

Lepra: una revisión del estado del arte

Leprosy: a state of the art review

Resumen: la lepra es una enfermedad infecciosa, granulomatosa crónica producida por *Mycobacterium leprae*. Durante siglos, la lepra ha sido una de las enfermedades que constantemente ha estado de la mano con la historia del ser humano. La imagen de esta enfermedad ha permanecido a través del tiempo; aún hoy se asocia con mutilaciones, deformidad física y segregación. En 1873 Armauer Hansen encontró el agente causante de esta infección al observar células con degeneración grasa y “cuerpos como bastones que se impregnaban con ácido ósmico”, en pacientes en quienes predominaban las formas nodulares de la enfermedad; por esta razón *M. leprae* se ha llamado bacilo de Hansen. Este hallazgo fue realizado diez años antes del descubrimiento del bacilo de Koch. “La lepra no es solo una enfermedad. Para muchos individuos, es sinónimo de una terrible desfiguración y para las personas afectadas supone la exclusión de la sociedad y un declive hacia la pobreza”.

Palabras clave: *Mycobacterium leprae*, lepra, patogénesis, clínica, diagnóstico, tratamiento, epidemiología.

Abstract: Leprosy is a chronic granulomatous infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. For centuries, leprosy has consistently been hand in hand with the history of humanity. The image of this disease has remained over time, even today associated with mutilation, physical deformity and segregation. In 1873 Armauer Hansen found the causative agent of this infection by observing cells with fatty degeneration and “bodies such as walking sticks that are impregnated with osmic acid”. This finding was performed in patients who predominantly show nodular forms of the disease. This is why *Mycobacterium leprae* has been called Hansen’s bacillus. This finding was done ten years before the discovery of the Koch’s bacillus. “Leprosy is not just a disease. For many individuals, is synonymous with a terrible disfigurement and for those affected is the exclusion from society and a decline into poverty.”

Key words: *Mycobacterium leprae*, leprosy, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, epidemiology.

Agente etiológico

Mycobacterium leprae (*M. leprae*) es una bacteria patógena intracelular obligada, ácido alcohol resistente, con una longitud de 8 micras y 0,3 micras de diámetro [1]. No ha sido posible hasta ahora cultivarla en medios artificiales pero es posible reproducirla “*in vivo*” en almohadilla plantar de ratón inmunocompetente, en ratones inmunodeficientes sometidos a timentomía o a irradiación [2], y en armadillos de ocho bandas (*Dasypus sabanicola*) y nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*) [3]. Además, se ha observado una infección muy similar a la del humano en algunos primates (mono Mangabey) [4]. A partir de estos modelos animales se conoce que el tiempo de multiplicación de *M. leprae* es de 10 a 12 días; esta tasa de multiplicación lenta está de acuerdo con el período de incubación prolongado de la enfermedad, que es aproximadamente de 3 a 20 años [5].

Los microorganismos aislados de estos animales han facilitado la aplicación de técnicas de biología molecular [2]. Se ha establecido secuencias de ADN micobacteriano que permiten el desarrollo de técnicas de reconocimiento, como la reacción de polimerasa en cadena (PCR) [6, 7] y se ha estudiado las bases moleculares para la aparición de resistencia a medicamentos como la rifampicina y dapsone [8-10]. Se ha establecido que evolutivamente *M. leprae* perdió el 40% del genoma comparándolo con el ADN cromosomal de *M. tuberculosis* [11].

Modo de transmisión

La transmisión de la infección está asociada al contacto directo con un enfermo bacilífero [12]. El tiempo de exposición requerido para infectarse es aún debatido [13]. La vía de infección más aceptada es la entrada del bacilo por vía nasal, aunque hay estudios que reportan la entrada a través de piel intacta [12]. La población de riesgo son los convivientes de pacientes multibacilares (baciloscopia positiva), aunque los pacientes paucibacilares (baciloscopia negativa) se han visto asociados con infección y enfermedad en contactos [13-16]. Una respuesta inmune ineficaz para controlar la infección y una predisposición genética son necesarias para desarrollar la enfermedad [17]. Es conocido que en áreas endémicas el 90% de la población ha sido infectada, pues presenta anticuerpos contra *M. leprae* y solo el 5% a 10% de esta población desarrolla la enfermedad [13]. Es frecuente encontrar familias donde más de un integrante presenta la enfermedad, lo que sugiere un componente genético y socio económico común [18]. La lepra se asocia a la desnutrición, el hacinamiento, la pobreza y la vivienda en malas condiciones; estos son factores determinantes en el desarrollo de la enfermedad, además de facilitar el contagio a otros miembros del núcleo familiar [19, 20].

Patogénesis

Mycobacterium leprae se une a los receptores del complemento CR1 y CR3 de los monocitos y macrófagos y es fagocitado [21], como se observa en la **figura 1**. Las proteínas bacilares procesadas hasta fragmentos peptídicos son presentadas sobre la superficie de los monocitos en asociación al complejo mayor de histocompatibilidad HLA clase II, moléculas indispensables para activar la respuesta inmune [17]. El tipo de HLA no confiere susceptibilidad, pero si se ha asociado a la presentación clínica de la infección [21, 22]. En estudios poblacionales se ha encontrado que el HLA DR2 y DR3 se asocia a formas benignas de la lepra (lepra tuberculoides) y el HLA DQ se asocia a formas clínicas severas (lepra lepromatosa). El desarrollo de la lepra como enfermedad y las diferentes presentaciones clínicas, se correlacionan con el tipo de respuesta inmune de la persona infectada, la cual a su vez está determinada genéticamente [18].

