAM está restringido a las células CD1. Estas células T son capaces de lisar monocitos estimulados con LAM y secretar IFN- $\gamma$  <sup>24</sup>.

#### Células T asesinas naturales

Recientemente, Balin, *et al.*, demostraron en pacientes con lepra tuberculoide unos subtipos de células T citotóxicas, los linfocitos T citotóxicos (*Cytotoxic T Lymphocytes*, CTL), que expresan tres diferentes moléculas conocidas por ser citotóxicas: las proteínas granzima B, perforina y granulicina. Estos linfocitos T citotóxicos se pueden aumentar por la IL-15 y diferenciarse de las células T CD8+ estimuladas por las células de Langerhans. Asimismo, y utilizando análisis de secuenciación de ARN, se identificó que estos linfocitos T citotóxicos expresan receptores de superficie de células asesinas. Esta población de células representa linfocitos T citotóxicos capaces de liberar gránulos citotóxicos proteínicos, en forma dependiente o independiente del receptor de células T (*T Cell Receptor*, TCR). Estas células pueden mediar la actividad antimicrobiana <sup>29</sup>.

#### Células T reguladoras

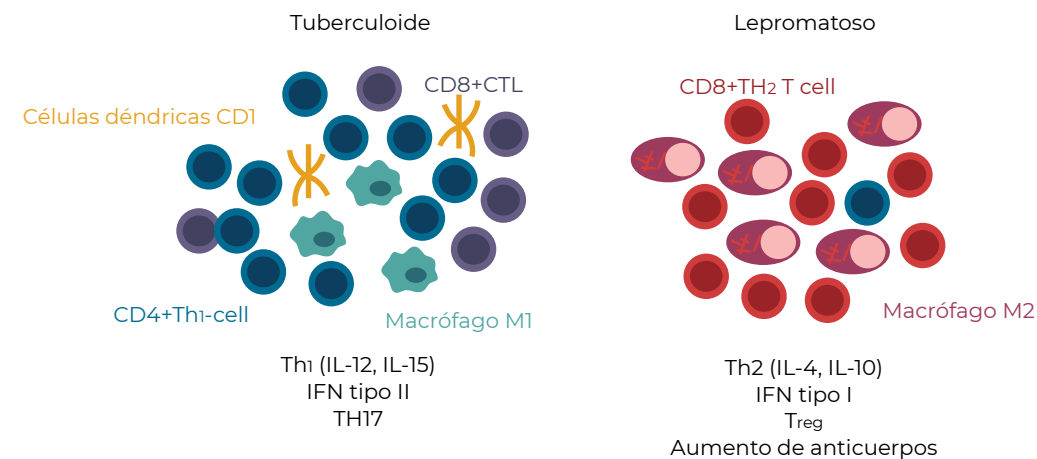
Las células T reguladoras conocidas como T<sub>reg</sub>, desempeñan un papel importante en mantener la tolerancia y, así, el equilibrio del sistema inmunológico. A pesar de esto, hoy también se sabe que pueden prolongar la supervivencia de ciertos agentes patógenos en las enfermedades infecciosas crónicas como la lepra. El fenotipo de estas células se caracteriza por la expresión de CD4+CD25+ y la expresión de FoxP3, que permiten su desarrollo y función. Se ha sugerido que estas células son más numerosas en los pacientes con lepra lepromatosa y que permiten la multiplicación de *M. leprae*. Otros investigadores han demostrado que las células T<sub>reg</sub> participan en la falta de reacción Th<sub>1</sub> en estos pacientes <sup>30,31</sup>.

#### Células Th17

Las células Th17 son un nuevo linaje de células T efectoras, importante en las enfermedades infecciosas y autoinmunitarias. Estas células se consideran proinflamatorias pues parecen jugar un papel importante en el reclutamiento de neutrófilos, en la activación de macrófagos y en aumentar las células efectoras Th<sub>1</sub>.

Recientemente, se demostraron células CD4+Th17 en los pacientes con lepra lepromatosa. La producción de IL-10 por estas células se correlaciona con una disminución en la producción de IL-17 por las células CD4+ en los pacientes lepra lepromatosa. Asimismo, al bloquear los macrófagos modificados por IL-10/TGF- $\beta$ , se revierte este efecto y se produce un aumento de las células Th17. Los pacientes con lepra lepromatosa tienen un mayor número de células T<sub>reg</sub> PD-1+ (muerte programada) y su ligando PDL-1 en células presentadoras de antígenos (*Antigen-Presenting Cell*, APC). La inhibición de esta vía lleva a un aumento de células T que producen IFN- $\gamma$  e IL-17 <sup>32</sup> (*figura 10.3*).

**Figura 10.3:** Reacción inmunológica en la lepra.



*Linfocitos B*

Desde hace tiempo, se han identificado linfocitos B en las lesiones dérmicas de la lepra lepromatosa. Asimismo, se han detectado anticuerpos policlonales y anticuerpos específicos contra *M. leprae* en la sangre de estos pacientes. Sin embargo, el papel de los linfocitos B en esta enfermedad no está bien dilucidado. Recientemente, se detectaron linfocitos B en los granulomas de los pacientes con lepra tuberculoide, específicamente, se encontraron linfocitos B CD20, un marcador de células maduras e inmaduras, mientras que, en la lepra lepromatosa, se encuentra un mayor número de células plasmáticas o CD138<sup>33-35</sup>.

Se han demostrado anticuerpos contra el glucolípido fenólico 1 (*Phenolic Glycolipid-1*, PGL-1) y sus glucoconjugados en el 95 % de los pacientes con lepra lepromatosa, pero solo en 25 a 60 % de aquellos con lepra tuberculoide. Los anticuerpos específicos contra el PGL-1 son predominantemente IgM (36). Sin embargo, el papel de estos anticuerpos en la patogénesis de la lepra no es claro. La correlación con la lepra lepromatosa sugiere que no ejercen ninguna acción protectora, aunque algunos han sugerido que intervienen en la reacción inmunológica temprana<sup>37</sup>.

Un análisis de los perfiles de expresión genética, usando microarreglos obtenidos de biopsias de piel de pacientes con lepra lepromatosa o lepra tuberculoide, demostró un número grande de genes relacionados con los linfocitos B<sup>10</sup>. En un estudio, al analizar los genes encontrados, comparativamente, en mayor cantidad en las lesiones de lepra lepromatosa, se descubrió una potencial relación entre la expresión de IgM y la interleucina-5 (IL-5)<sup>35</sup>.

Recientemente, se describió una pequeña población de células B, denominadas células B reguladoras (*Regulatory B cells*) o B<sub>reg</sub>, las cuales parecen incrementar la susceptibilidad a ciertos agentes patógenos y enfermedades autoinmunitarias. Las células T<sub>reg</sub> y las B<sub>reg</sub> se pueden encontrar en pacientes con lepra lepromatosa<sup>38</sup>.

**Inmunología en los estados reaccionales***Reacción leprótica de tipo I o de conversión*

En la patogénesis de la reacción leprótica de conversión (*reversal reaction*), participan mecanismos de inmunidad innata y de inmunidad adquirida. Tradicionalmente, la reacción leprótica de tipo I se ha asociado con la reacción inmunológica de tipo IV o de hipersensibilidad retardada.

En las biopsias de estos pacientes se encuentra un aumento del número de células T CD4+ como reacción a los antígenos de *M. leprae*; asimismo, un incremento en la expresión de los genes que codifican para citocinas como IL-2, IL-12, INF $\gamma$  y FNT $\alpha$ , pues representan una reacción Th<sub>1</sub><sup>39</sup>.

Los pacientes con lepra multibacilar son más propensos a desarrollar reacciones de tipo I y regulan negativamente el proceso de autofagia, asociado a una expresión mayor de TLR2, NLRP3 e IL-1 $\beta$ , componentes del inflamosoma.

Por lo tanto, la inhibición de la autofagia puede ser un potente mecanismo que dispara la reacción leprótica de tipo I, al permitir la acumulación de estímulos endógenos y la activación del inflamosoma<sup>40</sup>.

*Reacción leprótica de tipo II o eritema nodular leproso*

La patogénesis del eritema nodular leproso se ha asociado tradicionalmente al depósito de complejos inmunitarios y a la activación del complemento, lo cual resulta en una reacción de hipersensibilidad de tipo III. En estos pacientes, se encuentra también una abundante infiltración de linfocitos en las lesiones de piel y un incremento de la expresión de citocinas como IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-10<sup>39</sup>, y, además, niveles aumentados de FNT $\alpha$  e IL-12<sup>41</sup>.

Se ha encontrado que los pacientes con eritema nodular leproso tienen un número reducido de células T<sub>reg</sub> y de las citocinas asociadas, como el TGF $\beta$ , pero un aumento en las células T productoras de IL-17, IL-6 e IL-21 tanto en la sangre como en los tejidos. Este desequilibrio inmunológico podría permitir un número mayor de anticuerpos que son críticos en la formación de complejos inmunitarios<sup>42,43</sup>. Por otra parte, los pacientes con reacción leprótica inversa presentan una tendencia opuesta, con incremento del número de células T<sub>reg</sub> y reducción del número de células IL-17+<sup>44</sup>.

*Reacción leprótica de tipo 1 o reacción de conversión y reacción leprótica de tipo 2 o eritema nodular leproso*

Las lesiones tempranas en pacientes con eritema nodular leproso se caracterizan por contener un mayor número de neutrófilos. En los estudios recientes de la expresión genética en las biopsias de piel de los pacientes con eritema nodular leproso, se demostró que una de las vías biológicas más representadas en estas lesiones dérmicas es el "movimiento celular", que incluye la selectina E y que es regulada por la IL-1 $\beta$ .

La selectina E es una molécula clave para la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales, uno de los primeros pasos en el reclutamiento de neutrófilos. También, se demostró que la talidomida, uno de los medicamentos más efectivos contra el eritema nodular leproso, es capaz de inhibir esta vía de reclutamiento de neutrófilos<sup>45</sup>.

### Patogénesis del daño nervioso

La mayor causa de morbilidad en los pacientes con lepra, es el daño de los nervios periféricos. El compromiso neural ocurre en cualquiera de las presentaciones clínicas y puede presentarse antes, durante o después del tratamiento, especialmente durante las reacciones lepróticas. La lesión neural final resulta en anestesia, con parálisis de los músculos y daño funcional permanente.

Aunque el mecanismo exacto del daño nervioso no está bien dilucidado, se sabe que, en la lepra, puede ser producido directamente por el bacilo o ser consecuencia de la reacción inmunológica.

*Mycobacterium leprae* es capaz de invadir las células de Schwann. La interacción entre el bacilo y esta célula es un proceso complejo que involucra varios ligandos de la bacteria y varios receptores de la célula. Uno de los blancos principales de *M. leprae* es la laminina 2, una proteína localizada en la lámina basal de la unidad funcional formada entre el axón y la célula de Schwann. *Mycobacterium leprae* interactúa específicamente con el dominio G de la laminina 2 y su receptor, el  $\alpha$ -dístroglicano ( $\alpha$ -DG). Este dominio puede unirse simultáneamente a *M. leprae* y al receptor de la laminina, para actuar como mediador de su interacción. La laminina 2 interactúa con dos proteínas específicas de *M. leprae*: el PGL-1 y una proteína de 21 kDa. Este proceso lleva a la interiorización de *M. leprae* por la célula de Schwann, lo cual causa desmielinización de los nervios periféricos en ausencia de cualquier reacción inmunológica <sup>46</sup>.

La reacción inmunológica juega un papel importante en la destrucción de los nervios periféricos en la lepra. Sin embargo, poco se han estudiado los mecanismos moleculares que llevan a la destrucción axonal y a la desminilización. La invasión de las células de Schwann por *M. leprae* puede causar la formación de granulomas y el daño del nervio mediado por una reacción inmunológica celular.

Se han propuesto varios mecanismos patogénicos. Las células de Schwann pueden presentar y procesar antígenos de *M. leprae* a los linfocitos CD4+ mediante el CMH de clase II <sup>47</sup>. Además, se ha demostrado liberación local de FNT $\gamma$  en las lesiones de los pacientes. Esta interacción entre el receptor del FNT $\alpha$  y las células de Schwann, puede resultar en daño nervioso. Las células de Schwann humanas expresan el receptor TLR2 tanto *in vitro* como *in vivo*, y se ha demostrado que la lipoproteína de 19 kDa de *M. leprae* puede provocar un aumento de la apoptosis de dichas células <sup>4</sup>.

En un estudio de pacientes con lepra neural pura, se encontró que el factor de crecimiento del nervio (*Nerve Growth Factor*, NGF) juega un papel importante en la patogénesis del daño nervioso <sup>48</sup>.

Recientemente, utilizando peces zebra como modelo para investigar el daño nervioso de los pacientes con lepra, se encontró que la desmielinización y el daño axonal no son iniciados directamente por *M. leprae*, sino por los macrófagos infectados que recorren los axones. Como reacción al antígeno PGL-1 de *M. leprae*, estos macrófagos producen desmielinización y óxido nítrico, el cual daña directamente los axones <sup>49</sup>.

### Referencias

- Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;34:255-73.
- Schlesinger LS, Horwitz MA. Phagocytosis of *Mycobacterium leprae* by human monocyte-derived macrophages is mediated by complement receptors CR1 (CD35), CR3 (CD11b/CD18), and CR4 (CD11c/CD18) and IFN-gamma activation inhibits complement receptor function and phagocytosis of this bacterium. *J Immunol.* 1991;147:1983-94.
- Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, Uematsu S, Ng YW, Legaspi A, *et al.* Activation and regulation of toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat Med.* 2003;9:525-32.
- Oliveira RB, Ochoa MT, Sieling PA, Rea TH, Rambukkana A, Sarno EN, *et al.* Expression of toll-like receptor 2 on human Schwann cells: A mechanism of nerve damage in leprosy. *Infect Immun.* 2003;71:1427-33.
- Schenk M, Krutzik SR, Sieling PA, Lee DJ, Teles RM, Ochoa MT, *et al.* NOD2 triggers an interleukin-32-dependent human dendritic cell program in leprosy. *Nat Med.* 2012;18:555-63. doi: 10.1038/nm.2650
- Schenk M, Mahapatra S, Le P, Kim HJ, Choi AW, Brennan PJ, *et al.* Human NOD2 recognizes structurally unique muramyl dipeptides from *Mycobacterium leprae*. *Infect Immun.* 2016;84:2429-38. doi: 10.1128/IAI.00334-16
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, *et al.* Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770-3.
- Krutzik SR, Hewison M, Liu PT, Robles JA, Stenger S, Adams JS, *et al.* IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol.* 2008;181:7115-20.
- Virchow R. Die krankhaften Geschwülste: dressig Volesungen gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin. A. Hirschwald. 1863;3.
- Bleharski JR, Li H, Meinken C, Graeber TG, Ochoa MT, Yamamura M, *et al.* Use of genetic profiling in leprosy to discriminate clinical forms of the disease. *Science.* 2003;301:1527-30.
- Cruz D, Watson AD, Miller CS, Montoya D, Ochoa MT, Sieling PA, *et al.* Host-derived oxidized phospholipids and HDL regulate innate immunity in human leprosy. *J Clin Invest.* 2008;118:2917-28. doi: 10.1172/JCI34189
- de Mattos KA, Sarno EN, Pessolani MC, Bozza PT. Deciphering the contribution of lipid droplets in leprosy: Multifunctional organelles with roles in *Mycobacterium leprae* pathogenesis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(Suppl.1):156-66.



13. Moura DF, de Mattos KA, Amadeu TP, Andrade PR, Sales JS, Schmitz V, *et al.* CD163 favors *Mycobacterium leprae* survival and persistence by promoting anti-inflammatory pathways in lepromatous macrophages. *Eur J Immunol.* 2012;42:2925-36. doi: 10.1002/eji.201142198
14. Gordon S, Plüddemann A. Tissue macrophages: Heterogeneity and functions. *BMC Biol.* 2017;15:53. doi: 10.1186/s12915-017-0392-4
15. Maeda N, Nigou J, Herrmann JL, Jackson M, Amara A, Lagrange PH, *et al.* The cell surface receptor DC-SIGN discriminates between *Mycobacterium* species through selective recognition of the mannose caps on lipoarabinomannan. *J Biol Chem.* 2003;278:5513-6.
16. Montoya D, Cruz D, Teles RM, Lee DJ, Ochoa MT, Krutzik SR, *et al.* Divergence of macrophage phagocytic and antimicrobial programs in leprosy. *Cell Host Microbe.* 2009;6:343-53. doi: 10.1016/j.chom.2009.09.002
17. Chandi SM, Job CK. The early cellular response to *M. leprae*. An ultrastructural study. *Lepr India.* 1978;50:345-57.
18. Zhang FR, Huang W, Chen SM, Sun LD, Liu H, Li Y, *et al.* Genomewide association study of leprosy. *N Engl J Med.* 2009;361:2609-18. doi: 10.1056/NEJMoa0903753
19. Travassos LH, Carneiro LA, Ramjeet M, Hussey S, Kim YG, Magalhães JG, *et al.* Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol.* 2010;11:55-62. doi: 10.1038/ni.1823
20. Roy S, Frodsham A, Saha B, Hazra SK, Mascie-Taylor CG, Hill AV. Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type. *J Infect Dis.* 1999;179:187-91.
21. de Toledo-Pinto TG, Ferreira AB, Ribeiro-Alves M, Rodrigues LS, Batista-Silva LR, Silva BJ, *et al.* STING-dependent 2'-5' oligoadenylate synthetase-like production is required for intracellular *Mycobacterium leprae* survival. *J Infect Dis.* 2016;214:311-20. doi: 10.1093/infdis/jiw144
22. Ma Y, Zhang L, Lu J, Shui T, Chen J, Yang J, *et al.* A negative feedback loop between autophagy and immune responses in *Mycobacterium leprae* infection. *DNA Cell Biol.* 2017;36:1-9. doi: 10.1089/dna.2016.3446
23. Silva BJ, Barbosa MG, Andrade PR, Ferreira H, Nery JA, Côrte-Real S, *et al.* Autophagy is an innate mechanism associated with leprosy polarization. *PLoS Pathog.* 2017;13:e1006103. doi: 10.1371/journal.ppat.1006103
24. Sieling PA, Jullien D, Dahlem M, Tedder TF, Rea TH, Modlin RL, *et al.* CD1 expression by dendritic cells in human leprosy lesions: Correlation with effective host immunity. *J Immunol.* 1999;162:1851-8.
25. Krutzik SR, Tan B, Li H, Ochoa MT, Liu PT, Sharfstein SE, *et al.* TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. *Nat Med.* 2005;11:653-60.
26. Inkeles MS, Teles RM, Pouldar D, Andrade PR, Madigan CA, López D, *et al.* Cell-type deconvolution with immune pathways identifies gene networks of host defense and immunopathology in leprosy. *JCI Insight.* 2016;1:e88843. doi: 10.1172/jci.insight.88843
27. Modlin RL, Hofman FM, Taylor CR, Rea TH. T lymphocyte subsets in the skin lesions of patients with leprosy. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:182-9.
28. Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, Weinberg K, Rea TH, Bloom BR, *et al.* Defining protective responses to pathogens: Cytokine profiles in leprosy lesions. *Science.* 1991;254:277-9. doi: 10.1126/sciimmunol.aat7668
29. Balin SJ, Pellegrini M, Klechevsky E, Won ST, Weiss DI, Choi AW, *et al.* Human antimicrobial cytotoxic T lymphocytes, defined by NK receptors and antimicrobial proteins, kill intracellular bacteria. *Sci Immunol.* 2018;(26). pii: eaat7668. doi: 10.1126/sciimmunol.aat7668
30. Bobosha K, Wilson L, van Meijgaarden KE, Bekele Y, Zewdie M, van der Ploeg-van Schip JJ, *et al.* T-cell regulation in lepromatous leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2773. doi: 10.1371/journal.pntd.0002773
31. Saini C, Ramesh V, Nath I. Increase in TGF-beta secreting CD4(+)CD25(+) FOXP3(+) T regulatory cells in anergic lepromatous leprosy patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Jan 16;8(1):e2639. doi: 10.1371/journal.pntd.0002639
32. Saini C, Ramesh V, Nath I. CD4+ Th17 cells discriminate clinical types and constitute a third subset of non Th1, Non Th2 T cells in human leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2338. doi: 10.1371/journal.pntd.0002338
33. Iyer AM, Mohanty KK, van Egmond D, Katoch K, Faber WR, Das PK, *et al.* Leprosy-specific B-cells within cellular infiltrates in active leprosy lesions. *Hum Pathol.* 2007;38:1065-73.
34. Fabel A, Giovanna Brunasso AM, Schettini AP, Cota C, Puntoni M, Nunzi E, *et al.* Pathogenesis of leprosy: An insight into B lymphocytes and plasma cells. *Am J Dermatopathol.* 2019;41:422-427. doi: 10.1097/DAD.0000000000001310
35. Ochoa MT, Teles R, Haas BE, Zaghi D, Li H, Sarno EN, *et al.* A role for interleukin-5 in promoting increased immunoglobulin M at the site of disease in leprosy. *Immunology.* 2010;131:405-14. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03314.x
36. Hussain R, Kifayet A, Chiang TJ. Immunoglobulin G1 (IgG1) and IgG3 antibodies are markers of progressive disease in leprosy. *Infect Immun.* 1995;63:410-5.
37. Kozakiewicz L, Phuah J, Flynn J, Chan J. The role of B cells and humoral immunity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Adv Exp Med Biol.* 2013;783:225-50. doi: 10.1007/978-1-4614-6111-1\_12
38. Tarique M, Saini C, Naqvi RA, Khanna N, Rao DN. Increased IL-35 producing Tregs and CD19(+)IL-35(+) cells are associated with disease progression in leprosy patients. *Cytokine.* 2017;91:82-8. doi: 10.1016/j.cyto.2016.12.011

39. Yamamura M, Wang XH, Ohmen JD, Uyemura K, Rea TH, Bloom BR, *et al.* Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage. *J Immunol.* 1992;149:1470-5.
40. de Mattos Barbosa MG, de Andrade Silva BJ, Assis TQ, da Silva Prata RB, Ferreira H, Andrade PR, *et al.* Autophagy impairment is associated with increased inflammasome activation and reversal reaction development in multibacillary leprosy. *Front Immunol.* 2018;9:1223. doi: 10.3389/fimmu.2018.01223
41. Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol.* 1991;84:103-8.
42. Negera E, Walker SL, Bobosha K, Howe R2 Aseffa A, Dockrell HM, *et al.* T-cell regulation in erythema nodosum leprosum. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0006001. doi: 10.1371/journal.pntd.0006001
43. Vieira AP, Trindade MÂ, Pagliari C, Avancini J, Sakai-Valente NY, Duarte AJ *et al.* Development of type 2, but not type 1, leprosy reactions is associated with a severe reduction of circulating and in situ regulatory T-cells. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94:721-7. doi: 10.4269/ajtmh.15-0673
44. Saini C, Siddiqui A, Ramesh V, Nath I. Leprosy reactions show increased Th17 cell activity and reduced FOXP3+ Tregs with concomitant decrease in TGF-beta and increase in IL-6. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004592. doi: 10.1371/journal.pntd.0004592
45. Lee DJ, Li H, Ochoa MT, Tanaka M, Carbone RJ, Damoiseaux R, *et al.* Integrated pathways for neutrophil recruitment and inflammation in leprosy. *J Infect Dis.* 2010;201:558-69. doi: 10.1086/650318.
46. Rambukkana A, Yamada H, Zanazzi G, Mathus T, Salzer JL, Yurchenco PD, *et al.* Role of alpha-dystroglycan as a Schwann cell receptor for *Mycobacterium leprae*. *Science.* 1998;282:2076-9.
47. Spierings E, de Boer T, Wieles B, Adams LB, Marani E, Ottenhoff TH. *Mycobacterium leprae*-specific, HLA class II-restricted killing of human Schwann cells by CD4+ Th1 cells: A novel immunopathogenic mechanism of nerve damage in leprosy. *J Immunol.* 2001;166:5883-8.
48. Antunes SL, Chimelli LM, Rabello ET, Valentim VC, Corte-Real S, Sarno EN, *et al.* An immunohistochemical, clinical and electroneuromyographic correlative study of the neural markers in the neuritic form of leprosy. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39:1071-81.
49. Madigan CA, Cambier CJ, Kelly-Scumpia KM, Scumpia PO, Cheng TY, Zailaa J, *et al.* A macrophage response to *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid initiates nerve damage in leprosy. *Cell.* 2017;170:973-85.e10. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.030.

