

El gran imitador: revisión bibliográfica de la lepra.

A great imitator: literature review of leprosy.

Jessica Brii Riday Morúa¹ Omar Banegas Peña² Hilver Barillas Lamuño³ Alejandro José Corella Solano⁴
Norma Banegas Peña⁵

1, 2, 3, 4 y 5 Médico general Trabajador independiente, San José Costa Rica

Contactos: ridaymo6@gmail.com

RESUMEN

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por el *Mycobacterium leprae* o *M. lepromatosis*. Se considera una enfermedad rara en la mayoría de los países desarrollados, pero endémica en muchos países subdesarrollados. Este patógeno afecta principalmente la piel y el sistema nervioso periférico. El curso de la enfermedad está determinado por la respuesta inmunológica del huésped.

Palabras lepra, enfermedad de Hansen, lepra paucibacilar, lepra lepromatosa, lepra limitrofe.

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. It is considered a rare disease in most developed countries, but endemic in many underdeveloped countries. This pathogen mainly affects the skin and the peripheral nervous system. The course of the disease is determined by the immune response of the host.

Keywords: leprosy, Hansen's disease, paucibacillary leprosy, multibacillary leprosy, borderline leprosy.

Cómo citar:

Riday Morúa, J. B.,
Banegas Peña, O. .,
Barillas Lamuño , H.,
Corella Solano, A.
J., & Banegas Peña,
N. El gran imitador:
revisión bibliográfica
de la lepra: revision
bibliografica. Revista
Ciencia Y Salud, 5(3),
Pág.77-86. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.303>

Recibido: 12/abr/2021

Aceptado: 26/may/2021

Publicado: 22/jun/2021



INTRODUCCIÓN

La lepra es considerada una enfermedad epidémica antigua en muchas culturas. Fue descrita por primera vez en la India y China entre los 600 y 400 años antes de Cristo (1). También los egipcios y los persas tienen registro de esta enfermedad, ya que llamaban la atención las lesiones cutáneas desfigurantes (2). A inicios del siglo XV, la lepra era una enfermedad muy frecuente en Europa, pero ha disminuido gradualmente desde el siglo XIX y ahora es una enfermedad rara en esta región (1). Los individuos con esta enfermedad eran aislados en colonias fuera de las ciudades (2).

Esta enfermedad también se conoce bajo el nombre de enfermedad de Hansen. Es una infección crónica causada por la bacteria *Mycobacterium leprae* o *M. lepromatosis* (1), que sigue siendo endémica en más de 140 países alrededor del mundo, a pesar de haber sido eliminada como un problema de salud pública global por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a inicios del siglo XXI (3). Clínicamente, tiene una alta variabilidad ya que depende de la respuesta inmunológica del huésped. Se puede clasificar según el Sistema de Ridley-Jopling y el de la OMS. Sus principales órganos diana son la piel y el tejido nervioso periférico (1). Para llegar a su diagnóstico, se requiere de una alta sospecha clínica. Con el tratamiento temprano y adecuado, se puede lograr la remisión completa.

En esta revisión bibliográfica se abarca la epidemiología, patogénesis, clínica, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Hansen.

Métodos

Para la realización de este artículo se hizo una búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed, Elsevier y Uptodate, con las frases “Enfermedad de Hansen”, “Lepra”, “*Mycobacterium leprae*”, “Lepra multibacilar” y “Lepra paucibacilar”. Se incluyeron revisiones de tema y publicaciones originales creadas entre el período 2016-2021. Se analizaron documentos en idiomas español e inglés. En total se recopilieron 16 artículos y un libro de texto para esta revisión.