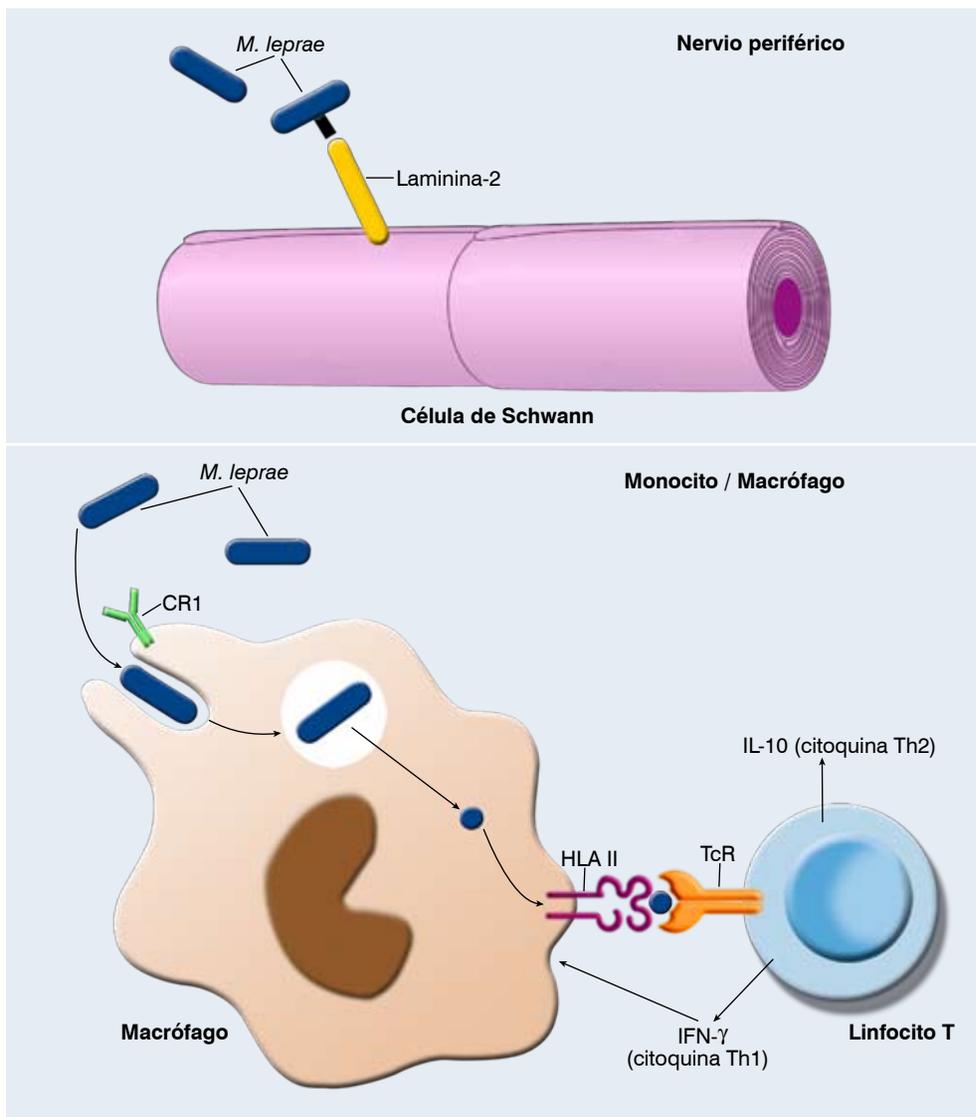


Figura 1. *M. leprae* es un patógeno intracelular obligado con tropismos por las células de Schwann del sistema nervioso periférico, y por los monocitos y macrófagos. En las células de Schwann se presenta interacción entre el antígeno PGL de la bacteria con la proteína laminina-2 en las células de Schwann, en tanto que la interacción con los monocitos y macrófagos se da mediante la unión de *M. leprae* a los receptores del complemento CR1 Y CR3, que facilitan su fagocitosis [23-27].

El linfocito dominante en la respuesta celular inmune a *M. leprae* es el T CD4 alfa/beta TcR. La unión del antígeno al HLA clase II con el receptor de células T (TcR), produce proliferación de células CD4 alfa/beta con liberación de interleuquina 2 (IL-2), la cual recluta y activa otras células CD4, estimula la expansión de linfocitos T CD4 alfa/beta, linfocitos CD8, linfocitos NK y la producción de interferón gamma (IFN- γ), el cual activa los mecanismos bactericidas del macrófago que ha fagocitado la micobacteria [28]. Estos mecanismos inmunes no son efectivos para erradicar la bacteria en el 10% de los individuos infectados en áreas endémicas, pero la respuesta inmune individual determinará el tipo de presentación clínica que el paciente desarrolle [29]. Se ha determinado patrones de respuesta inmune, midien-

do producción de citoquinas, que corresponden a la presentación clínica de cada individuo [30]. El patrón denominado Th1 se refiere a pacientes que producen una respuesta inmune que impide el desarrollo severo de la infección, en estos individuos hay buena producción de IFN- γ y de IL-2, este tipo de respuesta se encuentra en pacientes con lepra tuberculoides [31]. El patrón denominado Th2 se ha determinado como modelo de susceptibilidad a desarrollar las formas clínicas severas de la infección [28, 30, 31]. En estos pacientes hay producción de IL-4, IL-5, IL-10, y desarrollan la forma clínica denominada lepra lepromatosa [30] (ver figura 2).