**Genética de la susceptibilidad  
a *Mycobacterium leprae***

---

---

*Luz Dary Gutiérrez-Castañeda  
y David Tovar-Parra*

**11**

---

---

La lepra, como todas las enfermedades infecciosas, presenta dos características importantes: una es el hecho de que no todos los individuos expuestos al agente patógeno desarrollan la enfermedad y la otra es la variabilidad en el fenotipo. Esto se ha atribuido a diferentes causas, entre ellas, la variabilidad del microorganismo, la ambiental, la reacción inmunológica y la genética del huésped. Una de las causas que más se ha estudiado en las últimas décadas, es la variabilidad genética del huésped que determina la propensión a la enfermedad y su desarrollo.

Teniendo en cuenta esto, se cree que, durante la historia evolutiva del ser humano, el contacto con diferentes agentes patógenos durante las migraciones poblacionales, contribuyó a una selección natural que incrementó los alelos 'ventajosos' tanto para el agente patógeno como para el ser humano. Por consiguiente, la selección de las variantes genéticas en el humano puede ser más evidente en el estudio de las infecciones por agentes patógenos milenarios<sup>1</sup>.

La lepra es una enfermedad milenaria cuya presentación se ha observado en grupos familiares y representa un modelo importante para estudiar las variantes seleccionadas por el huésped humano. Dado que el agente causal, *Mycobacterium leprae*, presenta poca diversidad genética, es improbable que las diferencias en la susceptibilidad, las manifestaciones clínicas o ambas, se deban a la variación genética de este microorganismo.

Durante la mitad del siglo XIX, se debatió de forma amplia si los factores ambientales o los genéticos inciden en las formas clínicas de esta enfermedad.

El descubrimiento del bacilo *M. leprae* por Gerhard Henrik Armauer Hansen en 1873, fijó el factor ambiental como el determinante para su desarrollo (2). Sin embargo, esto no explicaba que entre el 0,1 y el 1 % de los individuos infectados fueran propensos a sufrir esta enfermedad.

Posteriormente, los hallazgos de los estudios en gemelos, los análisis de segregación, los estudios de asociación basados en familias y poblaciones, los de asociación de genes candidatos y asociación de genoma completo (*Genome-Wide Association Study*, GWAS) demostraron que las características genéticas del huésped humano estaban relacionadas con la propensión a la lepra <sup>2</sup>.

### Epidemiología genética

La relación entre las diferentes manifestaciones clínicas de la lepra y la región geográfica de procedencia de los pacientes, fue descrita inicialmente por Cochrane en 1935 <sup>3</sup>. En la siguiente década, en varios estudios se demostró que existen diferencias en la frecuencia de las formas clínicas en diversas poblaciones.

Por otra parte, se había descrito que *M. leprae* era monoclonal, lo que llevó a concluir que la infección por dicho bacilo es una enfermedad compleja, en la cual intervienen factores ambientales y genéticos del huésped humano <sup>4</sup>. La hipótesis de la propensión genética a la lepra, se basó en las observaciones publicadas en la década de los sesenta y los setenta <sup>5</sup>.

En 1962, se encontró que el número de hermanos que desarrollan lepra lepromatosa es mayor cuando, al menos, uno de los padres tiene la enfermedad, que cuando ninguno la padece, y que la prevalencia de la lepra en un área endémica es independiente del contacto con un caso multibacilar <sup>6</sup>. Además, en dos estudios posteriores se encontró que la concordancia entre gemelos monocigóticos estaba entre el 59 y el 82 %, mientras que, en gemelos dicigóticos, estaba entre el 16 y el 20 <sup>7,8</sup>.

Sin embargo, en otro estudio en Uganda se hizo seguimiento a 20.990 niños durante un periodo de ocho años y, en 1978, se determinó que, una vez que se tenía el contacto físico, no existía variación en la presentación de la enfermedad en relación con la genética de un niño respecto al enfermo <sup>9</sup>. Estos resultados fueron apoyados por los resultados del estudio de una población del norte de Malawi (África) sobre convivientes de pacientes con lepra, en el cual se concluyó que el contacto físico con una persona afectada representaba el mayor riesgo para contraer lepra <sup>10</sup>.

Los análisis complejos de segregación en familias de diferente origen étnico, demostraron la intervención de los factores genéticos del huésped humano: se encontró que el patrón de presentación de la enfermedad se podía explicar mejor si se tenían en cuenta los factores ambientales, familiares y genéticos. Los factores genéticos encontrados en estos estudios, demostraron un modelo oligogénico que incluía la existencia de un gen mayor y de varios genes con penetrancia incompleta. El término 'gen mayor' en estos análisis, los cuales no se basaban en el ADN, significa que su efecto es tan importante que se puede distinguir de otros genes, pero no se asume que el implicado es un único gen <sup>11</sup>. A pesar de que estos estudios no fueron concluyentes, dieron sustento al componente genético de la susceptibilidad a la lepra.

Uno de estos estudios se llevó a cabo en familias de un área aislada de Nueva Guinea. Se observó que la lepra aparecía en múltiples generaciones y que el 92 % de los casos presentaba antecedentes familiares; asimismo, que la incidencia de la lepra lepromatosa en individuos expuestos a familiares con la enfermedad, se correlacionaba con su grado de parentesco y que los medios hermanos tenían

igual riesgo entre sí. Además, que el padre y la madre con la enfermedad tenían el mismo riesgo de tener descendencia afectada y, por último, se encontraron numerosos casos en los que tanto el padre como el hijo sufrían la enfermedad <sup>12</sup>.

En un intento por dilucidar si los factores genéticos involucrados en la susceptibilidad a la lepra estaban determinados por un gen principal o por herencia poligénica, Wagener, *et al.*, estudiaron un grupo de familias del norte de Tailandia. Concluyeron que los factores genéticos estaban asociados al tipo clínico de lepra y que era posible que los alelos involucrados en dicha susceptibilidad se heredaran de forma dominante <sup>13</sup>.

En un estudio posterior que incluyó familias chinas y vietnamitas, se consideraron tres fenotipos: lepra *per se*, lepra lepromatosa y lepra no lepromatosa; se determinó que un solo gen mendeliano no podía explicar la distribución familiar de la lepra *per se* y de sus dos subtipos. Además, se encontró que existían diferencias relacionadas con el origen étnico. Estos hallazgos evidenciaron un gen principal codominante para el fenotipo de la lepra *per se* en las familias vietnamitas, mientras que, en las familias chinas, no se encontró esta relación <sup>14</sup>.

En una muestra de 10,886 individuos enfermos pertenecientes a 1.568 familias de Brasil, agrupados según las cuatro formas clínicas de la lepra, se encontró que la susceptibilidad a la lepra *per se*, se debía a la presencia de un gen mayor que se heredaba de forma recesiva. Al evaluar los subtipos lepromatoso y tuberculoide, no se logró demostrar un único determinante genético, lo que sugirió heterogeneidad en los factores genéticos implicados en el desarrollo de la lepra <sup>15</sup>. Asimismo, el análisis de 112 familias en Plata, Brasil, confirmó el efecto de un gen mayor con penetrancia del 56 al 85 %, para individuos homocigotos <sup>11</sup>.

Después de estos estudios iniciales, en las últimas décadas se han usado varias metodologías con el fin de conocer qué genes y variantes alélicas están implicados en la propensión a las enfermedades infecciosas, entre las cuales se encuentran las de asociación y las de ligamiento del genoma completo y la enfocada en el gen candidato. En el análisis de ligamiento, se estudia la genealogía de individuos afectados y no afectados, con el propósito de aislar segmentos del genoma que estén asociados con el fenotipo de la enfermedad. Para aprovechar los genes candidatos, se utiliza la genotipificación de variantes polimórficas, generalmente, en un diseño de casos y controles. Estos métodos para estudiar los enfermos de lepra permitieron identificar un gran número de genes relacionados con la susceptibilidad a la lepra (*tabla 11.1*) <sup>16</sup>.

**Tabla 11.1:** Variantes genéticas relacionadas con susceptibilidad a *Mycobacterium leprae*

Polimorfismos, alelo o genotipo (nucleótidos)	Genes	Población	Tipo de lepra	Ref.
A9, A10, A32, B5, B21, Bw4, Bw6, Cw1 Y Cw2	HLA I	Turquía	LL	20
DR9, DR10, DRw52, DQ1 y DQ3.	HLA II	Turquía	LL	20
DRB1*1501 y DRB1*1502	HLA II	India	LL y LB	23
rs3135388-T (DRB1*1501)	HLA II	Alemania	LL	30
DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602	HLA II	México	LL	67
DRB1*1501, DRB1*0405, DRB1*0803 DRB1*1506 y DRB1*0901; DRB5*0101 y *0102; DQA1*03 y DQA1*0401.	HLA II	Japón	LL y LB	25
DRB1*1501 y DQA1*0102 DRB1*07	HLA II	Norte India	LMB y BL Protección	26
DRB1*16 (*1601 and *1602) HLA-DRB1*1601 HLA-DRB1*08 DRB1*04	HLA II	Brazil	L <i>per se</i> BL LL Protección	24
DRB1*03 DRB1*03	HLA II	México Surinam	LT LT	27 28
-308G	FNT- $\alpha$	India	LL	33
FNT- $\alpha$ (-308) GG IL-10 (-819) TT, IL-10 (-1082) GG IL1R (+1970) CC	FNT- $\alpha$ IL-10 IL1	Norte India	LL	36
FNT*1/LTA*2 FNT*2/LTA*2	LTA	Brazil	LL	68
+80 AA/AC	LTA	Brazil	LL	41
-308 G/A -819 T/C IL-10	FNT- $\alpha$ IL-10	México	LL	39

Polimorfismos, alelo o genotipo (nucleótidos)	Genes	Población	Tipo de lepra	Ref.
-819 C/C y T/C -592 C/C y C/A -819C-519C/-819C-519C haplotipo	IL-10	Colombia Brazil	LL	47 50
-3575A, -2849G y -2763C -3575T/-2849A/-2763C	IL-10	Brazil	Protección L <i>per se</i>	51
I602S (T1805G)	TLR 1	Vietnam	Protección	69
N248S (rs4833095) I602S (rs5743618)	TLR 1	Brazil	LL	59
352 TT, CC y TC Exón 2, 469+14G/C, (TGTC)	VDR SLC11A1	India	LL	66
-23575T/-22849A/-22763C -21035G -21023G -2464G	IL12RB2	India Japón	LL	66
T352C y A16974C	VDR	Cuba	LL	71
arg677trp (R677W)	TLR 2	Korea	LL	62
HSPA1A	HSPA1A	India	PB	72
rs7194886 rs9302752	NOD2	China	LB	35

Entre los genes que se han asociado con la presentación y el desarrollo de la lepra, se encuentran aquellos que codifican para proteínas relacionadas con la reacción de inmunidad adaptativa.

En este capítulo se describen algunos de los genes relacionados con la reacción de inmunidad adaptativa, con la reacción de inmunidad celular, con el reconocimiento de patrones moleculares asociados con agentes patógenos y con el metabolismo, pues

estos genes son estudiados con mayor frecuencia en los análisis de variantes genéticas. Sin embargo, en un estudio de asociación del genoma completo, en el que se analizaron 10.000 muestras de individuos con lepra y controles, se encontró que seis genes adicionales el *CCDC122*, el *C13orf31*, el *NOD2*, el *TNFSF15*, el *RIPK2* y el *LRRK2*, y el locus *HLA-DR-DQ* estaban relacionados con aumento de la susceptibilidad a la lepra<sup>16</sup>.

### Complejo mayor de histocompatibilidad

El complejo mayor de histocompatibilidad es un sistema conservado filogenéticamente. Comprende una región de aproximadamente 4 Mpb que se ubica en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3)<sup>17</sup>. Está dividida en tres subregiones muy polimorfas: de clase I, de clase II y de clase III.

La región I contiene los genes clásicos HLA de clase I (*HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*) y los no clásicos (*HLA-E*, *HLA-F*, *HLA-G*, *HFE* y 12 pseudogenes). Los productos de los genes de clase I codifican una proteína transmembrana (cadena  $\alpha$ ) que se asocia de forma no covalente a la microglobulina beta-2 (15q21-q22). Todas las células que tienen núcleo expresan estos heterodímeros, los cuales presentan antígenos citosólicos asociados con agentes patógenos a las células T CD8 y, además, se encuentran involucrados en la reacción natural mediada por células asesinas naturales (*natural killer*).

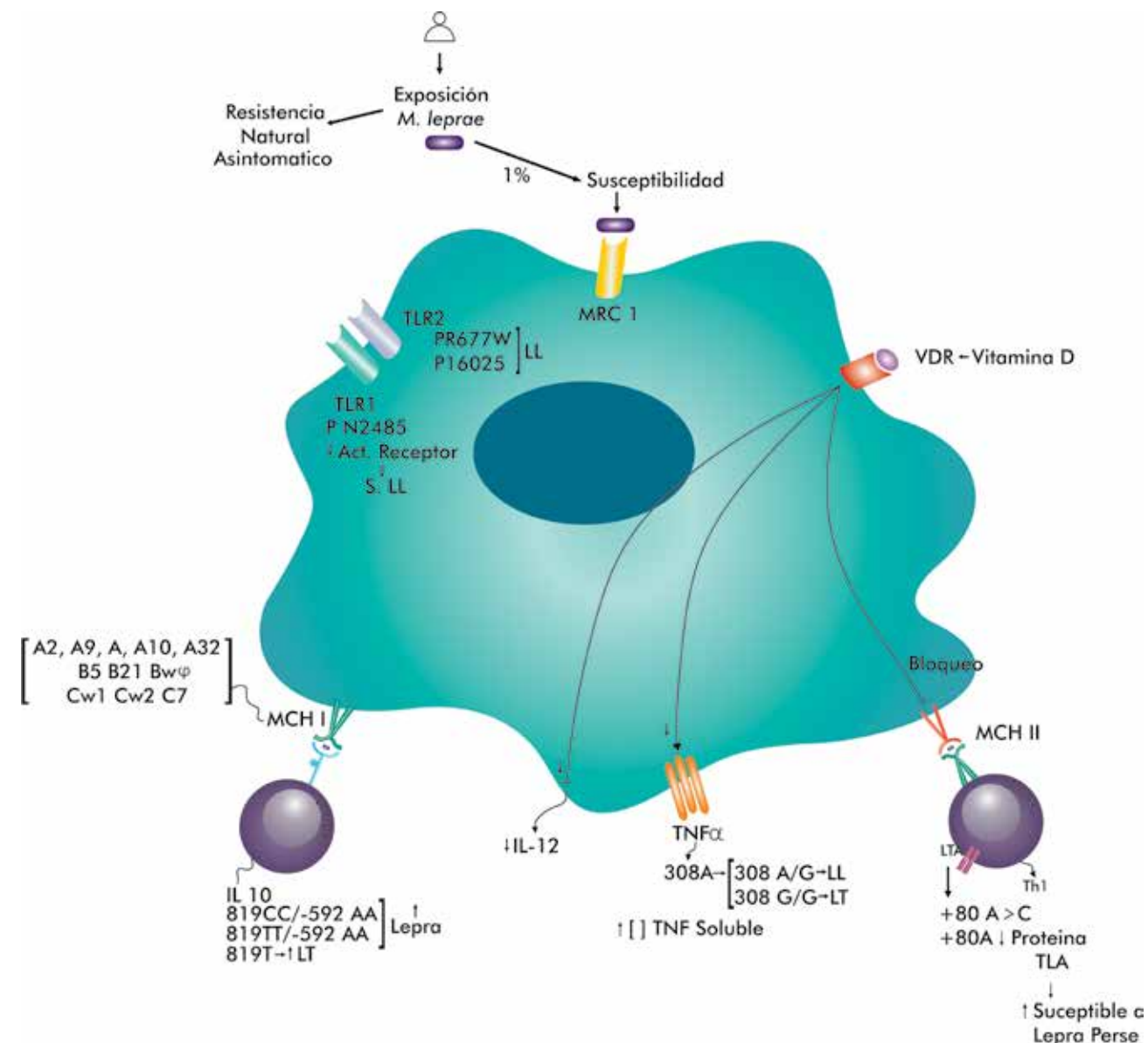
La región II contiene los genes clásicos de clase II (*HLA-DP*, *HLA-DQ*, *HLA-DR* y *pseudogenes*) y los genes no clásicos de clase II (*HLA-DM* y *HLA-DO*). Estos genes son expresados en la superficie de los linfocitos B y las células presentadoras de antígeno, como heterodímeros de cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ . Participan en la presentación de antígenos extracelulares o asociados a microvesículas a las células T CD4<sup>18</sup>.

La región de la clase III, la cual se encuentra entre las regiones de la clase I y de la II, incluye genes que codifican para proteínas del complemento, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) y la linfotóxina  $\alpha$ <sup>19</sup>.

Los genes de las clases I y II se han estudiado ampliamente en las enfermedades infecciosas, debido a su participación en la presentación de antígenos. La lepra es una de ellas, dada la importancia de la reacción inmunológica en las manifestaciones clínicas. En estudios de casos y controles, los antígenos A\*2, A9, A10, A\*11, A32, B5, B21, Bw4, Bw6, B\*40, Cw1 y Cw2 C\*7, del HLA de clase I, se han encontrado asociados con la presencia de la enfermedad (figura 11.1)<sup>20,21</sup>.

Los genes del HLA de clase II han sido objeto de intenso estudio por su participación en la reacción de inmunidad específica a los antígenos de *M. leprae*. Los alelos HLA-DRB1\*15 y DRB1\*16<sup>22,23</sup>, HLA-DRB1\*1601 y HLA-DRB1\*08<sup>24</sup> han demostrado estar asociados con susceptibilidad a la lepra en poblaciones de India, Tailandia y Brasil, respectivamente. Asimismo, los alelos HLA-DRB1 (\*1501, \*1502, \*0404, \*0701 y \*1401), DRI35 (\*0101 y \*0102), DQA1 (\*0102 y \*0103), y DQB1 (\*0601 y \*0503) han sido asociados con población del norte de India<sup>25</sup>, y el HLA-DRB1\*03 con poblaciones de Surinam y México<sup>26,27</sup>. Por otra parte, los alelos DRB1\*04<sup>24,28</sup> y DRB1\*07<sup>25</sup> se han asociado con resistencia a la lepra.

Los alelos en estos genes también se han relacionado con la propensión a la enfermedad en individuos con lepra de la época medieval. En un estudio hecho a partir de remanentes de esqueletos humanos con lepra lepromatosa provenientes de un cementerio de Dinamarca, que databan de 1270 a 1550 d. C., se encontró que el alelo DRB1\*15:01 era un factor de riesgo para la susceptibilidad a la lepra lepromatosa en europeos medievales, así como en poblaciones modernas<sup>29</sup>.



**Figura 11.1:** Esquema de una célula del huésped humano y la localización de las proteínas implicadas en la reacción inmunitaria, donde se encuentran presentes las variantes genéticas relacionadas con la susceptibilidad a la infección por *Mycobacterium leprae*.

### Factor de necrosis tumoral $\alpha$

El nombre de factor de necrosis tumoral fue introducido para describir una proteína sérica capaz de causar necrosis hemorrágica<sup>30</sup>. El gen *TNFA* está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21), tiene 4 exones y comprende 3 kb. Codifica para una proteína transmembrana de tipo II con un dominio amino terminal intracelular. Participa en las vías de señalización de dos formas: como una proteína integrada a la membrana y como citocina soluble liberada después de la escisión proteolítica<sup>30</sup>. Es producida principalmente por monocitos y macrófagos, aunque también puede ser producida por otras células, incluyendo los queratinocitos<sup>31</sup>. Esta citocina está involucrada en la regulación de una red de señalización que incluye la modulación de la reacción de inmunidad adaptativa e innata<sup>30</sup>. En la infección por *M. leprae*, el factor de necrosis tumoral (FNT) puede modular la reacción inmunitaria del huésped humano para inducir la muerte de la bacteria, pero, a su vez, promueve la formación del granuloma. El FNT $\alpha$  en grandes concentraciones puede causar daño directo a la mielina y a los oligodendrocitos<sup>32</sup>.

Varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de este gen, se han asociado con una amplia variedad de enfermedades. Los SNP identificados en la región promotora incluyen -1030, -862, -856, -574, -375, -307, -243, -237, y un SNP a 70 nucleótidos del sitio de inicio de la transcripción (+70)<sup>33</sup>.

La importancia del FNT en la lepra se ha demostrado en varios estudios de casos y controles con análisis de los SNP<sup>32</sup>, como también, en los estudios de asociación del genoma completo<sup>16</sup>. La variante del FNT más comúnmente estudiada en los pacientes con lepra es el SNP -308G/A. En un análisis de casos y controles de pacientes de la región de Calcuta, se encontró que el alelo -308G se asociaba con mayor frecuencia con la lepra lepromatosa<sup>32</sup> y, el genotipo homocigoto (-308GG), con lepra lepromatosa y lepra *per se*<sup>34</sup>. Resultados similares se obtuvieron en individuos de Brasil<sup>35,36</sup>. En otras poblaciones, como la mexicana, la presencia del alelo -308G no se relaciona con la susceptibilidad a la lepra, pues un análisis de este alelo en individuos mexicanos encontró que la frecuencia de este SNP era similar tanto entre casos como en controles<sup>37</sup>.

El interés de las variantes genéticas deriva de la posibilidad de encontrar una relación del alelo presente con el aumento en la transcripción, la traducción o ambas, y cambios en la función de la proteína. En los ensayos funcionales *in vitro* para el genotipo -308A realizados en cultivos de sangre, se encontró un aumento de la concentración del FNT tres horas después de la estimulación con *M. leprae*<sup>36</sup>.

### Linfotoxina A

La linfotóxina A es un miembro de la familia del FNT. Es producida principalmente por las células T CD4, las células B y las células asesinas naturales (NK). Es activa como una molécula trimérica secretada (FNT $\beta$ ), se ancla a la membrana celular por la formación de heterodímeros con la linfotóxina  $\beta$  y se une a los receptores I y II del FNT. Su función está relacionada con la reacción inflamatoria<sup>38</sup>.

La linfotóxina A se ha detectado en las lesiones de pacientes con lepra. El papel de esta proteína en susceptibilidad a la lepra fue documentado en un estudio de análisis de ligamiento de la región 6p25-6p26. Durante la tamización para SNP de esta región, se detectó la variante LTA +80 A/C. Esta variante se encuentra localizada en una región que regula la transcripción del gen.