Epidemiología

Lepra, o también conocida como enfermedad de Hansen es causada por *Mycobacterium leprae* o *Mycobacterium lepromatosis* (4). El continente con mayor prevalencia es África y en Latinoamérica el país con mayor prevalencia es Brasil, seguido de Guyana (5). Actualmente la incidencia mundial es de 250,000 pacientes nuevos anualmente (4). La lepra existe en más de 100 países en el mundo. Muchos de estos han alcanzado la eliminación total de la enfermedad, pero permanece activa en Brasil, Nepal y Timor Oriental (6). Costa Rica logró la eliminación de la lepra desde 1995, antes de que la OMS proyectara en 1999 la eliminación de la lepra en América para el 2005 (7). En el año 2005, la enfermedad de Hansen fue eliminada como un problema de salud pública ya que otras enfermedades como el VIH y la tuberculosis tomaron un papel más importante (4).

Desde el 2003, el Reglamento de Organización y Funcionamiento del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud de Costa Rica indicó que la enfermedad de Hansen es de notificación individual obligatoria formando parte del Grupo C (7).

Transmisión y Patogénesis

Lepra o Enfermedad de Hansen es una enfermedad infecciosa crónica que afecta la piel y nervios periféricos, causada por el patógeno intracelular *Mycobacterium leprae* la cual presenta mayor tropismo por células mielinizadas y no mielinizadas de Schwann, ante la falta de mecanismos antimicrobianos en las células de Schwann, estas forman un sitio ideal para la bacteria para infectar y reproducirse (8). Hasta el momento, la *M. leprae* es la única bacteria conocida por invadir nervios periféricos superficiales (8). Además de las células nerviosas, otras células diana de este microorganismo son los macrófagos (9). En comparación con otros patógenos bacterianos, la *M. leprae* presenta muy baja variabilidad genética, lo que ha permitido el

rastreo de la enfermedad, demostrado en un estudio filogenético reciente que la mayoría de cepas que infectan humanos son típicamente del este asiático (9). Entre el espectro de manifestaciones clínicas de esta patología, está el extremo de pacientes con “Lepra Lepromatosa”, los cuales poseen alta carga de bacilos, su principal fuente de transmisión (9).

Con respecto a la transmisión, la mucosa nasal se considera la principal ruta de entrada del bacilo, con respecto al resto del proceso, todavía no es completamente entendido pero se han propuesto diferentes modelos como hipótesis de transmisión (9). Con el tiempo, diferentes estudios han demostrado que el armadillo de nueve bandas, *Dasypus novemcinctus*, es el reservorio natural de *M. leprae* implicado en la transmisión zoonótica de la enfermedad, el cual al igual que los humanos, llega a padecer de la infección crónica con manifestaciones características (8). Recientemente se descubrió que las ardillas rojas de las Islas Británicas son reservorios de la enfermedad (10).

El científico alemán Rudolf Virchow fue el primero en describir la alteración química y metabólica generada por la bacteria a las células hospederas, al observar macrófagos con apariencia espumosa referidos como células de Lepra o células de Virchow. Posteriormente notó estos mismos cambios en células de Schwann de nervios en pacientes con Lepra (9). Estudios in vitro confirman la capacidad del bacilo de generar acumulación de lípidos dentro de las células infectadas, esta alteración celular con fenotipo lipogénico denota el cambio drástico que se genera en el metabolismo de la células hospederas (9). Una vez que infecta los nervios periféricos, la *M. leprae* produce complejos biológicos y alteraciones que llevan a degeneración axonal, desmielinización y fibrosis que terminan en daño al nervio (8). Esta lesión de nervio asociada al daño tisular es la consecuencia clínica más importante de la lepra.

Entre las alteraciones intracelulares generadas, en contexto de células de Schwann, se encuentra una disminución en el potencial de acción mitocondrial, lo que le da la ventaja al bacilo ya que genera disminución en la beta oxidación, reducción en la generación de especies reactivas de oxígeno y caída en la oxidación de glucosa, con el fin de reducir el consumo intracelular para la generación de ATP y ser utilizado para el mantenimiento de un sistema antioxidante y para la biosíntesis de lípidos en células infectadas (9).