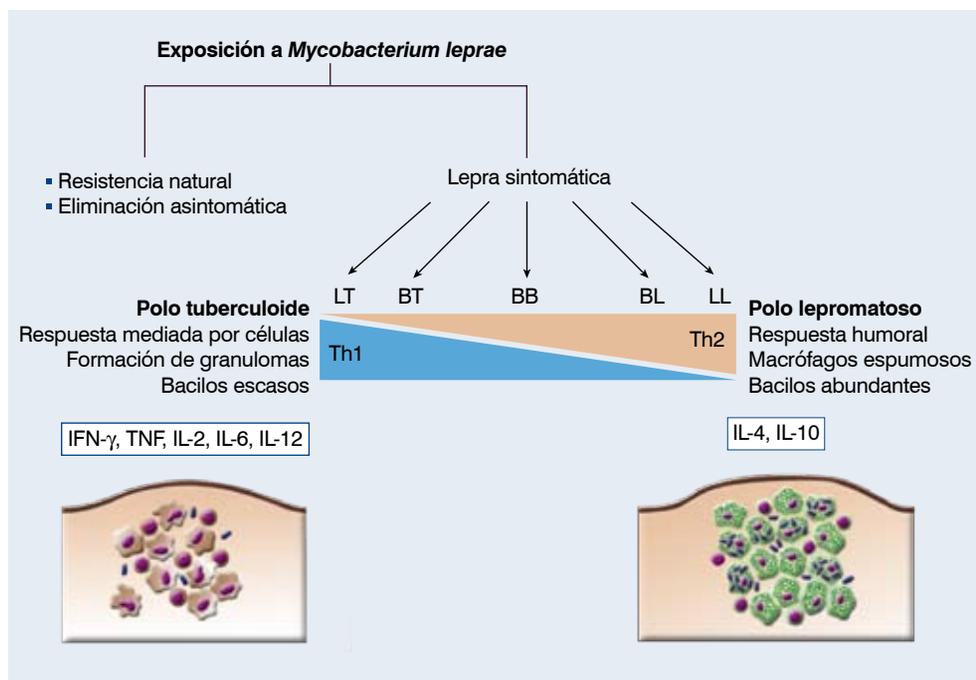


Figura 2. La LL se caracteriza por una respuesta inmune Th2 (IL-4, IL-10), formación de complejos inmunes, ausencia de granulomas y gran número de bacilos. Por su parte, la LT se caracteriza por un patrón de citoquinas Th1 (IFN- γ , IL-2), adecuada respuesta de células T y formación de granulomas. En la LL hay además gran producción de anticuerpos que no protegen y hay una inadecuada respuesta inmune celular. La gran mayoría de los pacientes se ubican en las categorías intermedias (BL, BB y BT) [23, 32-35].

Además de la respuesta inmune deficiente del individuo, *M. leprae* es fagocitado y puede sobrevivir dentro del macrófago, ya que utiliza varios mecanismos que lo hacen resistente [21]. Entre estos mecanismos está la inhibición que produce en la fusión fago-lisosoma, lo que le permite escapar del fagosoma en una vacuola citoplasmática [21, 28]. El antígeno LAM (lipoarabinomanán) encontrado en la capa externa de la pared celular bloquea los efectos del interferón gamma (IFN- γ), inhibiendo la señal activadora del macrófago [30]. Además, es resistente a la digestión intracelular a través de producción de enzimas catalasas y superóxido-dismutasas que inhiben radicales de oxígeno [28]. El efecto de estos mecanismos es la persistencia de *M. leprae* intracelular, lo cual produce un estímulo crónico de las células T CD4 que liberan citoquinas [28, 30]. Estas citoquinas liberadas, entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF), hacen que los macrófagos se transformen en células epitelioides típicas, se fusionen y produzcan células gigantes multinucleadas, para formar granulomas [28]. Estos granulomas se producen cuando existe una respuesta celular inmune que impide la presentación de la forma severa de la infección, es decir en pacientes con lepra tuberculoides [30].

Cuando no hay una adecuada respuesta celular inmune, no hay activación de las células T CD4 ni de macrófagos, lo cual permite que *M. leprae* prolifere y se acumulen antígenos como el glicolípido fenólico 1 (PGL-1), LAM y fosfatidil inositol [36]. Se ha comprobado que estos antígenos acumulados inhiben inespecíficamente células T reactivas, lo cual se ha denominado como anergia de las células T activadas y también afectan la actividad bactericida de los macrófagos [28].

Clínica

En 1966 Ridley y Jopling clasificaron clínicamente la lepra basados en el entendimiento de la interacción bacilo/hospedero [37]. Ellos concluyeron que a mayor efectividad de la respuesta inmune menor era la sintomatología de la infección [37]. Las presentaciones clínicas que ellos clasificaron son: las dos formas polares de la enfermedad, la lepra tuberculoide (LT) y la lepra lepromatosa (LL), y las formas intermedias, borderline (BB) y sus dos variables, borderline tuberculoide (BT) y borderline lepromatosa (BL) [37] (ver **figura 2**).

La enfermedad afecta principalmente al sistema nervioso periférico, la piel, los ojos, testículos y laringe. La mayor parte de las incapacidades de los pacientes con lepra tienen su origen en el compromiso del sistema nervioso periférico, lo cual conduce a pérdida progresiva y traumática de manos y pies, y a daño ocular grave [38]. En la **figura 3** se observan los posibles mecanismos del daño inducido por *M. leprae* a los nervios periféricos.

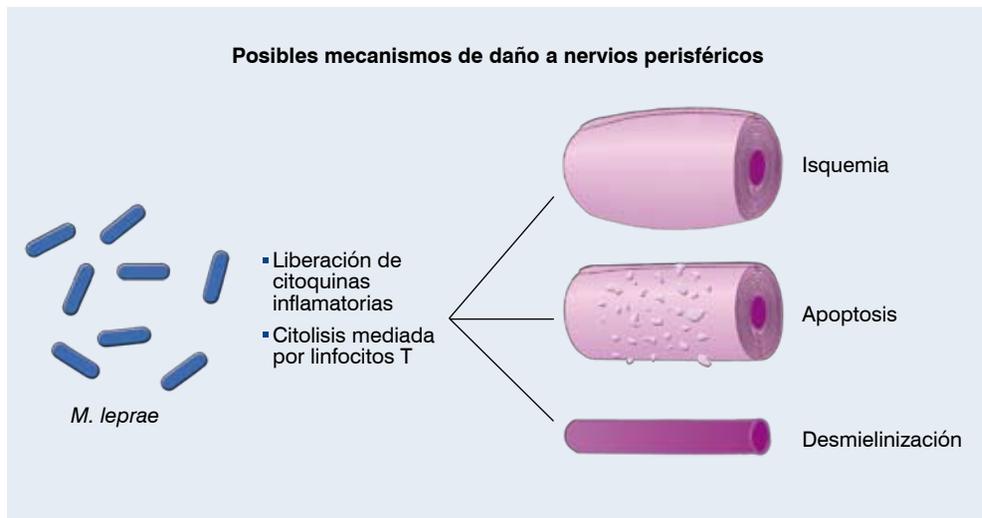


Figura 3. El mecanismo del daño a los nervios periféricos no es claro aún, pero podría ser debido a la liberación de citoquinas inflamatorias o a la actividad de los linfocitos T citotóxicos, que pueden conducir a isquemia como resultado del edema en la vaina perineural, apoptosis o desmielinización [23].