La presencia del alelo A genera bajas concentraciones de linfotóxina A, y estas se relacionan con un alto riesgo de padecer lepra *per se*<sup>39</sup>. Los ratones con deficiencia de linfotóxina A son incapaces de reclutar linfocitos dentro del área infectada con *M. leprae*, por lo cual se desarrollan y se mantienen los granulomas<sup>38</sup>. La heterogeneidad genética ha demostrado que esta variante muestra funciones diferenciales entre la presentación temprana y la tardía de la lepra en pacientes de China, India y Brasil<sup>40</sup>.



### Interleucina 10

El gen de la interleucina 10 está localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q31-1q32) y codifica para la citocina antiinflamatoria IL-10. Esta proteína tiene 178 aminoácidos y un peso molecular de 18,5 kDa. Esta proteína se encuentra como un homodímero de 37 kDa<sup>41</sup>. Es producida por los linfocitos B, los linfocitos T (Th2, Tr1, Th1, Th17 y CD8), las células dendríticas, las células asesinas naturales (NK), los neutrófilos, los eosinófilos y los queratinocitos.

Bloquea la reacción de inmunidad innata y la adaptativa de forma directa o indirecta<sup>41</sup>. La IL-10 inhibe la producción de IL-1, IL-6 y FNT, en los macrófagos activados por el interferón o por lipopolisacáridos<sup>42,43</sup>. Su actividad está mediada por la unión a receptores de la superficie celular (IL-10 R1 e IL-10 R2)<sup>44</sup>. La expresión de la IL-10 permite las infecciones causadas por micobacterias, especialmente en macrófagos, debido a que inhibe las señales de reacción inducidas por el interferón<sup>45</sup>. El aumento del ARN mensajero de IL-10 se ha relacionado con el aumento de las células T reguladoras in situ, en las lesiones de lepra lepromatosa multibacilar<sup>46</sup>. También, se ha encontrado un aumento de esta proteína en el suero de los pacientes con lepra.

Se han descrito varios SNP de la región 5' de este gen que han demostrado diferentes resultados respecto a su papel en la propensión a desarrollar diferentes formas de lepra. En un estudio en Colombia, se encontró que los individuos que portaban los haplotipos (combinación de dos o más SNP) -819C/-519C y -1082A/-819C/-592C, y los genotipos CC y CT del SNP -819, y los CC y CA del SNP -592, presentan hasta cuatro veces más riesgo de padecer lepra<sup>47</sup>.

En la población de Brasil, también se han adelantado varios estudios analizando estos SNP y otros en muestras de pacientes con lepra. Por ejemplo, Santos, *et al.*, en 2002, analizaron los SNP -819C y -592C en las muestras de 143 pacientes con lepra multibacilar, de 79 con lepra paucibacilar y de 62 controles sanos. En los individuos con lepra, paucibacilar o multibacilar, se encontraron con mayor frecuencia los haplotipos -819CC/-592AA y -819TT/-592CC. La presencia del alelo -819T se correlaciona con un riesgo mayor de desarrollar lepra paucibacilar<sup>48</sup>.

Sin embargo, en una muestra de 297 pacientes de Rio de Janeiro, Brasil, la presencia del alelo -819C/T por sí solo no mostró asociación, como tampoco el haplotipo (-3575/-2849/-2763). En este mismo estudio, la presencia del haplotipo -3575A/-2849G/-2763C presentó asociación con la resistencia a la enfermedad<sup>49</sup>. Asimismo, la evaluación del genotipo (SNP -1082G/-819C/-592C) en los pacientes de Paraná, Brasil, estratificados según las cuatro formas de presentación clínica, no mostró diferencias con respecto al grupo control<sup>50</sup>.

### Familia de receptores toll-like

Los receptores de tipo toll (*toll-like receptors*, TLR) son proteínas transmembrana de tipo I con ectodominios que contienen repeticiones ricas en leucina, las cuales median el reconocimiento de patrones moleculares asociados a agentes patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMP). Los homodímeros TLR2 y los heterodímeros TLR1(4p14) y TLR2(4q31) participan en la reacción a proteínas triaciladas de los microorganismos; dos de las tres cadenas lipídicas del polipéptido triacil interactúan con TLR2 y la tercera cadena se une al canal hidrofóbico de TLR1, lo cual conduce a la activación de la vía NF-κB<sup>51</sup>. En *M. leprae* se han detectado dos polipéptidos endógenos triacilados de 19 kDa y 333 kDa, que activan el TLR1 y el TLR2. Asimismo, estos dos receptores se han encontrado expresados en más altas concentraciones en las lesiones de la forma localizada de lepra tuberculoide, en comparación con la forma diseminada de lepra lepromatosa<sup>52</sup>. Por esta razón, la alteración de la función o la expresión de estos receptores puede alterar la susceptibilidad a *M. leprae*.

En varios estudios, se han relacionado SNP de estos dos genes con la susceptibilidad o la resistencia a la lepra. La mayoría de SNP estudiados para estos receptores, se encuentran en segmentos codificadores del gen. Los SNP p.P315L, p.N248S y p.H305L, localizados en el dominio extracelular del receptor TLR1, se ha asociado con la disminución de la reacción a varios microorganismos<sup>53</sup>. El SNP p.I602S (isoleucina por serina), se ha asociado a disminución de la reacción inmunológica a *M. leprae*<sup>54</sup> y a disminución de la incidencia de lepra en la población de Turquía. El alelo más frecuente que altera la función del TLR1 en la población europea blanca, es el p.602S y, dado que es el alelo relacionado con la disminución de la

susceptibilidad a la lepra, se cree que *M. leprae* puede alterar el sistema inmunológico como un mecanismo de defensa<sup>55</sup>. La frecuencia alélica de este SNP varía de forma importante alrededor del mundo; se ha encontrado en el 75 % entre los europeos blancos, en el 25% en los africanos y ausente en los asiáticos<sup>56</sup>.

En un estudio de 3.612 brasileños, se demostró asociación entre la susceptibilidad a la lepra y el SNP p.N248S (asparagina por serina; c.743A>G) en el TLR1. Mediante análisis funcional, se demostró que esta variante disminuye la actividad del receptor, lo que resulta en alteraciones de la reacción inmunológica, evidenciadas al evaluar la razón entre el FNT y la IL10<sup>57</sup>.

El análisis de esta variante y la correlación con la expresión del receptor, demostró que los individuos con el genotipo c.743A/G o el c.743G/G expresan el receptor en neutrófilos, mientras que los neutrófilos obtenidos de individuos con el genotipo c.743A/A no lo expresaban<sup>58</sup>. Además, en una muestra de pacientes de Bangladesh, la frecuencia del genotipo homocigoto de este SNP (p.248SS) fue más alta en los pacientes con lepra, comparada con la de controles sanos<sup>59</sup>. Estos estudios demuestran que la resistencia o susceptibilidad determinada por este receptor dependen, en gran parte, de los cambios en la habilidad de reconocer los PAMP dado que podría darse una vía de señalización deficiente que estaría relacionada con la resistencia a la lepra. El TLR1 forma heterodímeros con TLR2 y TLR6, por lo cual un cambio que altere la función del TLR1 induce una alteración en las vías de señalización del TLR2.

En un estudio de una muestra de individuos de Corea del norte, se encontró la variante p.R677W (arginina por triptófano) en el TLR2 en el 22 % de los pacientes con lepra lepromatosa<sup>60</sup>. En los estudios funcionales de la línea celular HEK293, se demostró que la presencia de triptófano en lugar de arginina en el TLR2 disminuía la capacidad de este receptor de activar la vía de señalización NF-κB<sup>61</sup>.

### Receptor de la vitamina D

El gen que codifica para el receptor de la vitamina D, el *VDR*, se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q12-14) y está compuesto por 10 exones. El receptor de la vitamina D es una proteína de 427 aminoácidos, miembro de la familia de los receptores nucleares de los factores de transcripción *trans-acting*. Este ligando de la vitamina D participa en la reacción de inmunidad innata y es la primera línea de la reacción inmunológica. Este receptor se encuentra en varias células del sistema inmunológico, entre ellas, macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B. También, promueve la diferenciación de los monocitos e inhibe la proliferación de los linfocitos y la secreción del IFN-γ y la de IL-12<sup>62</sup>.

El codón 352, ubicado en el exón 9, puede presentarse como ATC o ATT; este polimorfismo (C>T) se ha analizado en diferentes poblaciones mediante corte con la enzima de restricción TaqI. La presencia del alelo T y del genotipo homocigoto TT se han relacionado con mayor susceptibilidad a la infección por *M. leprae* en una población de México, mientras que el genotipo TC heterocigoto se encontró en mayor proporción en los individuos control<sup>63</sup>.

En un estudio de casos y controles en Calcuta (India), se demostró que el genotipo CC estaba relacionado con la presentación de lepra tuberculoides (*Odds Ratio*, OR=3,2; IC<sub>95%</sub> 1,47-7,13), mientras que el genotipo TT se relacionó con lepra lepromatosa (OR=1,67; IC<sub>95%</sub> 1,02-2,75). De igual forma, en este estudio se demostró que el genotipo heterocigoto CT se presentaba con mayor frecuencia en las muestras de los individuos control, en comparación con las obtenidas de los pacientes con lepra<sup>64</sup>.

### Conclusión

Las observaciones históricas, las estimaciones de herencia, los análisis de ligamiento y del genoma completo han demostrado que el desarrollo de la enfermedad de Hansen está influenciado por variantes genéticas que han sido estudiadas en varias poblaciones endémicas alrededor del mundo.

Sin embargo, como se demostró anteriormente, algunos estudios presentan resultados contradictorios o no concordantes; en gran medida, esto se explica por la diversidad de moléculas que participan en la reacción inmunitaria innata y en la adaptativa, por la heterogeneidad alélica de cada población analizada y, probablemente, por la interacción entre diferentes genes (efectos epistáticos).

Asimismo, el avance de la tecnología de secuenciación y el análisis en bioinformática, nos ha permitido entender que la enfermedad de Hansen es compleja. En el desarrollo de la enfermedad no solo interviene la interacción con el microorganismo, sino que también es importante la reacción inmunológica del huésped humano y, a su vez, esta reacción está determinada por las variantes genéticas presentes en el humano.

## Referencias

- Casanova JL, Abel L. The genetic theory of infectious diseases: A brief history and selected illustrations. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:215-43.
- Harboe M. Armauer Hansen-the man and his work. *Inte J Lepr Other Mycobact Dis.* 1973;41:417-24.
- Cochrane RG. Observations in the West Indies. *Inte J Lepr Other Mycobact Dis.* 1935.
- Cole S, Eiglmeier K, Parkhill J, James K, Thomson N, Wheeler P, *et al.* Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature.* 2001;409(6823):1007.
- Smith D. The genetic hypothesis for susceptibility to lepromatous leprosy. *Hum Genet.* 1979;50:163-77.
- Spickett S. Genetics and the epidemiology of leprosy. *Lepr Rev.* 1962;33:76-93.
- Chakravarti MR. A twin study on leprosy. Vogel F, editor. *Stuttgart: G. Thieme; 1973.* p.1-123.
- Ali PM, Ramanujam K. Leprosy in twins. *Inte J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;36:405-7.
- White SJ, Stone MM, Howland C. Genetic factors in leprosy: A study of children in Uganda. *Epidemiol Infect.* 1978;80:205-16.
- Fine PE, Steme J, Pönnighaus J, Bliss L, Saul J, Chihana A, *et al.* Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. *Am J Epidemiol.* 1997;146:91-102.
- Lázaro FP, Werneck RI, Mackert CC, Cobat A, Prevedello FC, Pimentel RP, *et al.* A major gene controls leprosy susceptibility in a hyperendemic isolated population from north of Brazil. *J Infect Dis.* 2010;201:1598-605.
- Shields E, Russell D, Pericak-Vance M. Genetic epidemiology of the susceptibility to leprosy. *J Clin Invest.* 1987;79:1139-43.
- Wagener DK, Schauf V, Nelson KE, Scollard D, Brown A, Smith T, *et al.* Segregation analysis of leprosy in families of northern Thailand. *Genet Epidemiol.* 1988;5:95-105.
- Abel L, Lap VD, Oberti J, Van Thuc N, Van Cua V, Guilloud-Bataille M, *et al.* Complex segregation analysis of leprosy in southern Vietnam. *Genet Epidemiol.* 1995;12:63-82.
- Feitosa MF, Borecki I, Krieger H, Beiguelman B, Rao D. The genetic epidemiology of leprosy in a Brazilian population. *Am J Hum Genet.* 1995;56:1179.
- Zhang FR, Huang W, Chen SM, Sun LD, Liu H, Li Y, *et al.* Genomewide association study of leprosy. *N Engl J Med.* 2009;361:2609-18.
- Trowsdale J. The MHC, disease and selection. *Immunol Lett.* 2011;137:1-8.
- Horton R, Wilming L, Rand V, Lovering RC, Bruford EA, Khodiyar VK, *et al.* Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet.* 2004;5:889.
- Newton J, Harney S, Wordsworth B, Brown M. A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. *Genes Immun.* 2004;5:151.
- Koçak M, Balcı M, Pençe B, Kundakçı N. Associations between human leukocyte antigens and leprosy in the Turkish population. *Clin. Exp. Dermatol.* 2002;27:235-9.
- Shankarkumar U. HLA associations in leprosy patients from Mumbai, India. *Lep Rev.* 2004;75:79-85.
- Schauf V, Ryan S, Scollard D, Jonasson O, Brown A, Nelson K, *et al.* Leprosy associated with HLA-DR2 and DQw1 in the population of northern Thailand. *Tissue Antigens.* 1985;26:243-7.
- Visentainer JE, Tsuneto LT, Serra MF, Peixoto PR, Petzl-Erler ML. Association of leprosy with HLA-DR2 in a Southern Brazilian population. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30:51-9.
- da Silva SA, Mazini PS, Reis PG, Sell AM, Tsuneto LT, Peixoto PR, *et al.* HLA-DR and HLA-DQ alleles in patients from the south of Brazil: markers for leprosy susceptibility and resistance. *BMC Infect Dis.* 2009;9:134.
- Rani R, Fernandez-Vina MA, Zaheer SA, Beena KR, Stastny P. Study of HLA class II alleles by PCR oligotyping in leprosy patients from north India. *Tissue Antigens.* 1993;42:133-7.
- Gorodezky C, Flores J, Arevalo N, Castro LE, Silva A, Rodriguez O. Tuberculoid leprosy in Mexicans is associated with HLA-DR3. *Lepr Rev.* 1987;58:401-6.
- van Eden W, de Vries RR, D'Amaro J, Schreuder I, Leiker DL, van Rood JJ. HLA-DR-associated genetic control of the type of leprosy in a population from surinam. *Hum Immunol.* 1982;4:343-50.
- Liu H, Irwanto A, Fu X, Yu G, Yu Y, Sun Y, *et al.* Discovery of six new susceptibility loci and analysis of pleiotropic effects in leprosy. *Nat Genet.* 2015;47:267-71.
- Krause-Kyora B, Nutsua M, Boehme L, Pierini F, Pedersen DD, Kornell SC, *et al.* Ancient DNA study reveals HLA susceptibility locus for leprosy in medieval Europeans. *Nat Commun.* 2018;9:1569.
- Balkwill FR. Tumour necrosis factor. *Br Med Bull.* 1989;45:389-400.
- Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med.* 1996;334:1717-25.
- Roy S, McGuire W, Mascie-Taylor CG, Saha B, Hazra SK, Hill AV, *et al.* Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy. *J Infect Dis.* 1997;176:530-2.
- Baena A, Leung JY, Sullivan AD, Landires I, Vasquez-Luna N, Quiñones-Berrocal J, *et al.* TNF-alpha promoter single nucleotide polymorphisms are markers of human ancestry. *Genes Immun.* 2002;3:482-7.

34. Tarique M, Naqvi RA, Santosh KV, Kamal VK, Khanna N, Rao DN. Association of TNF- $\alpha$  (308(GG)), IL-10(-819(TT)), IL-10(-1082(GG)) and IL-1R1(+1970(CC)) genotypes with the susceptibility and progression of leprosy in North Indian population. *Cytokine*. 2015;73:61-5.
35. Moraes MO, Duppre NC, Suffys PN, Santos AR, Almeida AS, Nery JA, *et al*. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism TNF2 is associated with a stronger delayed-type hypersensitivity reaction in the skin of borderline tuberculoid leprosy patients. *Immunogenetics*. 2001;53:45-7.
36. Cardoso CC, Pereira AC, Brito-de-Souza VN, Duraes SM, Ribeiro-Alves M, Nery JA, *et al*. TNF -308G>A single nucleotide polymorphism is associated with leprosy among Brazilians: a genetic epidemiology assessment, meta-analysis, and functional study. *J Infect Dis*. 2011;204:1256-63.
37. Velarde Félix JS, Cázarez-Salazar S, Ríos-Tostado JJ, Flores-García A, Rangel-Villalobos H, Murillo-Llanes J. Lack of effects of the TNF-alpha and IL-10 gene polymorphisms in Mexican patients with lepromatous leprosy. *Lepr Rev*. 2012;83:34-9.
38. Hagge DA, Saunders BM, Ebenezer GJ, Ray NA, Marks VT, Britton WJ, *et al*. Lymphotoxin-alpha and TNF have essential but independent roles in the evolution of the granulomatous response in experimental leprosy. *Am J Pathol*. 2009;174:1379-89.
39. Alcaïs A, Alter A, Antoni G, Orlova M, Nguyen VT, Singh M, *et al*. Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. *Nat Genet*. 2007;39:517-22.
40. Alter A, Alcaïs A, Abel L, Schurr E. Leprosy as a genetic model for susceptibility to common infectious diseases. *Hum Genet*. 2008;123:227-35.
41. Saxena A, Khosraviani S, Noel S, Mohan D, Donner T, Hamad AR. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*. 2015;74:27-34.
42. Hsieh CS, Heimberger AB, Gold JS, O'Garra A, Murphy KM. Differential regulation of T helper phenotype development by interleukins 4 and 10 in an alpha beta T-cell-receptor transgenic system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:6065-9.
43. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, *et al*. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol*. 1991;146:3444-51.
44. Mege JL, Meghari S, Honstetter A, Capo C, Raoult D. The two faces of interleukin 10 in human infectious diseases. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:557-69.
45. Murray PJ, Wang L, Onufryk C, Tepper RI, Young RA. T cell-derived IL-10 antagonizes macrophage function in mycobacterial infection. *J Immunol*. 1997;158:315-21.
46. Palermo ML, Pagliari C, Trindade MA, Yamashitafuji TM, Duarte AJ, Cacere CR, *et al*. Increased expression of regulatory T cells and down-regulatory molecules in lepromatous leprosy. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;86:878-83.
47. Cardona-Castro N, Sánchez-Jiménez M, Rojas W, Bedoya-Berrío G. IL-10 gene promoter polymorphisms and leprosy in a Colombian population sample. *Biomédica*. 2012;32:71-6.
48. Santos AR, Suffys PN, Vanderborght PR, Moraes MO, Vieira LM, Cabello PH, *et al*. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis*. 2002;186:1687-91.
49. Moraes MO, Pacheco AG, Schonkeren JJ, Vanderborght PR, Nery JA, Santos AR, *et al*. Interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms as markers for disease susceptibility and disease severity in leprosy. *Genes Immun*. 2004;5:592-5.
50. Franceschi DS, Mazini PS, Rudnick CC, Sell AM, Tsuneto LT, Ribas ML, *et al*. Influence of TNF and IL10 gene polymorphisms in the immunopathogenesis of leprosy in the south of Brazil. *Int J Infect Dis*. 2009;13:493-8.
51. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11:373-84.
52. Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, Uematsu S, Ng YW, Legaspi A, *et al*. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat Med*. 2003;9:525-32.
53. Omueti KO, Mazur DJ, Thompson KS, Lyle EA, Tapping RI. The polymorphism P315L of human toll-like receptor 1 impairs innate immune sensing of microbial cell wall components. *J Immunol*. 2007;178:6387-94.
54. Misch EA, Macdonald M, Ranjit C, Sapkota BR, Wells RD, Siddiqui MR, *et al*. Human TLR1 deficiency is associated with impaired mycobacterial signaling and protection from leprosy reversal reaction. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e231.
55. Johnson CM, Lyle EA, Omueti KO, Stepensky VA, Yegin O, Alpsoy E, *et al*. Cutting edge: A common polymorphism impairs cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. *J Immunol*. 2007;178:7520-4.
56. Schumann RR, Tapping RI. Genomic variants of TLR1--it takes (TLR-)two to tango. *Eur J Immunol*. 2007;37:2059-62.
57. Marques CeS, Brito-de-Souza VN, Guerreiro LT, Martins JH, Amaral EP, Cardoso CC, *et al*. Toll-like receptor 1 N248S single-nucleotide polymorphism is associated with leprosy risk and regulates immune activation during mycobacterial infection. *J Infect Dis*. 2013;208:120-9.
58. Uciechowski P, Imhoff H, Lange C, Meyer CG, Browne EN, Kirsten DK, *et al*. Susceptibility to tuberculosis is associated with TLR1 polymorphisms resulting in a lack of TLR1 cell surface expression. *J Leukoc Biol*. 2011;90:377-88.

59. Schuring RP, Hamann L, Faber WR, Pahan D, Richardus JH, Schumann RR, *et al.* Polymorphism N248S in the human Toll-like receptor 1 gene is related to leprosy and leprosy reactions. *J Infect Dis.* 2009;199:1816-9.
60. Kang TJ, Chae GT. Detection of toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001;31:53-8.
61. Bochud PY, Hawn TR, Aderem A. Cutting edge: A Toll-like receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. *J Immunol.* 2003;170:3451-4.
62. Neela VS, Suryadevara NC, Shinde VG, Pydi SS, Jain S, Jonnalagada S, *et al.* Association of Taq I, Fok I and Apa I polymorphisms in vitamin D receptor (VDR) gene with leprosy. *Hum Immunol.* 2015;76:402-5.
63. Jesús Salvador Velarde Félix SGCS, Rafael Castro Velázquez, Maldonado JGR, Villalobos HR. Relación del polimorfismo TaqI del gen del receptor de la vitamina D con la lepra lepromatosa en población mexicana. *Salud Pública Mex.* 2009;51:59-61.
64. Roy S, Frodsham A, Saha B, Hazra SK, Mascie-Taylor CG, Hill AV. Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type. *J Infect Dis.* 1999;179:187-91.

# Poliquimioterapia

*Luis Arturo Gamboa-Suárez*

# 12

## Medicamentos de primera línea y mecanismos moleculares de resistencia

### *Dapsona (diamino-difenil-sulfona)*

La dapsona (DDS) es una sulfona sintética que se relaciona estructural y funcionalmente con las sulfonamidas. Inhibe la síntesis del folato bacteriano al bloquear la enzima sintetasa del dihidropteroato, pues tiene afinidad por esta enzima y actúa como un inhibidor competitivo del sustrato ácido p-amino-benzoico (PABA), inhibiendo la biosíntesis del ácido fólico. Por consiguiente, es un medicamento con acción bacteriostática y con escasa actividad bactericida <sup>1</sup>.