Por otro lado, este acúmulo lipídico intracelular genera una producción abundante de prostaglandina E2 (PGE2) en células infectadas. Dicha prostaglandina es un potente modulador inmune que promueve acumulación de células T reguladoras e inhibe el T helper type 1 (Th1) y funciones microbicidas de los macrófagos, lo que termina en limitar la respuesta inmune celular para controlar la infección (9). Además, la PGE2 se ha relacionado directamente con la producción de interleucina-10 (IL-10), la cual altera la función de los macrófagos permitiendo que en dichas células, la bacteria alcance altas tasas de reproducción intracelular (9). Tomando todos estos cambios en conjunto, se puede determinar que la modificación lipídica intracelular generada por la bacteria promueve cambios importantes en relación con los mecanismos inmunológicos de tolerancia, lo cual lleva a la supervivencia y proliferación del patógeno. Por otro lado, una vez que el bacilo logra sostener su replicación intracelular, lleva a una disminución en la producción de interferón gamma por parte de los macrófagos, generando también un aumento en la diferenciación de linfocitos T en linfocitos T reguladores en comparación a la menor cantidad de linfocitos T CD4+ contribuyendo también a la tolerancia por parte del huésped al microorganismo lo que lleva a una infección crónica (9).

Clínica y Clasificación

Hay dos esquemas principales de clasificación de la Enfermedad de Hansen. El Sistema de Ridley-Jopling que integra hallazgos histológicos, clínicos y el índice bacteriológico (BI) (3). La Organización Mundial de la Salud recomienda que se use esta clasificación en los programas de control de la Lepra para el tratamiento quimioterapéutico moderno que actualmente se emplea a los pacientes (7). Este sistema se encarga de categorizar los diferentes tipos de espectros de la lepra, dependiendo de la magnitud de la respuesta inmune ante el organismo. Dentro de los diferentes espectros de la lepra existen: la Lepra Tuberculoide Polar (TT), Lepra Tuberculoide Borderline (BT), Lepra borderline-borderline (BB), Lepra Lepromatosa Borderline (BL)

y la Lepra Lepromatosa Polar (LL), citados en orden desde la alta respuesta inmune contra la bacteria hasta aquellos con baja respuesta inmune respectivamente (3, 11). La TT es la forma más benigna y estable de la enfermedad (7). La mayoría de pacientes se ubican en las categorías borderline (BT, BB y BL) o también conocidos como dismórficos, que son caracterizados por ser inmunológicamente inestables y presentan manifestaciones que no encajan en las formas polares del espectro de la lepra, sino que son hallazgos clínicos intermedios (11). Al final del espectro se encuentra LL, que es la forma más severa, en donde se ha evidenciado ausencia de respuesta inmune ante el patógeno, lo cual conlleva a una diseminación de la enfermedad, por lo cual se pueden apreciar múltiples lesiones que pueden afectar varios órganos, entre ellos, testículo y riñón (3). Además, existe la Lepra Indeterminada (IL) que caracteriza a individuos que aún no han desarrollado una respuesta inmune ante el organismo y pueden progresar a Lepra tuberculoide o lepromatosa, esta categoría es aceptada como la presentación inicial de la lepra (3, 11). La IL usualmente presenta baciloscopía negativa, el número de lesiones es variable, se han descrito lesiones hipopigmentadas de bordes indefinidos y usualmente solo hay cambio en la termocepción (3, 11).

La otra clasificación es la de la OMS que se basa en el BI, la cual utiliza la escala logarítmica de Ridley Jopling y el grado de positividad se establece al medir el número de bacilos alcohol ácido resistentes (BAAR) por campo óptico (7). Se categoriza como Lepra Paucibacilar (PB) si el número de lesiones en la piel es de 1-5 y Multibacilar (MB) si el número de lesiones supera 5 (3). En general, las categorías IL, TT y BT tienen baciloscopías débilmente positivas o negativas comparado a las categorías BB, BL y LL que son positivas (11). Ambos sistemas de clasificación se pueden apreciar con mayor detalle en el Anexo 1.