Lepra tuberculoide (LT)

Cuando hay respuesta adecuada de la inmunidad celular, el paciente presenta la enfermedad limitada y se encuentran pocos bacilos en las lesiones y granulomas [38]. En estos pacientes la prueba de lepromina es positiva, hay compromiso de piel y anexos con lesiones maculares hiper o hipocrómicas, placas anestésicas generalmente únicas o en poco número, de bordes bien definidos con tendencia a la curación central [39]. Estas lesiones tienen

superficie seca (sin sudoración) y son de textura irregular. Algunos pacientes presentan alopecia y síntomas neurológicos periféricos como pérdida de la sensibilidad al tacto, la temperatura y el dolor. Puede encontrarse engrosamiento del nervio periférico del área anatómica comprometida. Los granulomas encontrados en las lesiones y alrededor de los nervios periféricos, están compuestos en su mayoría por linfocitos CD4 asociados a células centrales epitelioides tipo Langerhans, los linfocitos CD8 están limitados a un espacio alrededor del granuloma epitelioides. En estas lesiones granulomatosas es difícil encontrar bacilos a pesar de la utilización de coloraciones especiales, es por este hecho que se denomina lepra paucibacilar [39].

Lepra lepromatosa (LL)

Cuando hay inadecuada respuesta inmune celular, hay diseminación de bacilos y lesiones extensas [38, 39]. En estos pacientes la prueba de lepromina es negativa, presentan compromiso extenso de piel, nervios periféricos y anexos. Al inicio de la enfermedad presentan máculas pequeñas y múltiples con bordes no definidos que tienden a coalescer, con pocos cambios de coloración, brillantes, difíciles de definir a menos que se observen con buena luz [38]. Estas lesiones se encuentran en cualquier área de la piel, más frecuente en cara, brazos, piernas, región lumbosacra y glútea. Cuando la enfermedad progresa, estas lesiones de la piel se tornan infiltradas y forman pápulas y nódulos principalmente en la región superciliar con pérdida parcial o total de las cejas y pestañas, hay nódulos en las orejas y la cara, transformando la apariencia del paciente, aspecto que se ha denominado “facies leonina” [37, 39]. La mucosa oral y nasal es hiperémica, puede tener pápulas, nódulos y ulceraciones que sangran fácilmente, el paciente presenta estornudos frecuentes y rinorrea, la vía de excreción de la bacteria. Las úlceras en mucosa nasal pueden evolucionar a perforaciones del tabique con pérdida del puente de la nariz. Los nervios periféricos se ven afectados por la invasión local de la bacteria y la infiltración granulomatosa alrededor de ellos, presentando engrosamiento. El paciente tiene parestesias y anestesia de las superficies dorsales de manos y pies, en forma de guante y calcetín, y posteriormente en la región extensora de brazos, piernas y tronco. Esta pérdida de la sensibilidad al tacto, la temperatura y el dolor favorece la producción de traumatismos, quemaduras y daños múltiples en manos y pies. El daño de los nervios, los traumas, la piel edematosa, seca y gruesa producen cambios atróficos que con el tiempo se traducen en amputaciones y úlceras crónicas. Cuando hay compromiso del nervio facial, los pacientes pierden la sensibilidad ocular a cuerpos extraños que pueden ulcerar la córnea produciendo cicatrices que afectan la agudeza visual. Otros órganos también pueden estar comprometidos como testículos y riñones [37-39].

Existen dos variables clínicas de la LL, estas son la lepra histioide caracterizada porque el paciente presenta nódulos en la dermis o en el tejido celular subcutáneo en sitios anatómicos inusuales (mentón, pliegue antecubital, ojo), y la lepra de Lucio que se caracteriza porque el paciente presenta infiltración difusa de la piel sin nodulaciones, eritema, telangiectasias, alteración de la sensibilidad en manos y pies y alopecia [41]. Estos pacientes presentan una reacción conocida como fenómeno de Lucio, que consiste en lesiones máculo-nodulares eritematosas dolorosas en extremidades producidas por vasculitis, las cuales pueden ulcerarse y necrotizarse; estas lesiones pueden estar acompañadas de síntomas sistémicos que pueden ser fatales [39, 41]. Los granulomas encontrados en pacientes con LL y BL se caracterizan por tener pocos linfocitos y células CD4 y CD8 en proporciones similares [30]. Se observan abundantes bacilos formando acúmulos, estructuras denominadas globias. Por la cantidad de bacilos presentes en tejidos, se ha denominado lepra multibacilar.

Lepra borderline o dimorfa (BB)

Se ha considerado como una presentación clínica de transición que puede cambiar de acuerdo a la respuesta inmune hacia alguno de los dos polos, denominados como borderline tuberculoide (BT) o borderline lepromatosa (BL) [37]. En las lesiones de estos pacientes se pueden encontrar un número de bacilos que puede variar de acuerdo al polo de la presentación clínica (LT y LL). Se ha encontrado que las formas polares o extremas de la enfermedad se mantienen estables y las formas intermedias o borderline tienden a resolverse o a polarizarse con más frecuencia hacia la LL [39]. La prueba de lepromina es variable [42]. Los pacientes presentan lesiones maculares y papulares múltiples y polimorfas, con tendencia a ser bilaterales y simétricas, con centro deprimido y bordes no muy nítidos. Pueden presentar compromiso nervioso variable. La histopatología puede presentar reacción granulomatosa y un número de bacilos variable.

En la **figura 2** se esquematiza el espectro de la lepra y en las **figuras 4 a 6** se observan las manifestaciones clínicas de la lepra lepromatosa.

Reacciones leprosas

Este término describe episodios de inflamación súbita y severa mediada inmunológicamente que produce daño tisular donde está presente *M. leprae* [38]. Estas reacciones son: reacciones reversas o tipo I (de hipersensibilidad retardada) y eritema nodoso leproso o tipo II (mediado por complejos inmunes) [38], como se observa en la **tabla 1**.