Fue el primer medicamento que se usó a gran escala para el tratamiento de la lepra. Se introdujo en la década de los 50 y se utilizó como monoterapia en las dos siguientes décadas; sin embargo, a mediados de 1960, se reportaron los primeros casos de resistencia secundaria a la dapsona <sup>2</sup>. En 1970, se encontró resistencia primaria generalizada a la dapsona <sup>3</sup>, razón por la cual se introdujeron esquemas de tratamiento con combinación de fármacos <sup>4</sup>.

La secuenciación del genoma de *Mycobacterium leprae* demostró que posee dos genes homólogos de folP (folP1 y folP2) que codifican la enzima sintetasa de dihidropteroato, una enzima clave en la biosíntesis del ácido fólico.

En el sitio de unión –muy conservado– del PABA, las mutaciones específicas de la sintetasa de dihidropteroato codificada por el gen folP1, así como las mutaciones sin sentido entre los codones 53 y 55 que constituyen la región determinante de la resistencia a las sulfonas, dan como resultado el desarrollo de la resistencia a la dapsona. Estas mutaciones se han asociado con niveles altos o intermedios de resistencia a la dapsona en más del 90 % de los aislamientos analizados en diferentes estudios (*tabla 12.1*) <sup>5-7</sup>.

La vida media de la dapsona es de 28 horas, y su dosis para la enfermedad de Hansen oscila entre 1 y 2 mg/kg diarios. Se excreta por la orina en forma de glucurónido y, también, puede excretarse en las heces, el sudor, la saliva o la leche materna <sup>6</sup>.

Los efectos secundarios que se han reportado incluyen: hemólisis que puede producir anemia hemolítica, la cual es más grave cuando existe déficit de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato, síndrome de hipersensibilidad a la sulfona, agranulocitosis, ictericia colestática, hepatitis tóxica, y psicosis. La dapsona es un medicamento seguro para suministrar durante el embarazo <sup>6</sup>.

**Tabla 12.1:** Mecanismos de acción y de resistencia a los medicamentos

Medicamento	Mecanismo de acción	Mecanismo de resistencia	Referencia
Dapsona	Bacteriostático, antagonista competitivo de PABA	Mutaciones en el gen <i>folP1</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thr53Ile</li> <li>• Thr53Ala</li> <li>• Thr53Arg</li> <li>• Pro55Leu</li> <li>• Pro55Arg</li> </ul>	3
Clofazimina	Bactericida, se une al ADN de las micobacterias en regiones ricas en G-C.	Poco claro	3
Rifampicina	Bactericida, inhibe la polimerasa de ARN.	Mutaciones en el gen <i>rpoβ</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gly401Ser</li> <li>• Gln407Val</li> <li>• Asp410Asn</li> <li>• Ser416Cys</li> <li>• His420Tyr</li> <li>• His420Asp</li> <li>• Ser425Phe</li> <li>• Ser425Trp</li> <li>• Ser425Leu</li> <li>• Ser425Met</li> <li>• Leu427Val</li> <li>• Leu427Pro</li> </ul>	9
Ofloxacina	Bactericida, inhibe la girasa de ADN.	Mutaciones en el gen <i>gyrA</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gly89Cys</li> <li>• Ala91Val</li> </ul>	9
Minociclina	Bactericida, inhibe la síntesis de proteínas del ribosoma.	i) Eflujo de la tetraciclina, por una proteína de membrana dependiente de energía ii) Protección ribosómica mediante una proteína soluble iii) Inactivación enzimática de la tetraciclina	9

### Clofazimina

Es un colorante químico del grupo de los compuestos fenacínicos <sup>8</sup>. Su mecanismo de acción es desconocido; se cree que se une al ADN bacteriano en las secuencias ricas en bases guanina y citosina (G-C), e inhibe su crecimiento y replicación, al ejercer una acción bactericida lenta y un importante efecto antiinflamatorio <sup>3</sup>.

Se caracteriza por acumularse en las células del tejido adiposo y en otras células ricas en lípidos, a menudo, formando cristales. En los tratamientos prolongados, la coloración de la piel de los pacientes se vuelve más oscura, ya que el medicamento es de color rojo. Su acumulación en los tejidos permite una lenta liberación del medicamento disponible (6 a 12 meses), lo cual hace posible su administración intermitente <sup>10</sup>.

La clofazimina tiene una propiedad adicional que la convierte en uno de los componentes más importantes del tratamiento de la lepra. Se trata de su actividad antiinflamatoria, la cual ayuda a controlar algunas reacciones inmunológicas patológicas que son una causa importante de la morbilidad en lepra multibacilar, y además, disminuye la incidencia de resistencia al tratamiento con múltiples fármacos y, también, el eritema nudoso leproso; *M. leprae* ha presentado una baja frecuencia de resistencia a la clofazimina hasta donde se ha estudiado (*tabla 12.1*) <sup>11</sup>.

Su absorción por vía oral es del 70 % y su vida media es de 70 días. Aunque el mecanismo exacto de la eliminación de la clofazimina se desconoce, se sabe que se excreta por la orina, el sudor, el sebo y la leche.

Entre los efectos secundarios del medicamento están la pigmentación cutánea y varios síntomas

gastrointestinales. Cuando se administra en dosis altas de 300 mg/día o más, puede producir síntomas de pseudoobstrucción intestinal, a veces mortal <sup>9</sup>. Este medicamento ejerce una acción anticolinérgica, por lo cual puede exacerbar la xerosis de la piel de los pacientes. También, puede prolongar el tiempo de coagulación. Es un medicamento seguro durante el embarazo.

Aunque individualmente la dapsona y la clofazimina son de acción bacteriostática, al usarse concomitantemente se puede lograr una débil acción bactericida <sup>8</sup>.

### Rifampicina

Es la piedra angular de todos los esquemas terapéuticos recomendados debido a su acción bactericida, la cual se ejerce aun en casos de resistencia a la dapsona <sup>12</sup>. Después de la ingestión de una sola dosis, los pacientes con lepra multibacilar se tornan no infectantes por muerte de hasta el 99 % de los bacilos, con lo cual se interrumpe el ciclo de transmisión. Actúa inhibiendo la síntesis del ARN, mediante su unión estable a la subunidad β de la polimerasa de ARN (codificada por el gen *rpoB*), donde impide la iniciación de la cadena.

La resistencia a la rifampicina se relaciona con cambios en la estructura de la subunidad β de la polimerasa de ARN debida, principalmente, a mutaciones de una región muy conservada del gen *rpoβ*, conocida como región determinante de la resistencia a la rifampicina (Rifampicin Resistance-Determining Region, RRDR), la cual incluye los codones del 407 al 427 <sup>11,13</sup> (*tabla 12.1*).



## Medicamentos de segunda línea y mecanismos moleculares de resistencia

### Fluoroquinolonas

Estos antimicrobianos interfieren en el mantenimiento de la topología cromosómica por su acción directa sobre la girasa de ADN (topoisomerasa II) y la topoisomerasa IV (Topo IV), al bloquear estas enzimas durante la replicación del ADN. La girasa de ADN está conformada por dos subunidades A y dos B, las cuales están codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB*, respectivamente<sup>8,10</sup>. La interacción producida por la fluoroquinolona y la girasa de ADN se produce en una región conservada de *gyrA* (codones 74 a 113) y de *gyrB* (codones 500 a 538), la cual es conocida como la región determinante de resistencia a la quinolona (Quinolone Resistance-Determining Region, QRDR).

En las cepas clínicas de *M. leprae*, la resistencia a las fluoroquinolonas se presenta frecuentemente por mutaciones en la región determinante de resistencia a la quinolona de *gyrA*, donde se han encontrado dos tipos de sustitución de aminoácidos: Ala-Val (GCA-GTA) en el codón 91, y Gly-Cys (GGA-TGC) en el codón 89<sup>1</sup>.

### Minociclina

Es el único miembro de las tetraciclinas que ha mostrado una actividad significativa contra *M. leprae* debido a sus propiedades lipofílicas que incrementan su penetración a través de la pared celular<sup>1</sup>, y ocasiona la muerte bacilar completa en cuatro semanas<sup>14</sup>. La minociclina tiene actividad bactericida, la cual mejora cuando se combina con dapsona y rifampicina.

El mecanismo de acción de la minociclina en *M. leprae* se desconoce, aunque se cree que es similar al de todas las tetraciclinas, es decir que se une de forma reversible a la subunidad ribosómica 30S, bloqueando la unión de la aminoacil transferasa de ARN al ARN mensajero del complejo ribosómico.

La resistencia a las tetraciclinas se puede producir por tres mecanismos:

- i) eflujo de la tetraciclina, el cual depende de una proteína de membrana,
- ii) protección ribosómica mediante una proteína soluble, o
- iii) inactivación enzimática de la tetraciclina.

El mecanismo molecular de la resistencia a la minociclina no se ha aclarado para *M. leprae*, porque su incorporación a las alternativas terapéuticas para la lepra paucibacilar de lesión única ha sido muy reciente<sup>1</sup>.

### Clarithromicina

La claritromicina es un antibiótico que pertenece al grupo de los macrólidos, cuyo mecanismo de acción antibacteriana es la interferencia de la síntesis proteica de las bacterias sensibles, al ligarse a la subunidad ribosómica 50S.

La claritromicina ha demostrado actividad in vitro frente a cepas de bacterias y frente a aislamientos clínicos. El espectro antibacteriano in vitro de la claritromicina es amplio. Tiene una excelente acción bactericida intracelular: destruye el 99 % de los bacilos a los 28 días de tratamiento y, el 99,9 % a los 56 días<sup>10</sup>. Debe evitarse su administración concomitante con rifampicina, ya que se disminuye su concentración sérica al 80 %<sup>10</sup>.

## Esquemas de tratamiento para la lepra multibacilar

En cuanto al esquema de tratamiento, se indica el de lepra multibacilar cuando se encuentra cualquier número de bacilos en la baciloscopia o en la histopatología.

La lepra multibacilar se trata con 100 mg diarios de dapsona y 50 mg diarios de clofazimina, autoadministradas durante un mes y, además, 600 mg de rifampicina y una dosis de refuerzo de 300 mg de clofazimina, administradas una vez al mes bajo supervisión. Esta combinación se considera una dosis de tratamiento o blíster (*figura 12.1*). Para que se considere que un paciente ha cumplido con su esquema terapéutico, debe recibir como mínimo un total de 12 dosis de tratamiento en un período no mayor de 18 meses<sup>15-17</sup>.

En pacientes pediátricos, se indican 50 mg diarios o 1 mg/kg de dapsona, y 50 mg interdiarios ó 0,5 mg/kg diarios de clofazimina, autoadministrados; además, 450 mg de rifampicina una vez al mes, asociados con 150 mg de clofazimina, en forma supervisada. Con este esquema terapéutico se deben recibir, como mínimo, 12 dosis de tratamiento en un período no mayor de 18 meses, al igual que en los adultos<sup>2-4,18</sup> (*tabla 12.2*).

## Esquemas de tratamiento para la lepra paucibacilar

En cuanto al esquema de tratamiento, se indica el de lepra paucibacilar cuando no se encuentra ningún bacilo en la baciloscopia ni en la histopatología.

La lepra paucibacilar se trata con 100 mg diarios de dapsona autoadministrados, y 600 mg de rifampicina en una sola dosis mensual bajo supervisión, suministrada como blíster (*figura 12.2*). Se debe completar un esquema de seis dosis de tratamiento mensual en un período no mayor de 9 meses.

En pacientes pediátricos, se recomiendan 50 mg diarios o 1 mg/kg de peso de dapsona, y 450 mg o 12 a 15 mg/kg de rifampicina en una única dosis mensual. Se deben completar seis 6 dosis de tratamiento mensual, en un período no mayor de 9 meses (*tabla 12.2*)<sup>19</sup>.

La efectividad de los dos esquemas es alta y generalmente se observa remisión de las lesiones como puede observarse en la foto comparativa (*figuras 12.3*).

**Figura 12.1:** Blíster para pacientes multibacilares



**Figura 12.2:** Blíster para pacientes paucibacilares



**Tabla 12.2:** Mecanismos de acción y de resistencia a los medicamentos

Tipo de lepra	Medicamento	Frecuencia	Dosis		Salida
			Adulto (mg)	Niño (mg)	
Multibacilar	Rifampicina	Mensual	600	450	12 dosis en 18 meses
	Clofazimina	Mensual	300	150	
	Dapsona	Diaria	100	50	
	Clofazimina	Diaria	50	25	
Paucibacilar	Rifampicina	Mensual	600	300	6 dosis en 9 meses
	Dapsona	Diaria	100	25	



**Figuras 12.3A, B, C y D:** Aspecto de un paciente antes y después del tratamiento.

## Esquemas alternos de tratamiento

Los estudios previos se basaron en el esquema de rifampicina y ofloxacina administradas diariamente durante 28 días, y en otro de rifampicina, ofloxacina, y minociclina, en dosis única.

Después de la falla de ambos esquemas, ahora se acepta que aquellos que han sido útiles y que han demostrado efectividad en el tratamiento de la lepra, incluyen la administración mensual de rifampicina, ofloxacina y minociclina, bajo supervisión, durante 12 meses para la lepra multibacilar y durante 6 meses para la paucibacilar.

En resumen, el esquema sería la administración supervisada de 600 mg de rifampicina, 400 mg de ofloxacina y 100 mg de minociclina, mensualmente durante 12 meses.

Estos esquemas deben usarse en pacientes que tengan contraindicación para el tratamiento estándar con múltiples medicamentos o en aquellos en quienes se demuestre resistencia al esquema de poliquimioterapia.

Los criterios para confirmar la resistencia a la poliquimioterapia son:

- Clínicos: inadecuada reacción al tratamiento demostrada por la persistencia o el empeoramiento de los signos y síntomas, a pesar de un apropiado tratamiento con múltiples medicamentos<sup>18</sup>.

- Bacteriológicos: presencia de un índice bacilar persistentemente inalterable o en aumento, a pesar de un adecuado tratamiento con múltiples medicamentos. En caso de lesiones persistentes, debe tomarse una nueva biopsia de piel para determinar la actividad de la enfermedad<sup>18</sup>.
- Biología molecular mediante PCR: en nuestro país, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha utilizado para hacer el diagnóstico de resistencia a la rifampicina, la dapsona y la ofloxacina. La resistencia a la rifampicina siempre sugiere resistencia a otros fármacos utilizados en la terapia convencional<sup>20</sup>.

El grupo de estudio técnico de la OMS recomienda el siguiente tratamiento para la lepra, en adultos con resistencia a la rifampicina. Se administran 50 mg diarios de clofazimina y dos de los siguientes medicamentos: 400 mg/día de ofloxacina y 100 mg/día de minociclina, o 500 mg/día de claritromicina, durante seis meses. Este esquema debe seguirse con 50 mg/día de clofazimina y uno de los siguientes medicamentos: 400 mg/día de ofloxacina o 100 mg/día de minociclina, durante 18 meses<sup>17</sup>.

En caso de que se sospeche una recaída, se sugiere reiniciar el tratamiento convencional con múltiples medicamentos y, si se sospecha resistencia, se deben utilizar los esquemas descritos previamente.

## Consideraciones generales para la administración de los esquemas de tratamiento

Los pacientes con lepra paucibacilar pueden recibir las seis dosis en nueve meses y, aquellos con la multibacilar, las 12 dosis en 18 meses como máximo. Si las interrupciones son mayores que estos períodos, se considera que el tratamiento se perdió y se debe reiniciar<sup>18</sup>.

En caso de toxicidad de la dapsona, esta debe suspenderse inmediatamente y el tratamiento se continúa con los medicamentos para la forma multibacilar (clofazimina y rifampicina). Se recomienda, si es posible, adicionar 100 mg diarios de minociclina al esquema y, en el esquema para la lepra paucibacilar, se debe reemplazar la dapsona por 50 mg/día de clofazimina durante seis meses, asociada con rifampicina una vez al mes<sup>18</sup>.

En caso de que el paciente rechace la clofazimina por las alteraciones pigmentarias, esta puede reemplazarse por 100 mg/día de minociclina, conservando el mismo esquema terapéutico para la multibacilar. Se deben hacer todos los esfuerzos para persuadir a los pacientes, para no cambiar la clofazimina.

Los pacientes con lepra multibacilar que hayan sido tratados con dapsona como monoterapia, deben medicarse con el régimen de poliquimioterapia para la forma multibacilar durante un año, independientemente de que la baciloscopia sea negativa<sup>18</sup>.

## Referencias

1. Matsuoka M. Drug resistance in leprosy. *Jpn J Infect Dis.* 2010;63:1-7.
2. Pearson JM, Haile GS, Rees RJ. Primary dapsone-resistant leprosy. *Lepr Rev.* 1977;48:129-32.
3. Smith CS, Aerts A, Saunderson P, Kawuma J, Kita E, Virmond M. Multidrug therapy for leprosy: A game changer on the path to elimination. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:e293-e7. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30418-8
4. Matsuoka M, Budiawan T, Aye KS, Kyaw K, Tan EV, Cruz ED, et al. The frequency of drug resistance mutations in *Mycobacterium leprae* isolates in untreated and relapsed leprosy patients from Myanmar, Indonesia and the Philippines. *Lepr Rev.* 2007;78:343-52.
5. Williams DL, Gillis TP. Molecular detection of drug resistance in *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev.* 2004;75:118-30. .
6. Gatti JC. Combined therapy in leprosy. *Lepr Rev.* 1975;46(Suppl.):155-60.
7. Levy L, Randall HP. A study of skin pigmentation by clofazimine. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1970;38:404-16.
8. Karat AB, Jeevaratnam A, Karat S, Rao PS. Double-blind controlled clinical trial of clofazimine in reactive phases of lepromatous leprosy. *Br Med J.* 1970;1:198-200.
9. Rodríguez G, Pinto R, López F, Gómez Y. Eritema nudoso leproso y enteropatía letal por clofazimina. *Biomédica.* 2209;29:18-24.
10. Helmy HS, Pearson JM, Waters MF. Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with clofazimine--a controlled trial. *Lepr Rev.* 1971;42:167-77.
11. Maeda S, Matsuoka M, Nakata N, Kai M, Maeda Y, Hashimoto K, et al. Multidrug resistant *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:3635-9.
12. Guerrero MI, Colorado CL, Torres JF, León CI. Is drug-resistant *Mycobacterium leprae* a real cause for concern? First approach to molecular monitoring of multibacillary Colombian patients with and without previous leprosy treatment. *Biomédica.* 2014;34:137-48.
13. Kar HK, Gupta R. Treatment of leprosy. *Clin Dermatol.* 2015;33:55-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.07.007>
14. Becx-bleumink M. Relapses Among leprosy patients treated with multidrug therapy experience in the Leprosy Control Program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia; Practical difficulties with diagnosing relapses; Operational P. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992;60:421-35.
15. Becx-Bleumink M. Relapses in leprosy patients after release from dapsone monotherapy; Experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992;60:161-72.
16. Williams DL, Gillis TP. Drug-resistant leprosy: Monitoring and current status. *Lepr Rev.* 2012;83:269-81.
17. Romero-Montoya IM, Beltrán-Alzate JC, Ortiz-Marín DC. Leprosy in Colombian children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:321-2.
18. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:338-81.
19. Honore N, Perrani E, Telenti A, Grosset J, Cole ST. A simple and rapid technique for the detection of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993;61:600-4.
20. Cambau E, Perani E, Guillemin I, Jamet P, Ji B. Multidrug-resistance to dapsone, rifampicin and ofloxacin in *Mycobacterium leprae*. *Lancet.* 1997;349:103-4.



**Discapacidad y  
rehabilitación física**

---

---

*Paula Ximena Rodríguez-Morales*

**13**

---

---

La lepra es una de las principales causas infecciosas de discapacidad. El desplazamiento del bacilo por el sistema nervioso periférico es el primer paso a la discapacidad y se manifiesta clínicamente cuando la consulta o el diagnóstico son tardíos. La lepra es una enfermedad curable; el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno pueden evitar la grave afectación neural y la discapacidad, con la repercusión social y laboral que ellas conllevan <sup>1</sup>.

La lepra es una enfermedad que afecta los aspectos físicos, psicológicos, familiares, sociales y profesionales del enfermo. Es por ello que la rehabilitación de los pacientes con lepra es una tarea verdaderamente difícil y compleja.

### **Valoración de la discapacidad**

Para valorar la discapacidad producida por la lepra, lo primero es saber cuáles son las lesiones físicas que se presentan. La afectación de la piel, las mucosas y sus estructuras subyacentes, causa anhidrosis, falta de elasticidad, alopecia de cejas y pestañas, y deformidad de los pabellones auriculares y la nariz. En los ojos, hay pérdida de la sensibilidad de la córnea. La alteración de la sensibilidad por la lesión del nervio trigémino y la parálisis del nervio facial, llevan a deformidades secundarias y complicaciones (*figura 13.1*).

En el sistema nervioso periférico, se presenta daño sensitivo y motor, con deformidades secundarias por desuso, atrofiaciones musculares y adherencias articulares. El daño motor que se observa en esta enfermedad comprende: la 'mano de predicador' por lesión del nervio mediano (*figuras 13.2*), la 'mano en garra' por lesión del nervio cubital (*figuras 13.3*), y menos común, la 'mano caída' por lesión del nervio radial, el cual es menos superficial que los anteriores.

En los miembros inferiores, se afectan dos nervios periféricos, el tibial posterior y el ciático poplíteo externo. El daño sensorial del nervio tibial posterior ocasiona anestésias en la planta del pie; con el tiempo, puede afectarse la musculatura intrínseca y producirse la caída del arco transversal; esto evoluciona a los dedos en garra y callosidades en la base metatarsiana. Es menos común el daño motor del nervio ciático poplíteo externo, el cual produce el pie caído (*figura 13.4*).



**Figura 13.1:** Parálisis del nervio que causa deformidades secundarias y complicaciones (lagoftalmos)

**Figuras 13.2 A, B, C, D y E:** Manos de predicador por lesión del nervio cubital



**Figuras 13.3 A, B, C, D y E:** Mano con lesión del nervio mediano o mano en garra



**Figura 13.4:** Prótesis por lesión de nervio ciático poplíteo externo que produce un pie caído y la lesión del tibial posterior, pérdida de la sensibilidad en la planta del pie



**CLASIFICACIÓN GRADO DE DISCAPACIDAD (OMS)**

FECHA DE EVALUACIÓN	OJOS		MANOS		PIES		Grado OMS	Total OMP	Firma Funcionario
Año / Mes / Día	D	I	D	I	D	I			

**Total OMP:** Sumatoria de los grados de discapacidad encontrados en ojos, manos y pies.

Grado	OJOS	MANOS	PIES
<b>0</b>	Sin alteración grave de la agudeza visual (puede contar dedos a 6 metros; agudeza visual > de 0.1)  Sin alteraciones visibles.  Reflejo de parpadeo normal	Sensación táctil presente en la palma de la mano  Ausencia de debilidad muscular y de alteraciones visibles	Sensación táctil presente en la planta del pie  Ausencia de debilidad muscular y de alteraciones visibles
<b>1</b>	Pérdida del reflejo de parpadeo o incapacidad para mantener los párpados cerrados ante una fuerza moderada para abrirlos.  Sin alteración grave de la agudeza visual (puede contar dedos a 6 metros; agudeza visual > de 0.1)	Por lo menos 2 puntos en la mano en los cuales hay pérdida de sensación táctil (al tocar con filamento de 4 g o al tocar levemente con la punta de un bolígrafo)  y/o Debilidad muscular presente al examen pero sin deformidad visible	Por lo menos 2 puntos en los pies en las cuales hay pérdida de sensación táctil (al tocar con filamento de 10 g o al tocar levemente con la punta de un bolígrafo)  y/o Debilidad muscular presente al examen sin marcha en estepaje cuando el paciente camina y sin deformidad visible.
<b>2</b>	<b>Alteraciones visibles debidas a lepra.</b> Incluye: iridociclitis, lagofthalmos, úlceras o cicatrices corneales, opacidad corneal, ectropión, entropion, triquiasis, nódulos en la esclera, pupila de forma irregular o en punto  <b>Alteración Grave de la Agudeza Visual</b> (no puede contar dedos a 6 metros, agudeza visual 0.1 <i>(sin importar la causa)</i> )	<b>Alteraciones visibles en la mano</b> si han ocurrido después del comienzo de la pérdida de sensibilidad o pérdida de fuerza muscular debida a lepra.  Por ejemplo: cualquier pérdida de hueso, dedo(s) en garra, pérdida de masa muscular, muñeca caída, heridas, grietas profundas.	<b>Alteraciones visibles en el pie</b> si han ocurrido después del comienzo de la pérdida de sensibilidad o pérdida de fuerza muscular debida a lepra.  Por ejemplo: cualquier pérdida de hueso, dedo(s) en garra, marcha en estepaje (pie caído obvio), heridas, grietas profundas.