Clasificación OMS	Paucibacilar		Multibacilar		
Clasificación de Ridley-Jopling	TT	BT	BB	BL	LL
BI	0 o 1+(raro)	1-2 +	2-3+	3-4+	4-6+
Descripción de la lesión	Placas y máculas eritematosas o hipopigmentadas bien definidas, secas, escamosas	Placas y máculas eritematosas infiltrativas secas	Lesiones anulares hipopigmentadas con borde interno definido y borde externo indefinido, algo brillantes con apariencia de "Queso Suizo"	Lesiones anulares y lepromas/hansenomas (pápulas y nódulos), brillantes	Lepromas/hansenomas y máculas infiltrativas, brillantes, eritematoso-hipopigmentado ligeramente edematosas que pueden aumentar de tamaño ocasionando áreas de edema extenso
Número de lesiones	Única	Única o pocas	Varias	Múltiples	Innumerables
Distribución	Localizada	Asimétrica	Asimétrica	Simétrica	Simétrica
Crecimiento de vello en lesión	Ausente	Disminuido	Algo disminuido	Levemente disminuido	No se ve afectado

Sensación	Ausente sobre placas	Ausente sobre placas	Moderadamente disminuido	Levemente disminuido	A medida que progresa es de afectación difusa en "guante y calcetín" simétrica
Otros hallazgos					Madarosis, eritema nodosum leprosum

Anexo 1. Clasificación de la OMS y de Ridley-Jopling. TT, Lepra Tuberculoide Polar; (BT), Lepra Tuberculoide Borderline ; BB, Lepra borderline-borderline; BL, Lepra Lepromatosa Borderline; LL, Lepra Lepromatosa Polar; IL, Lepra Indeterminada. (3, 11)

La presentación clínica varía ampliamente dependiendo de la respuesta inmune del individuo ante la infección. La lepra siempre compromete nervios periféricos, casi siempre afecta la piel y muy frecuentemente afecta las membranas mucosas (12). Entre otros sistemas que también se pueden ver comprometidos están las articulaciones, ojos, tracto respiratorio superior, testículos y glándulas adrenales (3). Es importante recalcar que el bacilo de la lepra tiene predisposición a sitios más fríos del cuerpo evitando las zonas más calientes como axilas, ingle, muslo interno, peroné y cuero cabelludo, también conocidas como zonas inmunes (12).

Las manifestaciones clínicas más común son las placas o máculas bien definidas eritematosas o hipopigmentadas asociadas a anestesia total o reducida del sitio (3). Esta lesión se encuentra en pacientes con TT caracterizada por una enfermedad menos severa debido a una respuesta vigorosa por parte del sistema inmune de tipo TH1 en contra del M. Leprae (3). Los lepromas/hansenomas son nódulos o placas que se pueden ubicar en diferentes lugares; si se localizan en cara dan un aspecto de fascies leoninas y aquellos que se ubican en nariz generan obstrucción nasal, epistaxis, perforación septal y resorción del cartílago nasal (nariz de trébol) (12).

Otra manifestación que ocurre tempranamente es la neuropatía, la cual es importante valorar para reducir las comorbilidades de la enfermedad (3). El M. leprae tiene una gran afinidad a las células de Schwann y macrófagos. La neuropatía ocurre secundaria a dos mecanismos: daño directo del bacilo hacia el nervio o por la respuesta inmune inflamatoria en contra de la bacteria. Cuando existe daño neurológico intenso se asocia a una alta respuesta inmune por parte del huésped. Es primordial destacar que la lepra no afecta al sistema nervioso central (12). La manifestación neurológica más comúnmente descrita es la mononeuropatía múltiple, que ocurre en un 95% de los casos. Como anteriormente se ha citado, el compromiso neurológico es dependiente de la temperatura, afectando nervios como el ulnar, mediano, peroneal, poplíteo lateral y tibial posterior que coinciden con zonas más frías del cuerpo (13). Además, puede llegar a comprometer nervios craneales como el nervio Trigémino y Facial. Los hallazgos clínicos son diversos y varían desde anestesia, debilidad extrema hasta úlceras y deformidades, asimismo pueden sufrir disfunción autonómica como por ejemplo anhidrosis y alopecia. Estos se pueden manifestar como episodios agudos que interrumpen un episodio crónico de neuropatía (13).