Reacciones reversas o tipo I

Se presentan más frecuentemente después de iniciada la terapia, están asociadas a progresión o regresión de la enfermedad en pacientes con LB. Las lesiones en piel son edematosas, eritematosas, dolorosas y pueden ulcerarse, hay edema en cara, manos y pies y síntomas generales leves. Hay compromiso nervioso con pérdida de la sensibilidad y compromiso motor [37, 38].



Figura 4. Dorso y palma de mano izquierda de paciente con lepra lepromatosa. Se observan múltiples úlceras producidas por traumas que el paciente refiere como indoloras. Palma con atrofia de región hipotecar y engrosamiento de articulaciones.



Figuras 5. Paciente con lepra lepromatosa que presenta lesiones mapeiformes con bordes eritematosos en tórax, abdomen y brazos.



Figura 6. Paciente con lepra lepromatosa que presenta múltiples lepromas en tórax y abdomen.

Eritema nodoso leproso o tipo II

Ocurre en la mitad de los pacientes con LL y en la cuarta parte de pacientes con BL. Esta reacción se da espontáneamente o como consecuencia de tratamiento. Clínicamente el paciente presenta nódulos eritematosos y dolorosos en cara, brazos y piernas principalmente. Los episodios pueden ser agudos pero pueden volverse prolongados o recurrentes. Se acompaña además por síntomas generales como leucocitosis, aumento de sedimentación, fiebre, afección de ojos, nervios periféricos, riñones y testículos. Esta reacción puede ser desencadenada por embarazo, inmunizaciones, pubertad, parasitismo e infecciones. Se presenta en forma más severa en la raza caucásica y mongólica que en la raza negra [37, 38].

Diagnóstico

El pleomorfismo de las lesiones cutáneas y neurológicas de la lepra la pueden confundir con otras enfermedades como eczema, pitiriasis alba, pitiriasis versicolor, pitiriasis rosada, nevus acrómicos o hiperpigmentados, vitiligo, manchas café con leche, dermatomicosis, lupus eritematoso, psoriasis, escleroderma, pinta o carate, granuloma anular, sífilis, dermatosis solares, linfoma cutáneo, micosis fungoide y farmacodermias, entre otras [38, 39]. Es importante realizar una buena anamnesis con un completo interrogatorio acerca de los antecedentes epidemiológicos y un examen físico que incluya pruebas de sensibilidad cutánea.

Tabla 1. Reacciones leprosas [34]

Parámetro	Tipo 1	Tipo 2
Pacientes con riesgo	BL, BB, BT	LL, BL
Inicio de la reacción	Gradual, en semanas	Repentino
Lesiones cutáneas	Aumento de eritema e induración en las lesiones existentes	Aparición de nuevos y numerosos nódulos eritematosos y dolorosos en cara, extremidades o tronco
Neuritis	Frecuente y severa	Frecuente y severa
Síntomas sistémicos	Malestar	Fiebre, malestar
Hallazgos histopatológicos	Inespecíficos	Infiltrados con polimorfonucleares en lesiones recientes
Duración sin tratamiento	Semanas o meses	Días a semanas
Tratamiento	Corticosteroides	Talidomida, corticosteroides

Una de las principales limitaciones para el control epidemiológico exitoso de la lepra es la carencia de un método de diagnóstico para casos subclínicos y paucibacilares [43]. El largo período de incubación de la enfermedad, la liberación y diseminación de *M. leprae* durante los estados subclínicos y principalmente los casos de pacientes multibacilares no tratados, constituyen la fuente principal de infección [13, 43]. El diagnóstico precoz de lepra permite un tratamiento oportuno y con ello se disminuyen las secuelas. El diagnóstico de lepra está dado por los hallazgos anormales a la exploración de la sensibilidad superficial, el engrosamiento de los nervios periféricos y el hallazgo de la micobacteria en frotis de moco nasal, linfa y lesión cutánea (índice bacilar) [44].

Otra ayuda diagnóstica de importancia es la biopsia de piel, la cual confirma la sospecha clínica, establece el diagnóstico dentro de la clasificación de Ridley y Jopling, y orienta el diagnóstico de los estados reaccionales [37]. El índice bacilar medido en biopsias o baciloscopias de moco y linfa, da un indicio del número de bacterias en la piel. Cuando no se encuentran bacterias en 100 campos, el índice bacilar es 0 (lepra paucibacilar, PB), cuando hay menos de 1 bacteria por campo en 100 campos el índice bacilar es 1, cuando se observan 1 a 10 bacterias en 50 campos el índice bacilar es 2, más de 10 bacilos por campo en 20 campos indica un índice bacilar de 3 (lepra multibacilar, MB) [39, 44]. En la **figura 7** se observan bacilos de *Mycobacterium leprae* formando globias.

Estas ayudas diagnósticas son útiles en pacientes con cambios físicos, es decir cuando ya son sintomáticos, y quedan por fuera los verdaderos contactos infectados, bacilíferos y que aún no tienen sintomatología.

La producción de antígenos sintéticos a partir del análisis del PGL-1 ha permitido diseñar pruebas de tipo ELISA que detectan anticuerpos específicos contra *M. leprae*, lo cual representa una ayuda de importancia

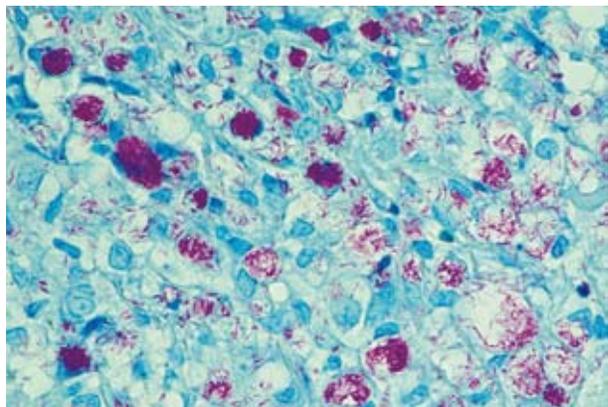


Figura 7. Bacilos de *Mycobacterium leprae* formando globias. Coloración de Ziehl-Neelsen, 1.000X