**Tabla 13.1:** Clasificación de la discapacidad, según las Memorias de la capacitación de la Organización Mundial de la Salud, Manaus, Brasil, 2014.  
Fuente: Memorias, Capacitación de la Organización Mundial de la Salud, Manaus, Brasil, noviembre de 2014

Estas lesiones físicas y sus complicaciones, constituyen el cuadro clínico general de la lepra. En esta enorme capacidad para deformar radica el estigma social y el obstáculo principal, pero, a su vez, el reto de la rehabilitación física.

La escala para clasificar la discapacidad por la lepra, difiere de las de otras enfermedades que producen discapacidad. Sigue las pautas de la “Clasificación internacional del funcionamiento, de la discapacidad y de la salud”, en cuanto a funciones y estructuras corporales evaluadas durante la actividad de la persona, y tiene en cuenta su participación en factores ambientales y personales. La valoración de la discapacidad por lepra, se hace solo sobre aspectos funcionales y de la estructura corporal.

En los ojos, las manos y los pies, la puntuación se hace con los grados 0, I y II. Se inicia con la evaluación del estado del nervio, por medio de la palpación; enseguida, la de la fuerza muscular,

por medio del movimiento con la aplicación de resistencias, y, por último, la de la sensibilidad, por medio de la percepción de monofilamentos. Los grados de discapacidad según el segmento afectado, se determinan según lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 13.1).

La valoración de la discapacidad se inicia por la agudeza visual, con el paciente sentado a una distancia de seis metros de la escala optométrica decimal. Se le pide al paciente que indique la dirección de la letra E, con cada ojo individualmente y luego con los dos: hacia arriba, hacia abajo, hacia la derecha o hacia la izquierda. También, se examina la fuerza muscular de los párpados y, si hay lagofthalmos, se anota la apertura en milímetros. Para estudiar la sensibilidad, se le pide al paciente mirar la frente del evaluador mientras este, con la punta de un hilo dental de cinco milímetros de largo y estando en posición vertical, toca la córnea del paciente para observar su reacción (figuras 13.5).



**Figuras 13.5 A y B:** Valoración de la agudeza visual



En los miembros superiores, el examen se inicia con la exploración del nervio cubital. Se le pide al paciente tener los codos descubiertos y flexionados a 90°, y el evaluador palpa la zona de paso del nervio por ambos codos para compararlos. Se describe la sensación que manifieste el paciente y se compara con la percepción del evaluador (figura 13.6).

En la evaluación de la fuerza muscular, se tienen en cuenta los músculos inervados por los nervios cubital, mediano y radial. Se le pide al paciente hacer el movimiento correspondiente y el evaluador ejerce una pequeña fuerza opuesta. Según la reacción provocada, la fuerza muscular se describe como normal, debilitada o paralizada.

Finalmente, la sensibilidad se evalúa por medio del estesiómetro, que consta de una serie de monofilamentos para determinar la sensación que tiene el paciente al ejercer determinada presión sobre su piel, es decir, si la percibe o no la percibe (figura 13.7). Se le pide al paciente que cierre los ojos y diga si siente o no al tocarlo en cuatro puntos específicos de la palma de la mano (figura 13.8). Según la descripción del paciente, la sensibilidad se representa con el color correspondiente al monofilamento con el que se percibe la presión. Los monofilamentos, según su grosor y color, corresponden a diferentes grados de sensibilidad. Los tres primeros íconos corresponden al grado 0 de discapacidad (tabla 13.2).

En los miembros inferiores, el examen se practica de forma similar que en los superiores. Primero, se palpan el nervio ciático poplíteo y el tibial posterior, luego se examina la motricidad y, finalmente, la sensibilidad (figuras 13.8 y 13.9).

Para clasificar la discapacidad, se utiliza la ficha de evaluación de la OMS (tabla 13.3).

Figuras 13.6 A y B: Palpación del nervio cubital y valoración de fuerza muscular

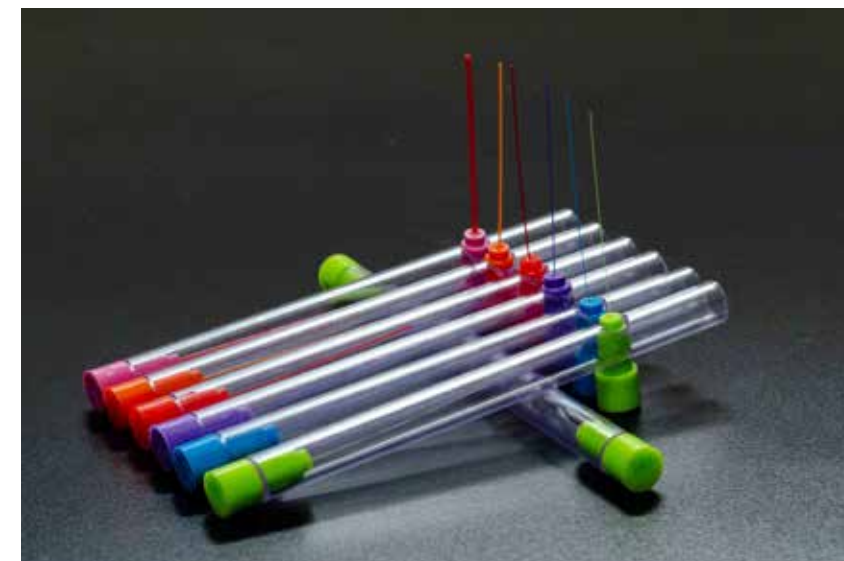


Figura 13.7: Estesiómetro









Figura 13.8: Evaluación de sensibilidad con el estesiómetro en palma de mano

● Verde (0.05g)	Sensibilidad normal
● Azul (0.2g)	Sensibilidad disminuida
● Lila (2.0g)	Sensibilidad protectora disminuida
● Rojo lleno (4.0g)	Pérdida leve sensibilidad protectora
✗ Rojo cruzado (10g)	Pérdida de la sensibilidad protectora
○ Rojo circular (300g)	Sensación de presión profunda
● Negro	No siente el filamento de 300g

Tabla 13.2: Representación visual de los monofilamentos y su correspondencia con la sensibilidad  
Fuente: Memorias, Capacitación de la Organización Mundial de la Salud, Manaus, Brasil, noviembre de 2014

**Tabla 13.3:** Ficha de evaluación de la discapacidad, neurología simplificada  
Fuente: Memorias, Capacitación de la Organización Mundial de la Salud, Manaus, Brasil, noviembre de 2014

Fecha (1)	Fecha (2)	Fecha (3)	Evaluación: Visión-y Nervios (Lepra)	Fecha (1)	Fecha (2)	Fecha (3)
<b>Derecho</b>			<b>OJOS</b>	<b>Izquierdo</b>		
___m	___m	___m	Agudeza Visual Anotar en metros de 0-6 o el número en la tabla de Snellen	___m	___m	___m
Sí No	Sí No	Sí No	<i>Córnea: Pérdida sensibilidad Parpadeo disminuido o no siente hilo dental</i>	Sí No	Sí No	Sí No
P D N	P D N	P D N	La Fuerza de los Músculos Cierra los ojos P = Paralizado, D = Debilitado, N = Normal	P D N	P D N	P D N
___mm	___mm	___mm	Cierra FUERTE los ojos Medida de la abertura en mm	___mm	___mm	___mm
Sí No	Sí No	Sí No	Alteraciones visibles en lo ojo	Sí No	Sí No	Sí No
<b>Derecho</b>			<b>MANOS</b>	<b>Izquierdo</b>		
D E N	D E N	D E N	Palpación nervio: Cubital D=Dolor, E=Engrosado, N = Normal	D E N	D E N	D E N
<b>Evaluar la fuerza de los músculos de la mano: P = Paralizada, D = Debilitada, N = Normal</b>						
P D N	P D N	P D N	Separa el dedo meñique (abducción)	P D N	P D N	P D N
P D N	P D N	P D N	Levanta el pulgar (abducción)	P D N	P D N	P D N
P D N	P D N	P D N	Muñeca para arriba (extensión)	P D N	P D N	P D N
			<b>Pérdida de la sensibilidad</b> Bolígrafo o monofilamento 4g X = No siente ✓ = Siente			
Sí No	Sí No	Sí No	Heridas, daños (Palma)	Sí No	Sí No	Sí No
Sí No	Sí No	Sí No	Alteraciones visibles en la mano	Sí No	Sí No	Sí No

<b>Derecho</b>			<b>PIES</b>	<b>Izquierdo</b>		
D E N	D E N	D E N	Palpación nervio: CPE D=Dolor, E=Engrosado, N = Normal	D E N	D E N	D E N
D E N	D E N	D E N	Palpación nervio: TP D=Dolor, E=Engrosado, N = Normal	D E N	D E N	D E N
<b>Evaluar la fuerza de los músculos de lo pie: P = Paralizado, D = Debilitado, N = Normal</b>						
P D N	P D N	P D N	Levantar el pie (dorsiflexión)	P D N	P D N	P D N
P D N	P D N	P D N	Levantar el dedo gordo (extensión)	P D N	P D N	P D N
			<b>Pérdida de la sensibilidad</b> Bolígrafo o monofilamento 10g X = No siente ✓ = Siente Código de colores monofilamento			
Sí No	Sí No	Sí No	Heridas, daños (Plantar)	Sí No	Sí No	Sí No
Sí No	Sí No	Sí No	Alteraciones visibles en el pie	Sí No	Sí No	Sí No
Firma	Firma	Firma		Firma	Firma	Firma



**Figuras 13.9 A y B:** Valoración de fuerza muscular en pie, palpación del nervio tibial posterior y del ciático poplíteo externo

### Fisioterapia en salud pública

El Ministerio de Salud y Protección Social y la OMS establecieron que la situación de la lepra representaba un reto para la salud pública en Colombia, por lo que se elaboró el Plan Estratégico de Colombia para aliviar la carga de la enfermedad y desarrollar las actividades de control entre el 2010 y el 2015, documento que pretendía afianzar la lucha contra esta enfermedad <sup>2</sup>.

De igual forma, se ha planteado el Plan Decenal de Salud Pública, 2012-2021, que tiene como uno de sus objetivos reducir la carga de la lepra o enfermedad de Hansen mediante acciones promocionales, de gestión del riesgo, intersectoriales, de detección, de promoción y de manejo integral, acorde con las directrices de la OMS <sup>3</sup>.

La meta de impacto del Plan Decenal es que, en el 2021, se haya logrado disminuir la discapacidad grave entre los casos nuevos de lepra, hasta una tasa de 0,58 casos con discapacidad de grado 2 por 1'000.000 de habitantes.

Para lograr ese propósito, se han establecido varias líneas de acción, entre ellas, las siguientes.

- Mantener la lepra como prioridad de salud pública, garantizando una gestión sostenible y una actualización de las normas vigentes.
- Generar alianzas estratégicas para abordar de forma integral el problema de la lepra en Colombia.
- Gestionar la adquisición de medicamentos, su distribución, y el seguimiento y control de su uso.

- Brindar asistencia técnica y capacitación, y desarrollar la evaluación externa del desempeño de los laboratorios de la Red Nacional de Laboratorios.
- Promover y participar en la investigación sobre temas relacionados con la lepra, en especial, la vigilancia y el seguimiento de reapariciones de la enfermedad, de las reacciones lepróticas y del daño neural.
- Impulsar el desarrollo de estrategias de rehabilitación basada en la comunidad, en relación con la lepra <sup>2</sup>.

El Plan Estratégico de Colombia para aliviar la carga de la enfermedad y el Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021, se enfocan en las estrategias de 'rehabilitación basada en la comunidad' a la que contribuye la fisioterapia. Esta ha adquirido mayor importancia en el manejo de enfermedades que conllevan discapacidades, pues no solo contribuye a su prevención y control, sino que ha hecho énfasis en la salud pública, creando nuevos desafíos y adquiriendo las competencias necesarias para desarrollar las actividades de protección y promoción de la salud en las poblaciones con discapacidad.

La adquisición de estas aptitudes es un proceso largo, que se inicia con actividades básicas de salud pública, hasta alcanzar el nivel avanzado de innovar, liderar y provocar cambios en las poblaciones. En salud pública, la fisioterapia debe dirigirse a desarrollar investigación, no solo desde lo asistencial, sino también desde lo administrativo, con proyectos que conlleven ayudas, directa o indirectamente.

En el programa de lepra del Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, se incluye el compromiso de la fisioterapia de ejercer funciones encaminadas a formular, ejecutar y evaluar planes de salud, para evitar y controlar la discapacidad. Debe orientar la participación comunitaria en la salud, con estrategias de formación y comunicación para fortalecer la cooperación de los pacientes con lepra; esto, con el fin de desarrollar proyectos colectivos y dirigidos, que propendan por el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes.

Por lo anterior, es importante conocer los factores sociales determinantes de la salud. El campo de acción de la fisioterapia se amplía hacia la concepción del individuo dentro de un entorno específico, con relaciones familiares particulares, con políticas estructurales que influyen en su calidad de vida, y con exposiciones a la enfermedad que requieren una intervención determinada. No obstante, el fisioterapeuta continúa desempeñando sus labores clínicas y científicas, y se fija metas para la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, de manera más integral <sup>4</sup>.

De acuerdo con lo anterior, además del papel que comúnmente ha asumido en la prevención secundaria y terciaria de la enfermedad, el fisioterapeuta también interviene para identificar los riesgos y comportamientos que pueden impedir un óptimo desarrollo del movimiento corporal humano, implícito en el quehacer de su profesión. Igualmente, participa en acciones de promoción de la salud, entendida esta como una acción política y social para aumentar la capacidad de las personas, comunidades y organizaciones públicas y privadas, para controlar su salud y transformar los factores que la determinan <sup>4</sup>.

El fisioterapeuta participa en el diseño, la ejecución y el control del programa de lepra, con el objetivo de contribuir a un logro integral, desde la necesidad de optimizar la calidad de vida del paciente, hasta ser parte fundamental en los ejercicios intersectoriales y transectoriales que tengan este fin común y aporten a la política de salud pública, dirigiendo sus esfuerzos a transformar los factores sociales determinantes que influyen en su bienestar. Para esto, es necesario resolver preguntas, no solo desde la perspectiva biomédica, sino sobre las experiencias de vida de las personas, y sus contextos socioculturales, económicos y políticos<sup>5</sup>.

En el Artículo 2 de la Ley 528, se expresa que el ejercicio profesional de la fisioterapia impone responsabilidades frente al desarrollo social y comunitario. La labor del fisioterapeuta no solo implica el ámbito individual de su ejercicio profesional, sino también, el análisis de su impacto social.

En el Artículo 3 de la misma ley, se plantea la participación en el diseño, la ejecución, la dirección y el control de programas de intervención fisioterapéutica, para la promoción de la salud, el bienestar y la participación en procesos interdisciplinarios, de habilitación y rehabilitación integral.

En la misma ley se expresa que el fisioterapeuta tiene un compromiso profesional para ejecutar acciones permanentes de promoción de la salud, y de prevención primaria, secundaria y terciaria de las alteraciones y complicaciones del movimiento corporal humano, presentes cuando la discapacidad alcanza el grado II<sup>6</sup>.

Se puede concluir que el papel del fisioterapeuta en la actualidad, abarca más que la simple parte asistencial. Esto es, debe generar un verdadero cambio al intervenir en la salud pública de una población vulnerable, como la afectada por la lepra, con discapacidad o sin ella. Es necesario darles herramientas para ser autosuficientes físicamente y empoderarlos para hacer parte de una sociedad realmente incluyente y sin discriminación.



**Figura 13.10:** Gimnasia y métodos de rehabilitación en pacientes de lepra

## Prevención de la discapacidad

Los objetivos principales de la fisioterapia son disminuir la discapacidad en casos nuevos de lepra, y prevenir o controlar el desarrollo o evolución de las discapacidades y deformidades ya existentes en el momento del diagnóstico (*figura 13.10*).

Para prevenir la discapacidad, se requiere conocer primero las necesidades del paciente, según los resultados de la valoración para determinar su grado de discapacidad, considerando la sensibilidad, la fuerza motora, y las alteraciones tróficas en manos, pies y cara.

Posteriormente, se debe educar al paciente sobre:

- La necesidad de formación en el autocuidado de manos, pies y ojos
- El tipo de calzado o plantilla según la necesidad
- La necesidad de fisioterapia para el fortalecimiento y el estiramiento de los músculos de los segmentos afectados
- El manejo de la propiocepción, el equilibrio y la coordinación
- El entrenamiento con dispositivos de asistencia o con prótesis
- El manejo de la neuritis

Después de valorar la discapacidad, se instruye al paciente sobre el autocuidado, inicialmente con medidas básicas de las manos, los pies y los ojos, y sobre el buen uso de los materiales y utensilios disponibles para sus actividades diarias, en el hogar y en el trabajo. Estas medidas sencillas deben quedar incluidas en sus hábitos de cuidado diario.

Cuando el paciente ha perdido la sensibilidad en la planta del pie, y si no se observa ningún tipo de cambio estructural, se formula calzado de tipo deportivo, amplio y cerrado, y plantillas para alto impacto. Si existen cambios en el pie, como la caída del arco transversal que ocasiona los dedos en garra, se requiere una plantilla ortopédica con realce los metatarsianos y calzado ortopédico de tipo protector. Lo preocupante es que muchos de estos pacientes están en la pobreza y, por ello, se busca calzado económico cuyas características se acerquen a las óptimas, con suela rígida que impida el daño desde el exterior y con un interior relativamente blando para mejorar el apoyo plantar. En algunos casos, hay que recurrir a plantillas adicionales que se ajusten a la morfología del pie y a la presencia de lesiones perforantes plantares.

Entre las diferentes actividades de rehabilitación física y prevención de discapacidades, existen unas sencillas, fáciles de poner en práctica y de bajo costo, que el paciente puede llevar a cabo sin necesidad de depender de los demás y que aportan importantes beneficios en su calidad de vida. Este es el caso de los ejercicios para fortalecer los músculos de las manos, que se llevan a cabo con bandas de caucho para ejercitar los músculos antagonistas (extensores de dedos, lumbricales e interóseos) y fomentar la oposición del pulgar con extensión de los dedos con ayuda de un bajalenguas o de bolas de cristal.

Cuando se requiere algo más que las medidas de autocuidado en pacientes con lesiones perforantes plantares o úlceras, hay que remitirlos al especialista para que reciban el tratamiento farmacológico o la intervención adecuados.

En otros casos, cuando el daño físico es avanzado y se requieren prótesis ortopédicas o ayudas asistenciales, como muletas, bastones, caminadores o sillas de ruedas, se brindan la adecuación, los cuidados y los entrenamientos en la marcha o el desplazamiento independiente.

En los pacientes con neuritis, la rehabilitación se hace con medios físicos para desinflamar, como la hidroterapia y el ultrasonido.

### Cuidado de la úlcera

La fisioterapia en el paciente con úlceras por lepra incluye la prevención, ya que desde que se detecta la pérdida de sensibilidad, se le enseña a hacerse una inspección diaria con un espejo, del dorso, la planta y los espacios interdigitales. Debe buscar lesiones entre los dedos, cambios de color, hinchazón, ampollas, callos, durezas, cambios en la cantidad de vello en las piernas, inflamación, quemaduras o ulceraciones.

Si el paciente tiene hiperqueratosis plantar, debe evitar intentar retirar las durezas pues, por la pérdida de sensibilidad, puede ocasionarse heridas que evolucionen a lesiones perforantes plantares.

El cuidado de las uñas es importante. Deben cortarse cuidadosamente con tijeras de borde romo, aunque es preferible limarlas; nunca debe hacerse más allá del límite de los dedos y sus bordes han de quedar rectos.

La mayoría de las úlceras se ubican en zonas articulares de gran movilidad, de manera que el movimiento generado por la actividad diaria no permite que mejoren. Por esta razón, se recomienda su limpieza diaria según prescripción médica, y el

uso de vendaje y medias compresivas. Para favorecer el retorno venoso es aconsejable: elevar las piernas con una almohada al dormir y al sentarse; hacer ejercicios de flexión, extensión y rotación del tobillo y, si es posible, de la rodilla. Se requiere guardar reposo estricto durante un mínimo de tres semanas. Cuando la evolución de la úlcera no es satisfactoria, se deben obtener radiografías de la zona afectada para descartar una osteomielitis.

### Rehabilitación basada en la comunidad

La rehabilitación basada en la comunidad constituye una estrategia de desarrollo comunitario para la rehabilitación, equiparación de oportunidades e integración social, de todas las personas con discapacidad. Esta rehabilitación se lleva a cabo por medio de los esfuerzos combinados de las personas con discapacidad, de sus familias y comunidades, y de los correspondientes servicios de salud, educativos, sociales y de carácter laboral<sup>7</sup>.

Los pacientes con lepra requieren rehabilitación física individual y programada. Desde su inicio, el paciente y su núcleo familiar deben educarse sobre la enfermedad y recibir apoyo de un grupo multidisciplinario. Al hacerlo, se logra una mayor integración a su núcleo social, rompiendo con los temores estereotipados de la sociedad ante la enfermedad.

Además, a las personas con discapacidad por lepra activa o curada se les enseñan sus derechos, se identifican sus necesidades y se fomentan medidas encaminadas a satisfacerlas. De esta manera, se logra que puedan reintegrarse a la sociedad y desarrollar al máximo sus potencialidades físicas, mentales y vocacionales, lo cual es, en definitiva, el objetivo fundamental del proceso de rehabilitación.