Con la introducción de la terapia multifarmacológica para la lepra se han reducido en frecuencia las complicaciones oftalmológicas. El 70-75% de los casos tiene compromiso ocular, esto ocurre como resultado de la invasión bacilar a la cámara ocular anterior y al daño directo a los nervios oculares (3). Entre las complicaciones oculares se encuentran: lagofthalmos, cataratas, atrofia del iris, un 5% presenta ceguera, entre otras complicaciones. La afectación ocular se ha visto más común en las categorías BL y LL comparados con las demás (3).

El compromiso de mucosa nasal y oral es relativamente común y es frecuente que se evidencie en la categoría clínica LL. Usualmente la vía de entrada del complejo M. Leprae es a través de la mucosa nasal. Estos

lepromas eventualmente se ulceran o pueden ser asintomáticos. A pesar de evidenciarse una mucosa oral clínicamente normal se pueden demostrar hallazgos histopatológicos de lepra (3).

Existen diferentes tipos de reacciones leprosas. La Reacción leprosa tipo I / reacción reversa se asocia con una hipersensibilidad de tipo atrasada y usualmente se logra observar en pacientes con TT y borderline (BT, BB o BL) con recuperación inmunológica durante o después del tratamiento. Este se caracteriza por engrosamiento de los nervios, neuralgia, edema en cara y extremidades, entre otras. La reacción leprosa tipo II / reacción del eritema nodosum leprosum se presenta en individuos con LL y BL bajo tratamiento. Esta se manifiesta como una vasculitis de células pequeñas y puede afectar cualquier tejido que contenga antígenos leprosos. Se presenta como: fiebre, artralgias o artritis, eritema nodoso, iridociclitis, glomerulonefritis, linfadenitis, hepatoesplenomegalia, entre otras. Y por último, una LL difusa vista en América Central y América del Sur que se presenta con fenómenos tromboticos además de vasculitis de pequeños vasos es la reacción leprosa tipo III/ fenómeno de Lucio (12).

Diagnósticos diferenciales

Los diferentes diagnósticos diferenciales se pueden apreciar en el anexo 2 (3, 11, 12).

Compromiso orgánico	Diagnóstico diferencial
Mucosa nasal	-Infecciones bacterianas: tuberculosis, sífilis Infecciones Protozoarias: leishmaniasis mucocutánea -Malignidad: linfoma, carcinoma de células basales
Dermatológico	Tiña corporis, vitiligo, sarcoidosis, acné vulgaris, neurofibromatosis, liquen plano, psoriasis, Linfoma Cutáneo de células T
Neurológico	Atrofia neurogénica esquelética (Tooth-Charcot-Hoffman), siringomielia, síndrome de Guillain-Barre, herpes zoster, parálisis de Bell
Extremidades	Síndrome de túnel carpal, contractura de Dupuytren, úlceras diabéticas, sífilis,
Facies leoninas	Sarcoidosis, neurofibromatosis, granuloma faciales, Linfoma Cutáneo de células T
Madarosis	Sífilis secundaria, hipotiroidismo, alopecia areata

Anexo 2. Diagnósticos diferenciales de Lepra (3, 11, 12)

Diagnóstico

Es crucial el diagnóstico temprano de la enfermedad ya que menores serán los riesgos de secuelas, reduciendo además el periodo de contagio, e interrumpiendo la transmisión (7).

La lepra afecta los nervios periféricos, piel y mucosa de la vía respiratoria superior. La primera manifestación generalmente es dermatológica (1). Se establecieron 3 signos cardinales para el diagnóstico clínico.

1. Pérdida de sensibilidad en la lesión cutánea
2. Engrosamiento de los nervios periféricos
3. Frotis cutáneos positivos

El paciente es diagnosticado cuando presenta 2/3 signos cardinales (4).

La pérdida de sensibilidad se examina con una torunda de algodón. Con los ojos cerrados el paciente tiene que indicar dónde lo sintió (4).