para el diagnóstico temprano de personas infectadas o con “alto riesgo” de enfermar [45]. Las pruebas de ELISA para la detección de anticuerpos contra el PGL-1 son de gran utilidad en pacientes con alta carga bacilar en quienes se detectan niveles altos de anticuerpos tipo Ig M, pero esta prueba tiene limitaciones en los casos paucibacilares [45]. La especificidad de estas pruebas es del 98% y la sensibilidad del 80 al 100% para detección de anticuerpos en pacientes multibacilares, y de 30% a 60% para pacientes paucibacilares [46]. Los convivientes y contactos de pacientes pueden ser también seropositivos, probablemente como resultado de infección [46]. En conclusión, cuando los resultados detectan anticuerpos, indican presencia de infección con el bacilo de Hansen; sin embargo, puede haber o no signos clínicos de dicha infección. Las pruebas serológicas son una medida cuantitativa adicional del efecto de la terapia en pacientes con lepra multibacilar. Se ha demostrado que un incremento en los títulos de anticuerpos contra el PGL-1 precede a una recaída en pacientes tratados, de tal manera que los cambios en los títulos pueden servir para predecirla; sin embargo, la formación de anticuerpos puede estar deprimida en pacientes con recaídas que están siendo tratados con inmunosupresores [14-16, 46].

La evaluación de la inmunidad celular de los enfermos con lepra se ha determinado mediante una prueba de hipersensibilidad retardada a antígenos del bacilo, llamados lepromina; anteriormente se obtenía de granulomas de enfermos con lepra lepromatosa (LL) sin tratamiento, denominada lepromina humana o H [42]. Actualmente se obtiene un antígeno a partir de armadillos infectados, lepromina A. Para realizar la prueba se aplican intradérmicamente 0,1 mL del antígeno y se hace la lectura a las 24 horas (reacción de Fernández) y a los 21 a 28 días (reacción de Mitsuda) [42]. Induraciones de 4 mm o más son consideradas positivas. Esta prueba es positiva en pacientes con las formas tuberculoides y negativa en los que tienen formas lepromatosas, y a menudo es positiva en personas sanas. El fundamento de la reacción de Mitsuda está en la inmunidad mediada por células, la cual está deprimida en la forma lepromatosa y exaltada en la tuberculoides [42]. Histológicamente se observan granulomas al tomar biopsia de la induración que aparece al tener una prueba de lepromina positiva. La interpretación de las pruebas intradérmicas con lepromina A debe hacerse con cautela, pues una prueba de Fernández positiva no puede ser considerada específica para infección por *M. leprae*. Se ha encontrado que personas vacunadas con BCG y pacientes con tuberculosis pueden tener una prueba de Fernández positiva [42]. Una prueba de Mitsuda positiva significa que si una persona es infectada, es probable que desarrolle una lepra tuberculoides, de igual manera, si la prueba de Mitsuda es negativa y si la persona se infecta con *M. leprae*, desarrollará la forma lepromatosa [42].

El uso de la reacción de la polimerasa en cadena (PCR), ha permitido mejorar el diagnóstico en aquellos casos en que los métodos convencionales no son útiles [6, 7]. También se ha utilizado para medir la eficacia de la quimioterapia en pacientes bajo tratamiento [47].

Tratamiento

Desde 1981 la Organización Mundial de la Salud instauró la norma de tratamiento conjugado para la lepra. Los medicamentos utilizados en la poliquimioterapia (PQT) son combinación de rifampicina, clofazimina y dapsona para los casos de lepra multibacilar, durante 24 a 36 meses [19]. Para la lepra paucibacilar se combinan rifampicina y dapsona, y el tratamiento se administra por 6 a 9 meses. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud ha promulgado nuevos esquemas de duración del tratamiento: para la lepra multibacilar 12 meses y para la paucibacilar 6 meses; sin embargo, este recorte no ha sido bien evaluado por los clínicos aún [19].

-
- Pacientes MB: rifampicina, clofazimine y dapsona.
 - Pacientes PB: rifampicina más dapsona.

Rifampicina. Tiene acción bactericida y se administra una sola vez al mes, la orina puede ser rojiza después de tomarla, lo cual debe informársele al paciente. Para la lepra multibacilar y paucibacilar se dan dosis de 600 mg una vez al mes. La dosis en niños es de 15 a 20 mg/kg.

Clofazimina. Tiene acción bacteriostática. Se administra en lepra multibacilar con una dosis mensual de 300 mg y una dosis diaria de 50 mg. Es bien tolerada, produce una coloración pardusca y resequedad en la piel, que desaparece unos meses después de haber terminado el tratamiento. En niños la dosis recomendada es de 4 a 5 mg/kg. No se recomienda suministrarla en menores de 12 años.

Dapsona. Es bacteriostática, bien tolerada y con raros efectos secundarios. No debe ser administrada a pacientes alérgicos a las sulfas, pues los efectos secundarios son reacción alérgica, exantema cutáneo pruriginoso y dermatitis exfoliativa. Se administra a dosis de 100 mg diarios en pacientes con lepra multibacilar y paucibacilar. La dosis en niños es de 1 a 2 mg/kg.

Para tomar la decisión de qué esquema debe ser administrado al paciente, debe clasificarse como multibacilar o paucibacilar, si hay alguna duda, se debe clasificar como multibacilar [39]. El cumplimiento en la terapia es importante para lograr el control de la infección, una buena supervisión del tratamiento y la motivación del paciente son requisitos indispensables para el éxito del tratamiento.

Las reacciones leprosas tipo I se tratan con prednisona 1 a 2 mg/kg/día en dosis única. Debe mantenerse la dosis mientras persista la inflamación, y rebajarse lentamente. También se utiliza la cloroquina, los antimoniales y los antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones tipo II se tratan con 100 mg de talidomida 2 o 3 veces al día durante la fase aguda, y se disminuye lentamente hasta suspender. No se debe dar a gestantes por ser teratogénica.