### Referencias

1. Terencio J. Lesiones neurales en la lepra. Monogr Dermatologia. 2000;13:320-8.
2. Instituto Nacional de Salud. Plan estratégico Colombia para aliviar la carga y sostener las actividades de control de lepra, 2010-2015. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2010. Fecha de consulta: 15 de marzo de 2019. Disponible en: [http://www.paho.org/col/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=publicaciones-ops-oms-colombia&alias=302-plan-estrategico-de-colombia-para-controlar-la-lepra-2010-2015&itemid=688](http://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-ops-oms-colombia&alias=302-plan-estrategico-de-colombia-para-controlar-la-lepra-2010-2015&itemid=688).
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública, PDSP, 2012-2021. Bogotá: Ministerio de Salud; 2012. Fecha de consulta: 15 de marzo de 2019. Disponible en: [http://www.minsalud.gov.co/documentos\\_y\\_publicaciones/plan\\_decenal\\_-\\_documento\\_en\\_consulta\\_para\\_aprobacion.pdf](http://www.minsalud.gov.co/documentos_y_publicaciones/plan_decenal_-_documento_en_consulta_para_aprobacion.pdf)
4. Bernal JC. Análisis de las acciones del fisioterapeuta en la ejecución de la política de salud pública en el Hospital de Suba, Empresa Social del Estado, II nivel (tesis). Bogotá: Escuela Superior de Administración Pública; 2010.
5. Talavera P. Las dificultades que el actual paradigma subjetivista de la salud comporta en su configuración como derecho humano universal. Revista Boliviana de Derecho. 2016;16.
6. República de Colombia. Ley 528 de 1999. Diario Oficial. 1999;43:1-11.
7. Viana L da S, de Aguiar MIF, de Vasconcelos PF, de Aquino DMC. Aspecto físico e as repercussões na qualidade de vida e autonomia de idosos afetados por hanseníase. Enferm Glob. 2017;16:349-60.



# Prevención de la transmisión

---

---

*Carlos Franco-Paredes*

# 14

---

---



La lepra es una infección micobacteriana crónica provocada por *Mycobacterium leprae*<sup>1,2</sup> o *M. lepromatosis*<sup>3,4</sup>, la cual afecta principalmente los nervios periféricos, la piel y los tejidos blandos<sup>1,2</sup>.

Esta infección ocasiona una significativa carga de la enfermedad en términos de morbilidad, al producir:

- a) disfunción neurológica originada por la pérdida de diferentes modalidades sensoriales y motoras<sup>5</sup>;
- b) alteración de la reacción inflamatoria producida por la persistencia de la pared celular bacteriana a nivel tisular, desencadenando reacciones leprosas<sup>6</sup>;
- c) deformidad ocasionada por las manifestaciones en piel y tejidos blandos, y exacerbada por la disminución o pérdida de la función de los nervios periféricos<sup>1,2</sup>, y
- d) estigma social, el cual frecuentemente impone un considerable sufrimiento humano concomitante al provocado por el componente biológico de la enfermedad<sup>2</sup>.

Debido a estas importantes consecuencias, la mejor forma de prevenir secuelas neurológicas secundarias a esta infección es el diagnóstico temprano con el también inicio temprano del tratamiento con antimicrobianos. De la misma forma, el tratamiento efectivo de los casos de lepra reduce la transmisión de la infección.

En la actualidad, la lepra no se considera como la antigua plaga que azotaba a la humanidad; sin embargo, esta infección continúa siendo un problema de salud pública en algunas regiones del planeta<sup>7,8</sup>. La lepra se sigue transmitiendo en zonas endémicas, particularmente en India, Indonesia y Brasil, pero también en muchos otros focos endémicos de transmisión en Latinoamérica, África y Asia<sup>7</sup>.

En el año 2000, con el programa global para la eliminación de la lepra liderado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se redujo significativamente la prevalencia de la enfermedad<sup>1,2,7,8</sup>. A pesar de este importante logro, esta iniciativa ha demostrado un menor impacto en la reducción de la incidencia de la enfermedad, la cual se considera un marcador fidedigno de la persistencia de la transmisión de la infección<sup>7,9,10</sup>.

De esta forma, se siguen reportando más de 200.000 nuevos casos al año en el mundo. Esto se traduce en más de 2,4 millones de casos nuevos identificados entre el 2000 y el 2012; además, se estima que en el año 2020 este número será de más de 4 millones<sup>7</sup>. Estas cifras coinciden con el frecuente diagnóstico de lepra en menores de 15 años, particularmente, en menores de 5 años, en zonas endémicas. La identificación de casos de lepra en niños en edad escolar, se considera un marcador de reciente transmisión de la infección<sup>8,10</sup>.

Estas cifras arrojan dos importantes consideraciones. En primer lugar, las tasas de incidencia documentadas representan subestimaciones de un mayor número de casos no reportados<sup>7</sup>. En segundo lugar, la mayoría de los casos nuevos presentan daño neurológico importante (grado II) al momento del diagnóstico<sup>8,10</sup>.

La aparición de reacciones leprosas, sea al momento del diagnóstico inicial, durante el tratamiento antimicobacteriano o después de completarlo, se considera como un factor determinante central en el daño del nervio periférico<sup>2,5</sup>. Como resultado de estas reacciones, muchos pacientes permanecen con daño neurológico irreversible a pesar de haber completado el tratamiento antimicobacteriano recomendado en las guías de manejo de la OMS<sup>2</sup>.

Muchas de las personas con diagnóstico de lepra viven en la pobreza extrema y la secuela neurológica contribuye a fortalecer un ciclo vicioso de exclusión, razón por la cual la lepra se considera como una de las enfermedades infecciosas asociadas con el retraso socioeconómico.

Dada la persistente detección de casos nuevos de lepra, es fundamental entender en forma detallada el modo de transmisión de *M. leprae*. Sin embargo, a pesar de que esta infección ha infringido sufrimiento y estigma en poblaciones humanas por milenios, la forma precisa de su transmisión no se ha establecido completamente<sup>11-13</sup>. Actualmente, se debe considerar que, además de la potencial transmisión de persona a persona por individuos con formas paucibacilares o multibacilares de la enfermedad, existen otras formas de transmisión de la lepra que continúan siendo estudiadas. Estas incluyen la transmisión zoonótica<sup>14</sup>, la transmisión por fuentes de agua contaminadas<sup>1</sup> y la posible transmisión por vectores<sup>1,13</sup>.

En la actualidad, debemos considerar como una grave falla de nuestras acciones de salud pública que, en las zonas endémicas, se continúen presentando casos de lepra con daño neurológico grave al momento del diagnóstico, sobre todo en individuos menores de 15 años. Resulta, entonces, necesario redoblar los esfuerzos encaminados a la detección temprana de casos de lepra, para prevenir el daño neurológico y las secuelas a largo plazo, que favorecen el sufrimiento humano y promueven el subdesarrollo socioeconómico de las poblaciones afectadas.

También, se considera fundamental el seguimiento a largo plazo de los pacientes que hayan completado el tratamiento antimicrobiano, según las guías de manejo de la OMS, debido al riesgo de aparición de reacciones leprosas tardías, las cuales pueden exacerbar la neuritis y, por lo tanto, ocasionar disfunción neurológica permanente con sus importantes consecuencias médicas y sociales. Muchos de estos pacientes, particularmente aquellos con formas lepromatosas de la enfermedad y los que “han completado el tratamiento antimicrobiano de

acuerdo con las guías de manejo”, requieren de un seguimiento clínico a largo plazo, para determinar el posible riesgo de reacciones leprosas o de recaídas de la enfermedad.

En espera de un entendimiento preciso de estas formas de transmisión, la búsqueda de intervenciones preventivas y terapéuticas para contribuir a reducir la transmisión de esta infección, representa una prioridad de salud pública<sup>15</sup>. En este contexto, las estrategias actualmente consideradas son: la quimioprofilaxis para los contactos de los enfermos, domiciliarios y sociales, incluyendo los vecinos; las inmunoterapias preventivas o terapéuticas, o la combinación de ambas modalidades<sup>16-19</sup>.

El objetivo de este capítulo es presentar una perspectiva detallada de estas posibles intervenciones y su contribución para prevenir las manifestaciones clínicas de la lepra. Simultáneamente, se presenta una discusión del posible impacto de estas intervenciones en la reducción de la transmisión de este agente patógeno.

El tratamiento de las enfermedades infecciosas potencialmente transmisibles de persona a persona, se considera una estrategia biomédica para disminuir su morbilidad y su mortalidad. Asimismo, desde el punto de vista de salud pública, esta intervención beneficia a la población al reducir la fuente continua de nuevos casos potencialmente contagiosos. El mejor ejemplo del impacto de la implementación de esta estrategia, es el observado en el control de la transmisión del HIV al reducirse el riesgo de contagio mediante la disminución de la carga del ARN viral con el tratamiento antirretroviral.

Al aplicar este modelo para determinar su posible impacto en el control de la lepra, se sabe que el tratamiento de casos detectados en forma activa en las comunidades principalmente afectadas, demostró una importante reducción de la prevalencia de la infección; no obstante, su impacto en la incidencia no ha sido tan importante como se esperaba.

Como resultado de las limitaciones observadas en esta estrategia dentro de los esfuerzos globales para la eliminación y el control de la lepra de la OMS, se ha sugerido el uso de intervenciones preventivas alternativas, incluido el tratamiento preventivo de los contactos mediante vacunas, quimioprofilaxis o ambas, para reducir la incidencia de la lepra.

La justificación científica para implementar estas intervenciones radica en el hecho de que las personas consideradas como contactos de casos de lepra, aparentemente, tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad<sup>16,17</sup>. Las razones que pudieran explicar este riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad, incluyen factores genéticos y socioculturales<sup>2</sup>, además de ambientales por exposición a *M. leprae*<sup>1,13</sup>. Estos factores pueden incluir aspectos nutricionales, higiénicos, y de disponibilidad de agua potable y de drenaje<sup>1</sup>. De esta forma, se considera que la inmunoprofilaxis con vacuna BCG (bacilo de Calmette y Guérin) o con posibles futuras vacunas preventivas o terapéuticas, la quimioprofilaxis posterior a la exposición de los contactos (intradomiciliarios y vecinos) o la combinación de ambas acciones, son posibles estrategias complementarias para lograr controlar y, eventualmente, eliminar la lepra<sup>16,17</sup>.

## Inmunoprofilaxis

La prevención de la lepra y la detección de casos tempranos son fundamentales, sobre todo para prevenir o reducir el daño del sistema nervioso periférico, el cual puede resultar en secuelas a largo plazo. Además, el desarrollo de una vacuna preventiva contra la infección por *M. leprae* es, sin duda, una prioridad para el control de la transmisión de la lepra<sup>16-24</sup>. Sin embargo, no existe en la actualidad una disponible suficientemente efectiva contra la lepra (tabla 14.1).

La vacuna BCG, derivada de *M. bovis*, se ha empleado por muchas décadas, principalmente, para prevenir la tuberculosis diseminada con compromiso de las leptomeninges en menores de cinco años<sup>22</sup>. La vacuna BCG ha demostrado brindar cierto grado de protección cruzada contra otras infecciones micobacterianas<sup>20-24</sup>. Estas infecciones incluyen la lepra, la úlcera de Buruli causada por *M. ulcerans*, y las formas de escrófula ocasionadas por *M. avium-intacellulare* y *M. scrofulaceum*<sup>22</sup>.

**Tabla 14.1:** Inmunoprofilaxis contra la lepra

Vacuna	Evidencia de protección	Limitaciones o barreras
BCG (Bacille-Calmette-Guérin)	Efecto protector por inmunidad cruzada de 50 % aproximadamente <sup>20-21</sup> . Ofrece mayor protección en las formas lepromatosas de la enfermedad <sup>21</sup> .	La quimioprofilaxis con dosis única de rifampicina ha demostrado tener un mayor efecto protector en aquellos individuos quienes previamente recibieron vacunación con BCG ( <i>Bacille Calmette et Guérin</i> ) <sup>44-45</sup> .
BCG más <i>Mycobacterium leprae</i> inactivado (células completas)	Ensayos clínicos realizados en Venezuela, India y en Malawi no demostraron un mayor efecto protector de la vacuna combinada (BCG más <i>M. leprae inactivada</i> ) en comparación con BCG sola <sup>16</sup> .	No ofrece ventajas en comparación con la administración de BCG.
Dosis repetidas de BCG en contactos cercanos (domiciliarios)	Ensayos realizados en zonas hiperendémicas de lepra en el Amazonas brasileño no demostraron ofrecer protección adicional a la conferida con la dosis rutinaria de BCG durante la infancia <sup>16,24</sup> .	La estrategia de ofrecer dosis repetidas de BCG continúa siendo debatida.
rBCG ( <i>Bacille Calmette et Guérin</i> recombinante)	Mayor inmunogenicidad y memoria a largo plazo contra <i>M. tuberculosis</i> <sup>16</sup> .	El efecto protector contra <i>M. leprae</i> no se ha evaluado ni definido.
Vacuna de micobacterias cultivables <i>Mycobacterium w</i> ( <i>M. w</i> ) <sup>16**</sup>	Ensayos realizados en Uttar Pradesh, India con la vacuna <i>M. w</i> demostraron una eficacia de hasta 69 % de protección y con una duración de esta protección de hasta 7 a 8 años <sup>16</sup> .	No hay estudios en otras regiones endémicas con esta vacuna (únicamente en India).
Vacuna de subunidades (LepVax) <sup>26</sup>	Estudios recientes en armadillos demostraron reducción del daño de las células de Schwann, con una disminución del déficit de conducción de los nervios periféricos <sup>26</sup> .	La vacuna se encuentra en ensayos clínicos de fase I (seguridad).

\*\* Ha habido ensayos clínicos para desarrollar vacunas contra la lepra, utilizando la reacción cruzada con *M. indicus pranni*, *M. vaccae*, y *M. leprae* inactivada. Inmunoprofilaxis contra la lepra

La vacuna BCG administrada para disminuir el riesgo de lepra, ha demostrado proporcionar diferentes grados de protección en diferentes estudios<sup>20-26</sup>. Un metaanálisis de estos estudios arrojó una protección estimada del 50 %, sobre todo para prevenir las formas multibacilares de la enfermedad<sup>21</sup>. Sin embargo, es importante notar que dicha vacuna se administra dentro de los programas nacionales de vacunación en los países en los que se continúan identificando casos nuevos de lepra, lo cual confirma su limitada efectividad en la población. Por ejemplo, en Brasil, la cobertura de administración de la vacuna BCG al momento del nacimiento como parte del programa nacional de inmunizaciones, se inició en 1976, alcanzando una cobertura universal; sin embargo, la lepra continúa siendo una importante prioridad de salud pública en este país. Asimismo, se ha sugerido que la variación de la protección de la vacuna BCG para las diferentes formas clínicas de la lepra, puede obedecer al uso de vacunas BCG obtenidas con diferentes cepas en diferentes estudios.

En los ensayos clínicos de Venezuela, India y Malawi, se utilizaron vacunas BCG a las que se les agregó *M. leprae* inactivado, lo cual tampoco demostró ofrecer ventajas adicionales sobre la vacuna BCG convencional<sup>16</sup>. En forma análoga a lo que sucede con la tuberculosis, el efecto preventivo de la vacuna BCG contra la lepra ha demostrado ser mayor en niños que en adultos<sup>16,21</sup>. En algunos ensayos clínicos iniciales con BCG, se sugirió que la administración de dosis repetidas de la vacuna podría proporcionar un mayor grado de protección<sup>19</sup>). Sin embargo, en estudios recientes no se lograron demostrar beneficios adicionales con la revacunación con BCG en contactos intradomiciliares, en focos hiperendémicos de la región amazónica del Brasil<sup>25</sup>. Con base en estos hallazgos, no existe

ninguna recomendación oficial de la OMS de vacunar con dosis repetidas de BCG a los contactos cercanos a casos de lepra, es decir, dosis adicionales a la recibida al momento del nacimiento como parte de los esquemas nacionales de vacunación.

La vacuna BCG recombinante (rBCG) ha demostrado tener un mayor efecto inmunológico y brindar más protección a largo plazo, en el caso de la tuberculosis<sup>16</sup>. Sin embargo, el efecto protector de esta vacuna contra la lepra no ha sido evaluado en forma sistemática. Las vacunas terapéuticas usadas para disminuir la gravedad de la lepra, podrían reducir el daño al sistema nervioso periférico y, por lo tanto, podrían convertirse en una alternativa para prevenir la disfunción neurológica y las secuelas a largo plazo<sup>16</sup>.

En estudios recientes llevados cabo en armadillos con una vacuna de subunidades (LepVax), se confirmó una reducción del daño a las células de Schwann, que se manifiesta como un menor déficit en la conducción de los nervios periféricos<sup>26</sup>. Esta vacuna se encuentra en ensayos clínicos de fase I para determinar su seguridad en humanos y, posiblemente, se avanzará a las fases II y III para determinar su capacidad inmunológica y su eficacia. Aunque su efectividad en humanos está por determinarse, es posible administrarla en combinación con el tratamiento antimicrobiano. Esta estrategia terapéutica podría convertirse en el método de referencia para el manejo clínico de la lepra. Mientras se espera que estos esfuerzos recientes en el desarrollo de vacunas terapéuticas contra la lepra den frutos, resulta fundamental continuar la administración rutinaria de la BCG en recién nacidos, a cargo de los programas nacionales de vacunación, en países donde se continúen presentando nuevos casos de lepra.

## Quimioprofilaxis

El esquema de la quimioprofilaxis para prevenir la transmisión de la lepra es similar al empleado contra la reactivación de la tuberculosis latente por medio de la isoniacida o la rifampicina. Sin embargo, a diferencia de que lo sucede con la tuberculosis, para la cual existen pruebas sanguíneas que permiten detectar la infección latente al demostrarse la producción de interferón gamma ante la presencia de antígenos micobacterianos, hasta el momento, no existen pruebas de laboratorio lo suficientemente útiles para identificar los contactos de casos subclínicos de lepra (ver discusión en la siguiente sección de vigilancia de contactos).

Se han publicado varios estudios en los que se evalúa el efecto de los esquemas profilácticos con agentes antimicobacterianos para prevenir el desarrollo de las manifestaciones clínicas de las diversas formas de la lepra (multibacilar, paucibacilar o lesión única)<sup>23-45</sup>. Después de la exposición, los esquemas quimioprofilácticos con dapsona, acedapsona y rifampicina, o la combinación de rifampicina, ofloxacina y minociclina, han demostrado tener un efecto preventivo limitado en cuanto a la duración de la protección, además, en diferentes ensayos clínicos se han demostrado diversos grados de reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad clínica (tabla 14.2). En la mayoría de los estudios, el efecto protector ocurre principalmente cuando la quimioprofilaxis se administra a comunidades enteras. Asimismo, esta protección parece ser de duración limitada y, por lo tanto, a largo plazo, no impacta significativamente la reducción del riesgo subsecuente de una nueva exposición.

El esquema terapéutico con rifampicina como quimioprofilaxis para los contactos, ha sido el mejor estudiado en diversas circunstancias, incluyendo su administración a contactos intradomicilarios y a vecinos de casos de lepra multibacilar<sup>23,26,38-44</sup>. Se ha sugerido el uso de una dosis única de rifampicina después de la exposición, debido a la ventaja logística de no tener que repetir más dosis subsecuentemente (tabla 14.1).

A pesar de que el programa nacional para el control de la lepra en India ha comenzado a distribuir dosis únicas de rifampicina para contactos intradomicilarios y en vecinos de casos, no existe evidencia científica suficiente para recomendar su implementación. De la misma forma, la administración de un mayor número de dosis de rifampicina, probablemente, ofrece un mayor grado de protección. En Indonesia, la administración de dos dosis de rifampicina demostró una eficacia mayor que la dosis única; sin embargo, existen aspectos logísticos que deben considerarse para la utilización de más de una dosis de quimioprofilaxis.

En el ensayo controlado denominado COLEP, realizado en Bangladesh y publicado en el 2008, se demostró una efectividad cercana al 60 % en reducir la aparición de manifestaciones clínicas de la enfermedad, particularmente, en aquellos que previamente habían recibido la vacuna BCG dentro del programa nacional de vacunación<sup>43-44</sup>.

**Tabla 14.2:** Esquemas de quimioprofilaxis posteriores a la exposición, en los contactos de casos de lepra

Esquema de quimioprofilaxis	Evidencia de protección	Limitaciones o barreras
Dapsona-acedapsona <sup>27,29-36</sup>	Evidencia de reducción de 40 y de 51 % del riesgo de desarrollar lepra en estudios en Uganda en escuelas primarias, en estudios en India con dapsona administrada semanalmente a poblaciones completas en aldeas en zonas endémicas y en reportes en India en niños considerados como contactos de casos lepromatosos y no lepromatosos <sup>27,29-36</sup> .	Muchos de los ensayos no fueron controlados. Requiere de la administración de múltiples dosis. El efecto protector ocurre principalmente cuando la quimioprofilaxis se administra a comunidades enteras. La efectividad de esta intervención disminuye con el tiempo.
Rifampicina-ofloxacina-minociclina (ROM) <sup>20,32-33,37</sup>	Estudios en adultos de Micronesia demostraron un efecto protector similar al de la dosis única de rifampicina**.	Produce importantes efectos secundarios, incluyendo náuseas, vómitos y mareos. La efectividad de esta intervención disminuye con el tiempo.
Rifampicina <sup>38-45</sup>	Un ensayo no controlado con dosis única de rifampicina en las islas Marquesas demostró una eficacia del 70 % en reducir el riesgo de lepra <sup>38-42</sup> . En un ensayo controlado en Indonesia con dos dosis separadas por 3,5 meses se demostró una tendencia a la reducción de la incidencia acumulativa de lepra a los tres años, cuando se administró a comunidades enteras, pero tuvo un impacto mucho menor cuando se administró en comunidades en donde solo se utilizó en contactos intradomicilarios y a vecinos <sup>38-42</sup> . En el estudio COLEP en Bangladesh, se demostró una reducción cercana al 60 % con la dosis única de rifampicina en contactos de lepra*** <sup>44,45</sup> .	La efectividad de esta intervención a 10 años de seguimiento fue únicamente de 35 a 40 %. El impacto del estudio fue limitado debido a cuestiones de su diseño y al tamaño de la muestra. El efecto protector demostró ser limitado a los primeros dos años de la intervención. El impacto en la reducción ocurre en contactos de casos paucibacilares y aquellos con lesión única, lo cual indica que el beneficio es únicamente en aquellos con carga bacilar baja. Únicamente se redujo el riesgo de desarrollar lepra en vecinos de contactos y, en menor grado, en contactos intradomicilarios. Hubo mayor impacto en aquellos individuos que previamente recibieron la vacuna BCG.

\*\* En algunos de estos estudios, se observó una reducción en la titulación de anticuerpos anti-PGL-1, lo cual sugiere una posible reducción en el riesgo de expresión clínica de la lepra utilizando este marcador serológico.

\*\*\* Se considera el ensayo clínico más importante en el que se ha evaluado la administración posterior a la exposición de rifampicina en dosis única.

Sin embargo, es importante notar las siguientes limitaciones de este estudio:

- el efecto de protección únicamente ocurrió durante los primeros dos años después de la administración de rifampicina;
- el efecto protector se observó únicamente en los casos de lepra paucibacilar y en los de lesión única, y no en los casos multibacilares; y
- el efecto protector fue notado en vecinos de casos y no en contactos inmediatos intradomicilarios.

Estos resultados sugieren que la rifampicina como prevención después de la exposición en contactos de casos de lepra, ofrece protección en individuos con carga micobacteriana baja y, por lo tanto, permite una reducción de las formas paucibacilares y de aquellas con lesión única. Estas observaciones se correlacionan con las hechas en el modelo experimental en ratones, en el cual se requirieron múltiples dosis de rifampicina para disminuir significativamente los niveles de mRNA de *M. leprae* <sup>46</sup>.