Los nervios periféricos engrosados pueden ser cutáneos o subcutáneos cercanos a los parches de piel. Se

debe palpar el nervio ulnar, el radiocutáneo, el mediano, el tibial posterior y poplíteo lateral. Se evalúa grosor, consistencia y dolor (4).

El frotis cutáneo se toma de “zonas frías”, por ejemplo de los lóbulos de las orejas, mucosa nasal, frente, barbilla y rodillas (3). Se toma muestra de las zonas periféricas cuando se sospecha de lepra paucibacilar y de zonas centrales si es lepra multibacilar (4). Se utiliza la técnica de Ziehl Neelsen(3).

Otra prueba de laboratorio útil pero no específica es la detección de anticuerpos contra antígeno Glicolípidido Fenólico 1 (PGL-1) específicos para *M. leprae*. Esta prueba puede ser negativa en lepra paucibacilar. Generalmente se utiliza para clasificar entre lepra paucibacilar y multibacilar. Se pueden realizar biopsias de piel y examinación histopatológica. Se toma la biopsia de los márgenes de las lesiones y se incluye la dermis y la grasa subcutánea (3). Se utiliza la técnica de Ziehl Neelsen (5). En la lepra tuberculoide no hay bacilos pero sí granulomas tuberculoideos, los cuales dan el diagnóstico. En la lepra lepromatosa, se encuentran células de Virchow, bacilos agrupados y epidermis atrofiada (5).

En Estados Unidos se utiliza la PCR, sin embargo en otros países no se utiliza porque es muy costosa (3).

Tratamiento

En Costa Rica, todas las formas clínicas de pacientes con enfermedad de Hansen se llevan a cabo utilizando un régimen ambulatorio. Únicamente aquellos casos que presenten algún tipo de complicación médico-quirúrgica o reacción leprosa se hospitalizan (7).

Los fármacos de elección para el tratamiento de la enfermedad de Hansen son dapsona, clofazimina y rifampicina (14, 15, 2). Minociclina, claritromicina y ofloxacina se utilizan como alternativas para pacientes con intolerancia a alguno de los fármacos de elección (15, 2). El régimen de tratamiento se debe escoger de forma individualizada, ya que va a depender del tipo de lepra y tasas de resistencia bacteriana (14). Previamente se utilizaba monoterapia, pero debido a la disminución en la efectividad del tratamiento se realizó el cambio hacia una terapia con múltiples fármacos (15). El esquema actual previene el desarrollo de resistencia y rápidamente disminuye la infectividad de los pacientes (16). El esquema de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud consiste de dapsona, clofazimina y rifampicina durante seis meses para lepra paucibacilar y doce meses para lepra multibacilar (14, 15, 2, 16, 17). El National Hansen’s Disease Program (NHDP) publicó su esquema de tratamiento para Estados Unidos y consiste de dapsona, rifampicina y clofazimina durante 12 meses para lepra paucibacilar y 24 meses para lepra multibacilar. Las reacciones leprosas mencionadas previamente, van a ser tratadas con corticosteroides sistémicos y talidomida (14, 2). Se recomienda la profilaxis con rifampicina en dosis única para adultos que hayan tenido contacto con pacientes diagnosticados con lepra (15). Ver anexos 3 y 4 para esquema de tratamiento.

	Fármacos	Duración
Lepra paucibacilar	Dapsona 100 mg por día Rifampicina 600 mg una vez al mes	6 meses
Lepra multibacilar	Dapsona 100 mg por día Rifampicina 600 mg por día Clofazimina 300 mg una vez al mes y 50 mg por día	12 meses

Anexo 3. Esquema de tratamiento recomendado por la OMS.

	Fármacos	Duración
Lepra paucibacilar	Dapsone 100 mg por día Rifampicina 600 mg por día	6 meses
Lepra multibacilar	Dapsone 100 mg por día Rifampicina 600 mg por día Clofazimina 300 mg una vez al mes y 50 mg por día	12 meses

Anexo 4. Esquema de tratamiento recomendado por NHDP.