Epidemiología, control y prevención

La lepra continúa siendo un problema real de salud pública en países en desarrollo como India, Brasil, Indonesia, Myanmar y Madagascar, que son los más afectados. Los programas de control de lepra establecen como una de sus prioridades el manejo y la detección temprana de los pacientes con formas clínicas aún leves, con la finalidad de disminuir sus incapacidades físicas. A pesar de esto, entre el 25% y el 30% del total de los pacientes con lepra en el mundo presentan complicaciones neurológicas que conllevan a la aparición de deformidades físicas notables [34].

En 1999 la Organización Mundial de la Salud reportó una disminución del número de pacientes con lepra de 6.000.000 de pacientes en 1985 a 1.000.000 de casos para 1999. India es el país donde hay mayor número de casos y Brasil es el segundo en el mundo. En América Latina la prevalencia de lepra es de 4,20 x 10.000 habitantes, lo cual representa un 13,6% de la población mundial de enfermos [34]. La Organización Mundial de la Salud considera a Colombia en estado de eliminación de la lepra como problema de salud pública, pues la prevalencia actual es igual a la planteada por la Organización Mundial de la Salud que define eliminación cuando alcanza niveles de menos de un caso por 10.000 habitantes. Si bien esta meta se ha conseguido a nivel global en Colombia, existen regiones del país que aún requieren alcanzar este objetivo, como los departamentos de Santander Norte y Sur, Arauca, Bolívar y Boyacá.

La transmisión de la infección en una comunidad depende de las oportunidades de contacto con el bacilo presente en mucosa nasal de pacientes multibacilares y de la respuesta inmunológica de cada individuo expuesto. Debido a que la lepra presenta un período de incubación muy prolongado (2 a 20 o más años), los convivientes están en riesgo de desarrollar la enfermedad aunque el caso índice ya esté curado [13]. Estudios seroepidemiológicos en áreas endémicas han demostrado que la infección subclínica por *M. leprae* es muy frecuente (90%), el porcentaje de individuos que llega a tener la enfermedad es del 10% y el 15% de niños entre 5 a 10 años tienen anticuerpos específicos [46].

La Organización Mundial de la Salud ha implementado programas para la eliminación de la lepra, que han disminuido su prevalencia global. El principal factor que contribuye a esta disminución es la instauración de la poliquimioterapia. Sin embargo, el problema serio se centra en la incidencia de casos nuevos de lepra que no ha presentado la disminución que se esperaba al disponerse de la poliquimioterapia efectiva.

La incidencia o casos nuevos de lepra al año a nivel mundial, sigue siendo igual a la que se presentaba antes de la instauración de la poliquimioterapia, esta corresponde a 400.000 a 600.000 casos nuevos por año, sin embargo en el año 2005 esta incidencia ha bajado a 300.000 casos nuevos.

La prevalencia de la lepra en Colombia en 1986 era de 5,5/10.000; ahora es de 0,5/10.000. La poliquimioterapia se instauró en Colombia en 1986, lo cual contribuyó a la reducción de la prevalencia. Ahora, la lepra en Colombia no es un problema prioritario de salud pública y su control está en fase de post-eliminación, definida como una prevalencia menor de 1 caso por 10.000 habitantes [52]. La reducción de la lepra en Colombia no es un reflejo real con respecto a la distribución de la población; en algunas regiones la prevalencia actual es de 1 a 3/10.000 y en otras es de 0,2 a 0,5/10.000. La incidencia de lepra en Colombia en 2001 fue de 0,8/100.000; sin embargo, se reportaron altas incidencias en los departamentos de Cesar (3,7/100.000), Magdalena (3,8/100.000) y Bolívar (2,7/100.000).

En el departamento de Antioquia y el municipio de Medellín, la prevalencia de lepra ha fluctuado en los últimos años entre el 0,3 y 0,5/10.000 habitantes, cifra que ubica esta región en el período de post-eliminación. Trabajos previos realizados por nuestro grupo del Instituto Colombiano de Medicina Tropical-CES con el municipio de Medellín (Metrosalud) y la Dirección Seccional de Salud de Antioquia (DSSSA), buscando convivientes infectados, han arrojado cifras de infección del 13% a 20% en convivientes asintomáticos; estos convivientes deben ser seguidos para determinar el desarrollo de la enfermedad y prevenir diseminación a la comunidad, y aparición de secuelas e incapacidades, que no solo afectan la vida personal del paciente, sino también la de la población general [15, 16].

Agradecimientos

Esta es una revisión actualizada, basada en el capítulo "Lepra" del libro Enfermedades Tropicales. Editorial CES. Ed: Marcos Restrepo Isaza, David Botero Ramos, Nora María Cardona Castro. 2009. ISBN:978-958-98462-5-4.