En estos momentos, la dosis única de rifampicina después de la exposición ofrece la mejor alternativa para reducir el riesgo de casos nuevos de lepra. Sin embargo, es importante considerar que la quimioprofilaxis para prevenir casos clínicos de lepra después de la exposición, tiene riesgos y beneficios. Uno de ellos radica en el hecho de que algunos pacientes pueden rechazar esta intervención para evitar el estigma de la lepra. En el estudio COLEP, aproximadamente, 25 % de los contactos de casos de lepra rechazaron recibir la dosis única de rifampicina <sup>44</sup>. Asimismo, aunque no se ha demostrado una inducción importante de resistencia a los antimicrobianos de *M. tuberculosis* con la dosis única de rifampicina como profilaxis después de la

exposición <sup>47</sup>, es posible que esta intervención genere dicha resistencia en *M. leprae* <sup>48</sup>.

### Vigilancia y seguimiento de los contactos

La búsqueda activa de los casos de lepra en las poblaciones de zonas endémicas, se considera una acción fundamental en el diagnóstico y en el manejo de los casos clínicos. Una vez completado el tratamiento antimicobacteriano, los casos de lepra deben tener seguimiento por un periodo de 5 a 10 años o, inclusive en la mayoría de los casos, por un periodo aún más prolongado, para determinar posibles signos de recaída de la infección.

Hasta el momento, existe evidencia de que la tasa de recaída es baja en aquellos individuos que completan el tratamiento multimedicamentoso de acuerdo con las guías internacionales. No obstante, es importante considerar que hay casos de lepra, principalmente los multibacilares, en los cuales se deben considerar tratamientos antimicrobianos prolongados por la elevación persistente de los índices bacilares, con un riesgo aumentado de reacciones leprosas y de neuritis. Algunos individuos permanecen con secuelas neurológicas graves que, eventualmente, resultan en deformidades, pérdida de dedos o de miembros, o ceguera por daño ocular por uveítis o por úlceras corneales secundarias a lagofthalmía.

Concomitantemente, debido a que el número de casos nuevos de lepra continuará siendo importante en los siguientes años <sup>7</sup>, la identificación de contactos a largo plazo resulta ser una estrategia de prevención de gran importancia <sup>49</sup>. Hay indicios de que los contactos domiciliarios o los sociales (escuela, lugar de trabajo, actividades religiosas, etc.) y los vecinos, tienen un mayor riesgo de desarrollar

lepra. Actualmente, existen diferentes propuestas para el seguimiento y la vigilancia de los contactos de casos de lepra.

La búsqueda activa de casos en menores de 15 años en las escuelas, además de la identificación de contactos intradomicilarios y de vecinos mediante sistemas geográficos de información con análisis espacial, ofrece una ventana de oportunidad para disminuir significativamente la transmisión de la lepra en las zonas endémicas. Debido al periodo de incubación de la lepra, la identificación de casos en niños en edad escolar se considera un indicador sólido de la persistencia de la transmisión de la enfermedad en la comunidad <sup>8,10</sup>. Las encuestas llevadas a cabo por profesionales de la salud entrenados en reconocer manifestaciones clínicas de la lepra, en escuelas primarias de zonas endémicas, han demostrado ser básicas en la identificación temprana de casos y en la identificación activa de contactos mediante sistemas geográficos de información <sup>50</sup>.

La mayoría de las personas consideradas como contactos de casos y como infectadas con *M. leprae*, no desarrollan la enfermedad clínica. Es por ello que la identificación de los factores que favorecen la evolución clínica de la enfermedad, contribuiría a prevenir casos nuevos y, al hacerlo, se reduciría la transmisión de la infección.

Los marcadores serológicos de infección subclínica se han evaluado en la identificación de los contactos de lepra y, también, en su potencial para predecir el desarrollo de la enfermedad clínica. El marcador serológico anti-PGL-I (*anti-phenolic glycolipid-I*) ha demostrado ser insuficiente para guiar la implementación de la quimioprofilaxis con rifampicina <sup>28</sup>. Una de las razones principales es la baja sensibilidad de este marcador serológico

(aproximadamente, del 50 %), la cual permite identificar únicamente menos de la mitad de los individuos infectados con posible riesgo de progresar a la enfermedad clínica. Sin embargo, en otros estudios, los títulos de anticuerpos anti-PGL-1 han demostrado una buena correlación con los índices bacilares y, también, han demostrado ser útiles para el seguimiento de los contactos domiciliarios y de los sociales, en encuestas en comunidades o en escuelas primarias <sup>8,11,12,19,49</sup>. Asimismo, existen otros marcadores inmunológicos, como son los anticuerpos contra LID-1 (*Leprosy IDRI Diagnostic-1*) (fusión de M10405 and M12331), contra NDO (*Natural Disaccharide Octyl*), o contra su combinación, NDO-LID <sup>19</sup>. Su detección ha demostrado ser útil en el diagnóstico y en la clasificación de los casos de lepra, particularmente, en aquellos con la forma multibacilar <sup>2,19,49</sup>.

Aunque se requieren más estudios sobre el uso de estos marcadores serológicos (anti-PGL-I, LID-1 y NDO-LID) para guiar la quimioprofilaxis con dosis única de rifampicina <sup>19</sup>, se puede concluir que pueden contribuir en cierta medida a la vigilancia y el seguimiento de los contactos.

En conclusión, el pilar del manejo de la lepra es el diagnóstico temprano con la pronta administración del tratamiento con múltiples antimicrobianos. Sin embargo, esta intervención no ha demostrado ser suficiente para alcanzar la eliminación de la transmisión de la lepra. Como resultado, la vigilancia y el seguimiento de los contactos de casos ofrecen la oportunidad de prevenir la aparición de enfermedad clínica y, por lo tanto, de contribuir a reducir la transmisión de la infección.

La vacunación rutinaria con BCG al momento del nacimiento, continúa siendo una importante intervención de salud pública para prevenir las formas graves de la tuberculosis durante la infancia, pero es importante también para disminuir, en cierto grado, el riesgo de infección por *M. leprae*.

La quimioprofilaxis posterior a la exposición con la dosis única de rifampicina en contactos intradomiciliarios o sociales, surge como una intervención atractiva; sin embargo, hasta el momento, no existe 'evidencia' clínica suficiente para recomendar su uso rutinario en las zonas endémicas. Mientras se continúe diagnosticando un elevado número de casos nuevos en las zonas endémicas, la quimioprofilaxis en los contactos ofrece una protección limitada, aunque es insuficiente para reducir el riesgo de exposición subsecuente, particularmente en zonas de alta transmisión.

El riesgo de que *M. leprae* desarrolle resistencia a los antimicrobianos inducida por la dosis única de rifampicina después de la exposición, podría tener consecuencias devastadoras para el manejo de los casos y para lograr la eliminación de la transmisión de la infección. Es por ello que resulta importante invertir en futuros ensayos clínicos para continuar determinando la utilidad de futuras intervenciones de quimioprofilaxis, inmunoterapias o ambas.

## Referencias

1. Franco-Paredes C, Rodríguez-Morales AJ. Unsolved matters in leprosy: A descriptive review and call for further research. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15:33.
2. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microb Rev.* 2015;28:80-94.
3. Han XY, Jessurum J. Severe leprosy reactions due to *Mycobacterium lepromatosis*. *Am J Med Sci.* 2013;345:65-9.
4. Han XY, Sizer KC, Velarde-Félix JS, Frías-Castro LO, Vargas-Ocampo F. The leprosy agents *Mycobacterium lepromatosis* and *Mycobacterium leprae* in México. *Int J Dermatol.* 2012;51:952-9.
5. Scollard DM, Truman RW, Ebenezer GJ. Mechanisms of nerve injury in leprosy. *Clin Dermatol.* 2015;33:46-54.
6. Silva BJ, Barbosa MG, Andrade PR, Ferreira H, Nery JA, Côte-Real S, *et al.* Autophagy is an innate mechanism associated with leprosy polarization. *PLoS Pathog.* 2017;13:e1006103.
7. Smith WC, van Brakel W, Gillis T, Saunderson P, Richardus JH. The missing millions: A threat to the elimination of leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003658.
8. Barrero JG, Cipriani Frade MA, Filho FB, Batista da Silva M, Spencer JS, Salgado CG. Leprosy in children. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19:23.
9. WHO Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy-free world. New Delhi (India): Regional Office for South-East Asia, World Health Organization; 2016.
10. Barreto JG, Guimarães LS, Frade MAC, Rosa PS, Salgado CG. High rates of undiagnosed leprosy and subclinical infection amongst schoolchildren in the Amazon region. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107:60-7.
11. Bratschi MW, Steinmann P, Wickenden A, Gillis TP. Current knowledge on *Mycobacterium leprae* transmission: A systematic literature review. *Lepr Rev.* 2015;86:142-55.
12. Mensah-Awere D, Bratschi MW, Steinmann P, Fairley JK, Gillis TP. Developing strategies to block the transmission of leprosy. *Lepr Rev.* 2015;86:156-64.
13. Turankar RP, Lavania M, Singh M, Siva Sai KSR, Jadhav RS. Dynamics of *Mycobacterium leprae* transmission in environmental context: Deciphering the role of environment as potential reservoir. *Infect Gen Evol.* 2012;12:121-6.
14. Balamayooran G, Pena M, Sharma R, Truman RW. The armadillo as an animal model and reservoir host for *Mycobacterium leprae*. *Clin Dermatol.* 2015;33:108-15.
15. Smith CS, Aerts A, Saunderson P, Kawuma J, Kita E, Virmond M. Multidrug therapy for leprosy: A game changer on the path to elimination. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:e293-7.

16. Duthie MS, Balagon MF. Combination chemoprophylaxis in reducing the incidence of leprosy. *Risk Manag Health Policy*. 2016;9:43-53.
17. Richardus JH. Chemoprophylaxis: Sufficient evidence for starting implementation pilots. *Lepr Rev*. 2015;86:128-9.
18. Cunha SS, Bierrenbach AL, Barreto VH. Chemoprophylaxis to control leprosy and the perspective of its implementation in Brazil: A primer for non-epidemiologists. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2015;57:481-7.
19. Steinmann P, Reed SG, Mirza F, Hollingsworth TD, Richardus JH. Innovative tools and approaches to end the transmission of *Mycobacterium leprae*. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:298-305.
20. Zodpey SP. Protective effect of bacillus Calmette Guérin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: A meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73:86-93.
21. Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW (2006). The role of BCG in prevention of leprosy: A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:162-70.
22. Franco-Paredes C, Rouphael N, Del Río C, Santos-Preciado JI. Vaccination strategies to prevent tuberculosis in the New Millennium: From BCG to new vaccine candidates. *Int J Infect Dis*. 2006;10:93-102.
23. Richardus JH, Oskam L. Protecting people against leprosy: Chemoprophylaxis and immunoprophylaxis. *Clin Dermatol*. 2015;33:19-25.
24. Merle CS, Cunha SS, Rodrigues LC. BCG vaccination and leprosy protection: Review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9:209-22.
25. Cunha SS, Alexander N, Barreto ML, Pereira ES, Dourado I, Maroja MF, *et al*. BCG revaccination does not protect against leprosy in the Brazilian Amazon: A cluster randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e167.
26. Duthie MS, Pena MT, Ebenezer GJ, Gillis TP, Sharma R, Cunningham K, *et al*. LepVax, a defined subunit vaccine that provides effective pre-exposure and post-exposure prophylaxis for *M. leprae* infection. *NPJ Vaccines*. 2018;3:12. doi: 10.0138/s41541-018-0050-z
27. Benevides Ferreira SM, Yonekura T, Ignotti E, Bertacchini de Oliveira L, Takahashi J, Baldini Soares C. Effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in preventing leprosy in patient contacts: A systematic review of quantitative and qualitative evidence. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2017;15:2555-84.
28. Penna MLF, Penna GO, Iglesias PC, Natal S, Rodriguez LC. 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:e0004703.
29. Otsyula Y, Ibworo C, Chum HJ. Four years' experience with dapsone as prophylaxis against leprosy. *Lepr Rev*. 1971;42:98-100.
30. Wardekar RV. DDS prophylaxis against leprosy. *Lepr India*. 1967;39:155-9.
31. Noordeen SK. Chemoprophylaxis in leprosy. *Lepr India*. 1969;41:247-54.
32. Noordeen SK, Neelan PN. Chemoprophylaxis among contacts of non-lepromatous leprosy. *Lepr India*. 1976;48:635-42.
33. Noordeen SK. Long term effects of chemoprophylaxis among contacts of lepromatous cases. Results of 8 ½ years follow-up. *Lepr India*. 1976;49:504-9.
34. Noordeen SK, Neelan PN. Extended studies on chemoprophylaxis against leprosy. *Indian J Med Res*. 1978;6:515-27.
35. Neelan PN, Noordeen SK, Sivaprasad N. Chemoprophylaxis against leprosy with acedapsone. *Indian J Med Res*. 1983;78:307-13.
36. Neelan PN, Sirumban P, Sivaprasad N. Limited duration acedapsone prophylaxis in leprosy. *Indian J Lepr*. 1986;58:251-6.
37. Reveiz L, Buendía JA, Téllez D. Chemoprophylaxis in contacts of patients with leprosy: Systematic review and meta-analysis. *Pan Am J Public Health*. 2009;26:341-9.
38. Nguyen LN, Carte JL, Grosset JH. Chemoprophylaxis of leprosy with a single dose of 25 mg per kg rifampin in the southern Marquesas: Results after four years. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1992;60:416-20.
39. Bakker MI, Hatta M, Kwemang A, van Benthem BH, van Beers SM, Klatser PR, *et al*. Prevention of leprosy using rifampicin as chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:443-8.
40. Tin K. Populationscreeningandchemoprophylaxis for household contacts of leprosy patients in the Republic of the Marshall Islands. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1999;67(Suppl.4):S26-9.
41. Daulako ED. Population screening and mass chemoprophylaxis in Kiribati. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1999;67(Suppl.):S23-5.
42. Diletto C, Blanc L, Levy L. Leprosy chemoprophylaxis in Micronesia. *Lepr Rev*. 2000;71(Suppl.):S33-5.
43. Moet FJ, Pahan D, Oskam L, Richardus JH. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: Cluster randomized controlled trial. *BMJ*. 2008;336:761-4.
44. Schurig RP, Richardus JH, Pahan D. Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. *Vaccine*. 2009;27:7125-8.
45. Tiwari A, Mieras L, Dhakal K, Arif M, Dandel S, Richardus JH, LPEP Study Group. Introducing leprosy post-exposure prophylaxis into the health systems of India, Nepal and Indonesia: A case study. *BMC Health Serv Res*. 2017;17:684.

46. Davis GL, Ray NA, Lahiri R, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Williams DL, *et al.* Molecular assays for determining *Mycobacterium leprae* viability in tissues of experimentally infected mice. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2404.
47. Mieras L, Anthony R, van Brakel W, Bratschi MW, van den Broek J, Cambau E, *et al.* Negligible risk of inducing resistance in *Mycobacterium tuberculosis* with single-dose rifampicin as post-exposure prophylaxis for leprosy. *Infect Dis Poverty.* 2016;5:46.
48. Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole ST, Kai M, Suffys P, *et al.* Antimicrobial resistance in leprosy: Results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009-2015. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:1305-10. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.022.
49. Romero-Montoya M, Beltrán-Alzate JC, Cardona-Castro N. Evaluation and monitoring of *Mycobacterium leprae* transmission in household contacts of patients with Hansen's disease in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005325.
50. Barreto JG, Bisanzio D, Frade MA, Moraes TM, Gobbo AR, de Souza Guimarães L, *et al.* Spatial epidemiology and serologic cohorts increase the early detection of leprosy. *BMC Infect Dis.* 2015;15:527.



**La lepra: una  
enfermedad zoonótica**

---

---

*Nora Cardona-Castro*

**15**

---

---

## Modelos animales de infección

Actualmente, la lepra no se considera una enfermedad exclusiva del humano; existe bastante evidencia de que la lepra es adquirida de forma natural y experimental en algunas especies animales <sup>1-3</sup>. *Mycobacterium leprae*, además de ser el agente causal de la lepra en humanos, también la causa en armadillos de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*), ardillas rojas y primates <sup>1-4</sup>.

Los estudios de susceptibilidad a la lepra y de reacción inmunológica a *M. leprae* se realizan comúnmente en humanos; sin embargo, existen modelos animales que permiten investigar aspectos microbiológicos, de inmunogenética y patogénesis de la lepra <sup>4</sup>.

### Modelo en ratón

Desde los años 1940 existen reportes de modelos animales de lepra obtenidos en el cojinete plantar de ratón; en los años sesenta, se publicaron protocolos de infección y reportes de este modelo animal <sup>5-7</sup>. Pattyn observó que el modelo de infección obtenido con un mismo aislamiento de *M. leprae* variaba según la cepa del ratón inoculado, es decir, el comportamiento de la micobacteria dependía de la cepa murina infectada <sup>8</sup>. Ahora, existen cepas de ratón genéticamente modificadas que permiten realizar evaluaciones particulares en el modelo, como son los ratones *knock-out* para genes específicos que afectan la susceptibilidad ante la infección por *M. leprae* y otras micobacterias <sup>4</sup>. Estos experimentos han permitido conocer genes asociados con la vulnerabilidad, como el gen autosómico recesivo *Bcg/Nramp1/Slc11a1* que es el responsable de la susceptibilidad a la infección por *M. bovis* (BCG), *M. lepraemurium* y otras micobacterias no tuberculosas <sup>9,10</sup>.

El primer modelo murino de lepra estandarizado por Shepard fue en un ratón inmunocompetente, él escogió el cojinete plantar con base en el conocimiento de que *M. leprae* se desarrolla mejor a una temperatura más baja que la corporal <sup>7</sup>. La primera vez que se pudo cultivar esta bacteria, se hizo en este modelo animal <sup>6,7</sup>.

En la actualidad, los ratones modificados genéticamente están diseñados con mutaciones específicas que permiten evaluar diferentes vías de la respuesta inmunológica. Los ratones atímicos desnudos nu/nu son ejemplo de ratones modificados genéticamente para reproducir lepra lepromatosa y lepra *borderline*, lo que permite estudiar la patogénesis y la reacción inmunológica de estos estadios clínicos <sup>11</sup>. Las cepas de ratones con deficiencias en el eje IL-12/IL-23/IFN $\gamma$  <sup>12</sup>, ratones *knock-out* para interferón gamma (IFN $\gamma$ ) <sup>13,14</sup>, y factor de necrosis tumoral (FNT), entre otros <sup>15-20</sup>, han hecho posible los estudios sobre la susceptibilidad específica del modelo animal, dirigidos a determinadas fallas de la reacción inmunológica.

Algunas de estas mutaciones inducidas en ratones, se han extrapolado a lo encontrado en poblaciones humanas endémicas de lepra. Es el caso de la asociación encontrada con el polimorfismo de nucleótido único (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) en el gen *TNF*, *TNF-308A*, el cual confiere protección contra la lepra en la población brasileña <sup>21</sup>; y, también, los polimorfismos -1082A-819C-592C/-1082A-819C-592C- del gen *IL10*, reportados como marcadores de susceptibilidad o de resistencia en diferentes grupos étnicos, entre ellos, una muestra de la población colombiana <sup>22,23</sup>.

En ratones *knock-out*, para los genes PARK2 (gen de la enfermedad de Parkinson) y PACRG (*Parkinson coregulated gene*), que hacen parte del sistema de 'ubicuitinación' (sic), se han asociado con susceptibilidad a la lepra <sup>24</sup>. En la [tabla 15.1](#) se recopilan varios modelos animales desarrollados para la lepra.

### Modelo del armadillo de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*)

Actualmente, los armadillos de nueve bandas se consideran como el mejor modelo para la infección por *M. leprae*. La susceptibilidad a la infección, el compromiso nervioso que desarrolla y la replicación de la bacteria en grandes cantidades son razones por las cuales este armadillo se considera, hoy día, el mejor modelo animal para la infección por *M. leprae* <sup>25-29</sup>.

A diferencia de los ratones, que son inoculados en el cojinete plantar, los armadillos se inoculan por vía intravenosa con *M. leprae* a concentraciones de  $1 \times 10^9$ , obtenidas de modelo murino <sup>30</sup>; sin embargo, al igual que en los humanos, la presentación clínica puede ser diversa en algunos armadillos <sup>31,32</sup>. Alrededor del 50 % de los armadillos inoculados con *M. leprae* desarrollan lepra diseminada, la cual permite obtener un buen crecimiento de la bacteria para uso diagnóstico y experimental <sup>33,34</sup>. Los signos de enfermedad diseminada se inician 6 a 12 meses después de la infección de los armadillos que son vulnerables al bacilo, y la máxima diseminación se presenta de los 18 a los 24 meses <sup>35</sup>. Las lesiones por *M. leprae* en los tejidos del armadillo son similares a las que se producen en los humanos ([tabla 15.1](#)) <sup>31,32,36</sup>.

Los armadillos se caracterizan por ser inmunológicamente competentes, lo que les permite vivir en cuevas y en madrigueras excavadas en la tierra, ambientes naturales poblados de bacterias, hongos y parásitos <sup>37</sup>; sin embargo, desarrollan lepra y el espectro clínico que presenta cada animal, puede clasificarse según la escala de Ridley y Jopling <sup>31,32,38</sup>.

**Tabla 15.1:** Modelos animales de lepra

Author	Modelo animal	Año de descripción	Referencias
Reisner	Cojinete plantar de ratón inmunocompetente	1943	5
Shepard	Cojinete plantar de ratón inmunocompetente	1960, 1962	6,7
Pattyn	Cojinete plantar de ratón inmunocompetente	1965	8
Storrs, <i>et al.</i>	Cojinete plantar de ratón inmunocompetente	1974	1
Walsh, <i>et al.</i>	Cojinete plantar de ratón inmunocompetente	1975	2
Kichheimer y Sánchez	Armadillos de nueve bandas	1981	34
Job, <i>et al.</i>	Armadillos de nueve bandas	1982, 1985, 1991	25, 31, 32, 36
Truman, <i>et al.</i>	Armadillos de nueve bandas	1993, 2001	27, 30
Flynn, <i>et al.</i>	Cojinete plantar de ratón <i>knock-out</i> para FNT- $\alpha$	1995	17
Scollard, <i>et al.</i>	Armadillos de nueve bandas	1996, 1999	28, 29
Bean, <i>et al.</i>	Cojinete plantar de ratón <i>knock-out</i> para INF- $\gamma$	1999	18
Kaneko, <i>et al.</i>	Cojinete plantar de ratón <i>knock-out</i> para FNT- $\alpha$	1999	19
Voltenek, <i>et al.</i>	Cojinete plantar de ratón <i>knock-out</i> para FNT- $\alpha$	2010	20
Sharma, <i>et al.</i>	Armadillo de nueve bandas	2013	37

Las manifestaciones clínicas de la infección por *M. leprae* en armadillos, son similares a las que se desarrollan en los humanos; el compromiso nervioso los hace un modelo animal más adecuado para estudiar las interacciones entre el huésped y el bacilo y para dilucidar los mecanismos del daño nervioso producido por la bacteria y la reacción inmunológica <sup>37</sup>.

La secuenciación del genoma del armadillo se completó recientemente, lo cual posibilita la experimentación específica y el desarrollo de reactivos originados en este modelo animal; además, permite su uso para estudiar nuevos tratamientos antibióticos, métodos de diagnóstico y otras enfermedades neurodegenerativas <sup>37</sup>.