Bibliografía

1. Colston MJ. The microbiology of *Mycobacterium leprae*; progress in the last 30 years. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 504-507.
2. Truman RW, Krahenbuhl JL. Viable *M. leprae* as a research reagent. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2001; 69: 1-12.
3. Storrs EE, Walsh GP, Burchfield HP, Binford CH. Leprosy in the armadillo: new model for biomedical research. *Science* 1974; 183: 851-852.
4. Hamilton HK, Levis WR, Martiniuk F, Cabrera A, Wolf J. The role of the armadillo and sooty mangabey monkey in human leprosy. *Int J Dermatol* 2008; 47: 545-550.
5. Eiglmeier K, Parkhill J, Honore N, Garnier T, Teaka F, Telenti A, et al. The decaying genome of *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev* 2001; 72: 387-398.
6. Scollard DM, Gillis TP, Williams DL. Polymerase chain reaction assay for the detection and identification of *Mycobacterium leprae* in patients in the United States. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 642-646.
7. Donoghue HD, Holton J, Spigelman M. PCR primers that can detect low levels of *Mycobacterium leprae* DNA. *J Med Microbiol* 2001; 50: 177-182.
8. You EY, Kang TJ, Kim SK, Lee SB, Chae GT. Mutations in genes related to drug resistance in *Mycobacterium leprae* isolates from leprosy patients in Korea. *J Infect* 2005; 50: 6-11.
9. Matsuoka M. Drug resistance in leprosy. *Jpn J Infect Dis* 2010; 63: 1-7.
10. Hernandez E, Cardona-Castro N, Rodriguez G, Villegas S, Beltran C, Kimura M, et al. [Study of rifampin and dapson resistance in three patients with recurring leprosy]. *Rev Panam Salud Publica* 2008; 23: 73-77.
11. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001; 409: 1007-1011.
12. Reich CV. Leprosy: cause, transmission, and a new theory of pathogenesis. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 590-594.
13. Fine PE. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev* 1982; 4: 161-188.
14. Cardona-Castro N, Beltran-Alzate JC, Manrique-Hernandez R. Survey to identify *Mycobacterium leprae*-infected household contacts of patients from prevalent regions of leprosy in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008; 103: 332-336.
15. Cardona-Castro N, Beltran-Alzate JC, 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: 935-936.
16. 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: 703-707.
17. Fitness J, Tosh K, Hill AV. Genetics of susceptibility to leprosy. *Genes Immun* 2002; 3: 441-453.
18. Alter A, Alcais A, Abel L, Schurr E. Leprosy as a genetic model for susceptibility to common infectious diseases. *Hum Genet* 2008; 123: 227-235.
19. Pannikar V. Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy: 2011-2015. *Lepr Rev* 2009; 80: 353-354.
20. Goulart IM, Bernardes Souza DO, Marques CR, Pimenta VL, Goncalves MA, Goulart LR. Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 101-105.
21. Callegaro-Filho D, Shrestha N, Burdick AE, Haslett PA. A potential role for complement in immune evasion by *Mycobacterium leprae*. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 1373-1382.
22. Fitness J, Floyd S, Warndorff DK, Sichali L, Mwaungulu L, Crampin AC, et al. Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 330-340.
23. Misch EA, Berrington WR, Vary JC, Jr., Hawn TR. Leprosy and the human genome. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010; 74: 589-620.
24. Boddington J. The occurrence of *Mycobacterium leprae* within axons of peripheral nerves. *Acta Neuropathol* 1974; 27: 257-270.
25. 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: 511-524.
26. 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: 1983-1994.
27. Spierings E, De Boer T, Zulianello L, Ottenhoff TH. Novel mechanisms in the immunopathogenesis of leprosy nerve damage: the role of Schwann cells, T cells and *Mycobacterium leprae*. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 349-355.
28. Carvalho KI, Maeda S, Marti L, Yamashita J, Haslett PA, Kallas EG. Immune cellular parameters of leprosy and human immunodeficiency virus-1 co-infected subjects. *Immunology* 2008; 124: 206-214.

29. Moraes MO, Cardoso CC, Vanderborgh PR, Pacheco AG. Genetics of host response in leprosy. *Lepr Rev* 2006; 77: 189-202.
30. 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: 1527-1530.
31. Stefani MM, Martelli CM, Gillis TP, Krahenbuhl JL. In situ type 1 cytokine gene expression and mechanisms associated with early leprosy progression. *J Infect Dis* 2003; 188: 1024-1031.
32. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet* 2004; 363: 1209-1219.
33. Salgame P, Yamamura M, Bloom BR, Modlin RL. Evidence for functional subsets of CD4+ and CD8+ T cells in human disease: lymphokine patterns in leprosy. *Chem Immunol* 1992; 54: 44-59.
34. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 338-381.
35. Yamamura M. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 1992; 255: 12.
36. Pereira AC, Brito-de-Souza VN, Cardoso CC, Dias-Baptista IM, Parelli FP, Venturini J, et al. Genetic, epidemiological and biological analysis of interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms suggests a definitive role for -819C/T in leprosy susceptibility. *Genes Immun* 2009; 10: 174-180.
37. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966; 34: 255-273.
38. Sasaki S, Takeshita F, Okuda K, Ishii N. *Mycobacterium leprae* and leprosy: a compendium. *Microbiol Immunol* 2001; 45: 729-736.
39. Pardillo FE, Fajardo TT, Abalos RM, Scollard D, Gelber RH. Methods for the classification of leprosy for treatment purposes. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1096-1099.
40. Instituto Nacional de Salud. El Laboratorio en Lepra: Bacteriología y Patología. Manual de Procedimientos Básicos. Santafé de Bogotá; 1995..
41. Sehgal VN, Jain MK, Srivastava G. Evolution of the classification of leprosy. *Int J Dermatol* 1989; 28: 161-167.
42. Feitosa M, Krieger H, Borecki I, Beiguelman B, Rao DC. Genetic epidemiology of the Mitsuda reaction in leprosy. *Hum Hered* 1996; 46: 32-35.
43. Lockwood DN. Leprosy elimination-a virtual phenomenon or a reality? *BMJ* 2002; 324: 1516-1518.
44. Norman G, Joseph G, Richard J. Validity of the WHO operational classification and value of other clinical signs in the classification of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004; 72: 278-283.
45. 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: 1077-1083.
46. Wu Q, Li X, Yin Y, Shu H, Wei W, Liu Q, et al. A study on the methods for early serological diagnosis of leprosy and their potential use. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1999; 67: 302-305.
47. Matsuoka M, Aye KS, Kyaw K, Tan EV, Balagon MV, Saunderson P, et al. A novel method for simple detection of mutations conferring drug resistance in *Mycobacterium leprae*, based on a DNA microarray, and its applicability in developing countries. *J Med Microbiol* 2008; 57: 1213-1219.
48. World Health Organization. 2009 Guidelines for Global Surveillance of Drug Resistance in Leprosy. http://www.searo.who.int/LinkFiles/Situation_1-Guidelines_GSDRL_GLP-09.pdf. Consultada el 2 de mayo de 2010.
49. World Health Organization. Enhanced Global Strategy for Further Reducing the Disease Burden due to Leprosy (Plan Period: 2011-2015). http://www.searo.who.int/LinkFiles/GLP_SEA-GLP-2009_3.pdf. Consultada el 5 de enero de 2012.
50. World Health Organization. Report of the global forum on elimination of leprosy as a public health problem 2006. www.searo.who.int/LinkFiles/Guidelines_1-Global_Strategy_Plan_period_06-10.pdf2009. Consultada el 8 de julio de 2010.
51. SIVIGILA. La lepra en Colombia: un problema de salud pública, 2001. http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2001/BOLE13_2001.htm. Consultado el 7 de agosto de 2010.
52. 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.