## Reservorios para la lepra

La transmisión de *M. leprae* entre humanos se ha aceptado como la fuente de infección más frecuente; sin embargo, en los últimos años se han reportado casos de lepra de origen zoonótico. Una de las pruebas mejor documentadas de la existencia de casos zoonóticos proviene del sur de los Estados Unidos, después de la exposición de pacientes a armadillos de nueve bandas (*D. novemcinctus*)<sup>39-41</sup>. En la [figura 15.1](#) se muestra un armadillo silvestre originario de la región andina de Antioquia, en el cual no se observaron lesiones lepróticas.



**Figura 15.1:** Armadillo de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*)

*Mycobacterium leprae* se consideró el único agente causante de lepra hasta el 2008, cuando una nueva especie, *M. lepromatosis*, se identificó en pacientes con lepra lepromatosa difusa<sup>42</sup>. Estos casos se presentaron, principalmente, en México y en la región del Caribe<sup>43</sup>.

La comparación de las secuencias del genoma de *M. lepromatosis* y de *M. leprae* reveló que, a pesar de estar separados por millones de años, los dos genomas son notablemente similares en su tamaño, organización y contenido genético, pero muestran solo el 88 % de identidad de secuencia<sup>3</sup>.

Honap, *et al.*, secuenciaron el genoma de *M. leprae* aislado de tres primates infectados de forma natural; sus resultados sugieren que el bacilo puede ser transmitido de los humanos a los primates y entre los mismos primates, los cuales sirven de reservorios silvestres. Sin embargo, examinaron también lémures (*Lemur catta*) de una reserva en Madagascar y chimpancés de un parque nacional de Uganda y no encontraron infección por *M. leprae* en ellos<sup>3</sup>.

Se tiene evidencia adicional de la existencia de reservorios mamíferos, con el estudio de un brote de lepra de 70 cadáveres de ardillas rojas de Gran Bretaña (con signos de enfermedad o sin ellos), 40 cadáveres de Irlanda (donde no hay avistamientos de ardillas con lepra), y en 4 cadáveres de ardillas grises de Escocia. De estos animales estudiados, se encontraron ardillas con lepra en la isla de Wight y en la isla Brownsea del sur de Inglaterra; además, se observó que ha aumentado el número de ardillas rojas (*Sciurus vulgaris*) con lepra en Escocia<sup>44</sup>.

La ardilla roja eurasiática *Sciurus vulgaris* es una especie generalizada de la región paleártica, encontrada desde Irlanda, en el oeste, hasta la península de Kamchatka, en el este<sup>44</sup>. En el Reino Unido, la población de *S. vulgaris* es de 140.000 animales, aproximadamente, y está gravemente amenazada por la pérdida de su hábitat, la infección por el poxvirus de la ardilla y la competencia con más de 2,5 millones de ardillas grises (*Sciurus carolinensis*) introducidas desde Norteamérica<sup>45,46</sup>. Debido a ser una especie en peligro de extinción, las ardillas rojas ahora están protegidas<sup>3</sup>. En Escocia, se detectó recientemente infección por micobacterias

en las ardillas rojas, con lesiones e histopatología características de la lepra lepromatosa difusa, causada por *M. lepromatosis*<sup>44</sup>.

El contacto (caza, limpieza e ingestión de carne) con el armadillo está asociado con el desarrollo de la lepra<sup>47,48</sup>. Varias especies de armadillos tienen su hábitat en Suramérica, y el contacto con humanos y su consumo como alimento son frecuentes. En México, Brasil, Argentina y Colombia se han encontrado armadillos infectados con *M. leprae*<sup>48,50-53</sup>, sin embargo, no se ha comprobado por genotipificación que las mismas cepas de *M. leprae* estén presentes en los humanos y en el armadillo, tales datos solo se han corroborado en Estados Unidos<sup>40</sup>.

En Suramérica, la epidemiología y la ecología relacionada con la enfermedad son diferentes a las encontradas en Estados Unidos; inclusive, la incidencia y la prevalencia de la lepra varían entre los países suramericanos. Es sabido que Brasil es el país que, después de la India, aporta el mayor número de casos nuevos al año; en el 2015, se reportaron 27.800 casos<sup>52</sup>. En Brasil, Colombia, Ecuador y Venezuela, países donde habita el armadillo de nueve bandas, las características epidemiológicas y los programas para el control de la lepra son diferentes, a pesar de ser vecinos geográficos. En Colombia, los armadillos son comunes en las regiones Andina y Atlántica, las cuales albergan a seis de las 21 especies conocidas; además, son cazados para obtener alimento, y los tejidos como la grasa y la sangre frescas, se usan para curar enfermedades<sup>54</sup>. En Colombia, se reportaron armadillos infectados con *M. leprae* en la región Andina del departamento de Antioquia. Esta infección se comprobó con Nested-PCR, mediante

amplificación de segmentos repetidos (RLEP1-RLEP2 y RLEP3-RLEP4) de ADN específico<sup>51</sup>. En la [figura 15.2](#) se presenta el mapa de Colombia y Antioquia, ilustrando el sitio donde se encontraron los armadillos positivos para *M. leprae*<sup>51</sup>.

En Colombia y en Suramérica se desconoce el papel que juega el armadillo en la transmisión de la lepra. Colombia alcanzó la meta de eliminación desde el año 1999, es decir, una prevalencia menor de 1 por 10.000 habitantes; sin embargo, la disminución de la incidencia es lenta, con más de 400 nuevos casos informados por año, lo que indica que hay transmisión activa que incluye la presentación de la enfermedad en niños y adolescentes<sup>55</sup>.

También se desconoce si en Colombia y en Suramérica, las cepas aisladas en armadillos son las mismas que afectan a la población, lo que requiere investigaciones futuras para evaluar la contribución del armadillo en una red compleja de transmisión, como lo es la de la lepra. La [figura 15.3](#) ilustra una prueba de PCR anidada en la cual se señalan los armadillos positivos para ADN de *M. leprae*.

Canadá no es un país endémico de lepra y el armadillo no hace parte de la fauna local, sin embargo, existe un reporte de caso de un paciente sin antecedentes de contacto epidemiológico ni viajes a países endémicos. El paciente reportado había viajado a Florida (Estados Unidos) y se logró identificar el genotipo del aislamiento de *M. leprae* que infectó al paciente, el cual se asoció con el genotipo reconocido en armadillos 3I-2-v1. De este caso sale la recomendación a quienes viajen al sur de los Estados Unidos, que no tengan contacto con armadillos<sup>56</sup>.

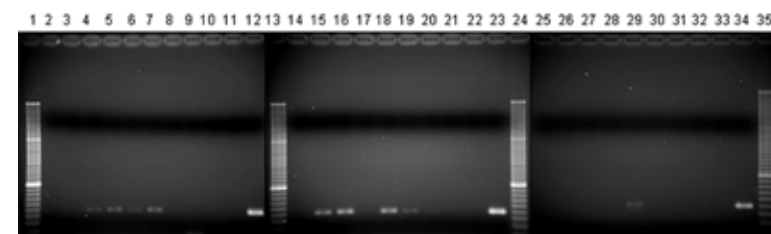
Existen reportes de casos de lepra que relacionan la enfermedad con el contacto con armadillos en pacientes originarios de Estados Unidos<sup>57,58</sup>. También, se han reportado casos en los cuales no se reconoce el contacto con armadillo y se evidencia que la migración de población proveniente de países endémicos puede ser la fuente de la infección en estos pacientes<sup>59</sup>.



**Figura 15.2:** Región colombiana donde se detectaron armadillos infectados con *Mycobacterium leprae*

En Texas y Luisiana, también se encontraron armadillos de nueve bandas infectados naturalmente e implicados en la transmisión zoonótica de lepra. Truman, *et al.*, comprobaron la transmisión zoonótica de la infección, estudiando 645 armadillos de ocho regiones del sureste de los Estados Unidos, en las cuales no se conocía la existencia de lepra enzoótica. Encontraron 106 (16,4 %) armadillos con evidencia de infección por *M. leprae* mediante la detección de anticuerpos y pruebas de PCR para ADN específico. Con la genotipificación de aislamientos de *M. leprae* de 35 armadillos, se identificó la variable 3I-2-vI y, en siete, se identificó el genotipo 3I-2-vI5. Además, en la genotipificación de aislamientos de 52 pacientes de la misma región, encontraron que el 42,3 % (22/52) de ellos estaban infectados con alguna de las dos cepas identificadas en armadillos. En este estudio, en particular, se comprobó el origen zoonótico de la infección por *M. leprae*<sup>40</sup>.

El conocimiento que hasta ahora se tiene de la lepra como enfermedad zoonótica en ciertas regiones del mundo, así como la inferencia de que la transmisión zoonótica se puede presentar en regiones aún no exploradas, como Colombia, motivan a estudiar animales portadores de *M. leprae* y *M. lepromatosis* ya identificados, y otros mamíferos que tienen su hábitat en regiones endémicas de lepra. Este nuevo conocimiento puede contribuir al control de la transmisión de la lepra, la cual requiere más investigación para apoyar las medidas de salud pública en los programas de control de esta enfermedad.



**Figura 15.3:** Las muestras 3, 4, 5, 6, 10, 11, 13, 14 y 20 fueron positivas para ADN de *Mycobacterium leprae*. Líneas 12, 23 y 34: controles positivos; líneas 11, 22 y 33: controles negativos

## Referencias

1. Storrs EE, Walsh GP, Burchfield HP, Binford CH. Leprosy in the armadillo: New model for biomedical research. *Science*. 1974;183:851-2.
2. Walsh GP, Storrs EE, Burchfield HP, Cotrell EH, Vidrine MF, Binford CH. Leprosy-like disease occurring naturally in armadillos. *J Reticuloendothel Soc*. 1975;18:347-51.
3. Honap TP, Pfister LA, Housman G, Mills S, Tarara RP, Suzuki K, *et al.* *Mycobacterium leprae* genomes from naturally infected nonhuman primates. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006190. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006190>
4. Adams L, Pena MT, Sharma R, Hagge DA, Schurr E, Truman RW. Insights from animal models on the immunogenetics of leprosy - A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(Suppl.1):197-208.
5. Kallmann FJ, Reisner FKD. Twin studies on the significance of genetic factors in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1943;47:549-71.
6. Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. *J Exp Med*. 1960;112:445-54.
7. Shepard CC. Multiplication of *Mycobacterium leprae* in the foot-pad of the mouse. *Int J Lepr*. 1962;30:291-306.
8. Pattyn SR. Comparative behaviour of a strain of *M. leprae* in 5 different mouse strains and in thymectomized mice. *Zentralbl Bakteriol Orig*. 1965;197:256-8.
9. Gros P, Skamene E, Forget A. Genetic control of natural resistance to *Mycobacterium bovis* (BCG) in mice. *J Immunol*. 1981;127:2417-21.
10. Schurr E, Buschman E, Malo D, Gros P, Skamene E. Immunogenetics of mycobacterial infections: Mouse-human homologies. *J Infect Dis*. 1990;161:634-9.
11. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:338-81.
12. Boisson-Dupuis S, El Baghdadi J, Parvaneh N, Bousfiha A, Bustamante J, Feinberg J, *et al.* IL-12Rβ1 deficiency in two of fifty children with severe tuberculosis from Iran, Morocco and Turkey. *PLoS ONE*. 2011;6:e18524.
13. Cruz A, Khader SA, Torrado E, Fraga A, Pearl JE, Pedrosa J, *et al.* Cutting edge: IFN-gamma regulates the induction and expansion of IL-17-producing CD4 T cells during mycobacterial infection. *J Immunol*. 2006;177:1416-120.
14. Adams LB, Scollard DM, Ray NA, Cooper AM, Frank AA, Orme IM, *et al.* The study of *Mycobacterium leprae* infection in interferon-gamma gene-disrupted mice as a model to explore the immunopathologic spectrum of leprosy. *J Infect Dis*. 2002;185(Suppl.1):S1-8.

15. Alcais A, Alter A, Antoni G, Orlova M, Nguyen VT, Singh M, *et al.* Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. *Nat Genet.* 2007;39:517-22.
16. Adams LB, Mason CM, Kolls JK, Scollard D, Krahenbuhl JL, Nelson S. Exacerbation of acute and chronic murine tuberculosis by administration of a tumor necrosis factor receptor-expressing adenovirus. *J Infect Dis.* 1995;171:400-5.
17. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immun.* 1995;2:561-72.
18. Bean AG, Roach DR, Briscoe H, France MP, Korner H, Sedgwick JD, *et al.* Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol.* 1999;162:3504-11.
19. Kaneko H, Yamada H, Mizuno S, Udagawa T, Kazumi Y, Sekikawa K, *et al.* Role of tumor necrosis factor-alpha in *Mycobacterium*-induced granuloma formation in tumor necrosis factor-alpha-deficient mice. *Lab Invest.* 1999;79:379-86.
20. Lin PL, Myers A, Smith L, Bigbee C, Bigbee M, Fuhrman C, *et al.* Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum.* 2010;62:340-50.
21. Cardoso CC, Pereira AC, Brito-de-Souza VN, Duraes SM, Ribeiro-Alves M, Augusto CNJ, *et al.* TNF-308G. A single nucleotide polymorphism is associated with leprosy among Brazilians: A genetic epidemiology assessment, meta-analysis, and functional study. *J Infect Dis.* 2011;204:1256-63.
22. Cardona-Castro N, Sánchez-Jiménez M, Rojas W, Bedoya-Berrío G. IL-10 gene promoter polymorphisms and leprosy in a Colombian population sample. *Biomédica.* 2012;32:71-6.
23. Cardoso CC, Pereira AC, de Sales Marques C, Moraes MO. Leprosy susceptibility: Genetic variations regulate innate and adaptive immunity and disease outcome. *Future Microbiol.* 2011;6:533-49.
24. Mira MT, Alcais A, Nguyen VT, Moraes MO, Di Flumeri C, Vu HT, *et al.* Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature.* 2004;427:636-40.
25. Job CK, Drain V, Williams DL, Gillis TP, Truman RW, Sánchez RM, *et al.* Comparison of polymerase chain reaction technique with other methods for detection of *Mycobacterium leprae* in tissues of wild nine-banded armadillos. *Lepr Rev.* 1991;62:362-73.
26. Job CK, Drain V, Truman R, Deming AT, Sánchez RM, Hastings RC. The pathogenesis of leprosy in the nine-banded armadillo and the significance of IgM antibodies to PGL-1. *Indian J Lepr.* 1992;64:137-51.
27. Truman RW, Sánchez RM. Armadillos: Models for leprosy. *Lab Animal.* 1993;22:28-32.
28. Scollard DM, Lathrop GW, Truman RW. Infection of distal peripheral nerves by *M. leprae* in infected armadillos: An experimental model of nerve involvement in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996;64:146-51.
29. Scollard DM, Truman RW. The armadillo leprosy model with particular reference to lepromatous neuritis. In: Zak O, Sande M, editors. *Handbook of animal models of infection.* New York: elsevier; 1999. p. 331-5.
30. Truman RW, Krahenbuhl JL. Viable *M. leprae* as a research reagent. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2001;69:1-12.
31. Job CK, Kirchheimer WF, Sánchez RM. Tissue response to lepromin, an index of susceptibility of the armadillo to *M. leprae* infection - a preliminary report. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1982;50:177-82.
32. Job CK, Sánchez RM, Hastings RC. Manifestations of experimental leprosy in the armadillo. *Am J Trop Med Hyg.* 1985;34:151-61.
33. Job CK, Kirchheimer WF, Sánchez RM. Variable lepromin response to *Mycobacterium leprae* in resistant armadillos. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1983;51:347-53.
34. Kirchheimer WF, Sánchez RM. Intraspecies differences of resistance against leprosy in nine-banded armadillos. *Lepr India.* 1981;53:525-30.
35. Truman RW, Morales MJ, Shannon EJ, Hastings RC. Evaluation of monitoring antibodies to PGL-1 in armadillos experimentally infected with *M. leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1986;54:556-9.
36. Guerra-Infante F, Quesada-Pascual F, Estrada-Parra S, Santos-Argumedo L. Evolution of lymphocyte populations in armadillos (*Dasypus novemcinctus*) inoculated with *M. leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996;64:152-8.
37. Sharma R, Lahiri R, Scollard DM, Pena M, Williams DL, Adams LB, *et al.* The armadillo: A model for the neuropathy of leprosy and potentially other neurodegenerative diseases. *Dis Model Mech.* 2013;6:19-24. doi: 10.1242/dmm.010215
38. Job CK, Sánchez RM, Hastings RC. Effect of repeated lepromin testing on experimental nine-banded armadillo leprosy. *Indian J Lepr.* 1985;57:716-27.
39. Lumpkin LR 3rd, Cox GF, Wolf JE Jr. Leprosy in five armadillo handlers. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9:899-903.
40. Truman R, Singh P, Sharma R, Busso P, Rougemont J, Paniz-Mondolfi A, *et al.* Probable zoonotic leprosy in the Southern United States. *N Engl J Med.* 2011;364:1626-33.
41. Harb J, Pothiwala S, Yonkosky D, Talley J, Jukic D. Two cases of lepromatous leprosy from exposure to armadillos in Florida. *Skinmed.* 2017;15:391-3.
42. Han XY, Quintanilla M. Diffuse lepromatous leprosy due to *Mycobacterium lepromatosis* in Quintana Roo, Mexico. *J Clin Microbiol.* 2015;53:3695-8. doi: 10.1128/JCM.01951-15

43. Sotiriou MC, Stryjewska BM, Hill C. Two cases of leprosy in siblings caused by *Mycobacterium lepromatosis* and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95:522-7. doi: 10.4269/ajtmh.16-0076
44. Meredith A, Del Pozo J, Smith S, Milne E, Stevenson K, McLuckie J. Leprosy in red squirrels in Scotland. *Vet Rec.* 2014;20:285-6. doi: 10.1136/vr.g5680
45. Avanzi C, Del-Pozo J, Benjak A, Stevenson K, Simpson VR, Busso P, *et al.* Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. *Science.* 2016;11;354:744-7.
46. Stinear TP, Brosch R. Leprosy in red squirrels. *Science.* 2016;11;354:702-3.
47. Clark BM, Murray CK, Horvath LL, Deye GA, Rasnake MS, Longfield RN. Case-control study of armadillo contact and Hansen's disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:962-7.
48. Thomas DA, Mines JS, Thomas DC, Mack TM, Rea TH. Armadillo exposure among Mexican-born patients with lepromatous leprosy. *J Infect Dis.* 1987;156:990-2.
49. Deps PD, Alves BL, Gripp CG, Aragao RL, Guedes B, Filho JB, *et al.* Contact with armadillos increases the risk of leprosy in Brazil: A case control study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74:338-42.
50. Zumarraga MJ, Resoagli EH, Cicuta ME, Martinez AR, Ortiz de Rott MI, de Millan SG, *et al.* PCR-restriction fragment length polymorphism analysis (PRA) of *Mycobacterium leprae* from human lepromas and from a natural case of an armadillo of Corrientes, Argentina. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2001;69:21-5.
51. Cardona-Castro N, Beltrán JC, Ortiz-Bernal A, Vissa V. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*) from the Andean region of Colombia. *Lepr Rev.* 2009;80:424-31.
52. Nobre ML, Illarramendi X, Dupnik KM, Hacker MA, Nery JA, Jerónimo SM, *et al.* Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005364. doi: 10.1371/journal.pntd.0005364
53. Stefani MMA, Rosa PS, Costa MB, Schetinni APM, Manhães I, Pontes MAA, *et al.* Leprosy survey among rural communities and wild armadillos from Amazonas state, Northern Brazil. *PLoS ONE.* 2019;14(1):e0209491. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209491>
54. Superina M, Brieva C, Aguilar RF, Trujillo F. Manual de mantenimiento y rehabilitación de armadillos. Bogotá: Fundación Omacha, ODL, Cormacarena, Corporinoquia, Corpometa y Bioparque Los Ocarros; 2014. p. 1-91.
55. Romero-Montoya I, Beltrán-Alzate J, Ortiz-Marín DC, Díaz-Díaz A, Cardona-Castro N. Leprosy in Colombian children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:321-2.
56. Bonnar PE, Cunningham NP, Boggild AK, Walsh NM, Sharma R, Davis IRC. Leprosy in nonimmigrant Canadian man without travel outside North America, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2018;24:165-6. doi: 10.3201/eid2401.170547
57. Perez-Heydrich C, Loughry WJ, Anderson CD, Oli MK. Patterns of *Mycobacterium leprae* infection in wild nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in Mississippi, USA. *J Wildl Dis.* 2016;52:524-32. doi: 10.7589/2015-03-066. Epub 2016 May 19.
58. Sharma R, Singh P, Loughry WJ, Lockhart JM, Inman WB, Duthie MS, *et al.* Zoonotic leprosy in the Southeastern United States. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:2127-34. doi: 10.7589/2015-03-066
59. Rendini T, Levis W. Autochthonous leprosy without armadillo exposure, Eastern United States. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:1928. doi: 10.3201/eid2311.171145

## Agradecimientos

Queremos expresar nuestros sinceros agradecimientos a la doctora Claudia Marcela Rojas Daza, Directora General del Hospital General Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, y a la doctora Elin Xiomara Perea Flórez, Subdirectora Técnico-Científica, por su apoyo incondicional para la concreción de esta obra.

A la Academia Nacional de Medicina –especialmente al doctor Hugo Sotomayor–, al Instituto Nacional de Salud y la revista *Biomédica*, y al Museo Médico de la Lepra de Agua de Dios, por permitirnos tomar fotografías alusivas al tema o usar algunas de las ya publicadas con el fin de enriquecer visualmente este documento.

De igual manera, a Olinto Mieles, coordinador del Programa de Lepra de Contratación (Santander), César Iván Valera, médico dermatólogo y profesor de la Universidad del Valle, y Jorge Gabriel Ramírez, médico bioenergético de Pereira, por las fotografías que nos facilitaron.

A Luisa Chavarro, diseñadora gráfica, por la elaboración de las figuras 4.4 y 11.1, y al doctor Robert Modlin, por permitirnos el uso de los diagramas del capítulo 10.

A la bibliotecóloga Eliana Cecilia Cristancho, por su apoyo en la búsqueda de material bibliográfico y de material fotográfico de la fototeca del Centro Dermatológico.

Finalmente, a los pacientes que nos permitieron hacer tomas fotográficas durante sus consultas de rehabilitación, y a todos los colegas que nos hicieron críticas constructivas para lograr la mejor calidad posible en la calidad de los contenidos de los diferentes capítulos.



“[...] Fue Federico Lleras Acosta, médico veterinario, quien sembró la semilla del interés por el estudio de la lepra, desde su mirada de investigador, inquieto e incansable, que un día creyó haber logrado cultivar el bacilo de Hansen y que murió sin saber que no era cierta tal hazaña. Aun después de 85 años de existencia de su “Laboratorio de Investigaciones en Lepra”, como se le denominó inicialmente, la semilla continúa viva y dando frutos, por lo que merece que se le rinda un tributo de admiración, como lo es –en últimas– esta obra: un homenaje al Centro Dermatológico y al investigador que lo inspiró.

Es también un homenaje histórico merecido a quienes iniciaron el duro trasegar de la medicina en este campo, como fueron el profesor Fabio Londoño, Mariano López, Rafael Uribe, Jorge Humberto Reyes, Fuad Muvdi, Benjamín Cohen y muchos otros que, de una u otra forma, conformaron el equipo de trabajo siempre activo y permanente de esta institución, real origen de la especialidad de la Dermatología en Colombia [...]”.

---

---

ISBN: 978-958-59331-2-5



9 789585 933125