Pronóstico

La enfermedad de Hansen es curable y cuando es tratada en etapas tempranas se puede evitar el desarrollo de secuelas. El paso a una terapia con múltiples fármacos logró reducir las recaídas y recurrencias de la enfermedad. La OMS calcula que el riesgo de recaída es de 0.77% en pacientes con lepra multibacilar y de 1.07% en lepra paucibacilar, nueve años después de finalizar tratamiento. Los factores que predisponen a recaídas o recurrencias son: terapia inadecuada, terapia irregular y monoterapia. (15)

CONCLUSIÓN

La lepra es una enfermedad infecciosa y crónica, generalmente causada por *Mycobacterium leprae*. Se presenta con manifestaciones en piel y nervios. La enfermedad de Hansen sigue siendo prevalente en muchos países endémicos. El diagnóstico se realiza con frotis cutáneos, biopsias de piel y una buena sospecha clínica. Lo más difícil de diagnosticar esta enfermedad es tenerla dentro de diagnósticos diferenciales, ya que no es muy común y sus signos clínicos son inespecíficos. Diagnosticada en estadios tempranos, es curable y se evita el desarrollo de secuelas. El tratamiento está basado en antibióticos: dapsona, clofazimina y rifampicina. Debido al uso de múltiples fármacos, se han logrado reducir las recaídas y recurrencias de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kundakci N, Erdem C. Leprosy: A great imitator. Clin Dermatol. 2019 May-Jun;37(3):200-212. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.002
2. Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. J Dtsch Dermatol Ges. 2017 Aug;15(8):801-827. doi: 10.1111/ddg.13301
3. Maymone MBC, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, Hugh J, Dellavalle RP, Dunnick CA. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. J Am Acad Dermatol. 2020 Jul;83(1):1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.080.
4. Alemu Belachew, W., & Naafs, B. (2019). Position statement: LEPROSY: Diagnosis, treatment and follow up. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. doi:10.1111/jdv.15569
5. Jiménez-Luna G. Enfermedad de Hansen en el Perú. SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA [Internet]. 2017 [cited 10 February 2021];(VOL 28):208-219.

6. Tablada Robinet María Elena, Marrero Rodríguez Haidee, López Pupo Natacha, Mulén Tablada Dianelis, Pérez González Oleidis. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes timorenses con enfermedad de Hansen. MEDISAN [Internet]. 2019 Feb [citado 2021 Feb 18]; 23(1): 89-99.
7. José S, Rica C. NORMAS PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD DE HANSEN EN COSTA RICA [Internet]. Ministeriodesalud.go.cr. [citado el 9 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-y-guias/otros-eventos/2307-norma-enfermedad-hansen-2014/file>
8. Chavarro-Portillo B, Soto C, Guerrero M. Mycobacterium leprae's evolution and environmental adaptation. Acta Tropica. 2019;197:105041.
9. Santos de Macedo C, Lara F, Pinheiro R, Schmitz V, de Berrêdo-Pinho M, Pereira G et al. New insights into the pathogenesis of leprosy: contribution of subversion of host cell metabolism to bacterial persistence, disease progression, and transmission. F1000Research. 2020;9:70.
10. Avanzi C, del-Pozo J, Benjak A, Stevenson K, Simpson V, Busso P et al. Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. Science. 2016;354(6313):744-747.
11. Cruz, Rossilene Conceição da Silva et al. "Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients." Anais brasileiros de dermatologia vol. 92,6 (2017): 761-773. doi:10.1590/abd1806-4841.20176724
12. Kundakci, Nihal, and Cengizhan Erdem. "Leprosy: A great imitator." Clinics in dermatology vol. 37,3 (2019): 200-212. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.01.002
13. Lau, K H Vincent. "Neurological Complications of Leprosy." Seminars in neurology vol. 39,4 (2019): 462-471. doi:10.1055/s-0039-1687884
14. Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J. Principios de Medicina Interna (2 T.). 19th ed. Mexico, DF: McGraw-Hill Professional Publishing; 2016
15. Maymone M, Venkatesh S, Laughter M, Abdat R, Hugh J, Dacso M et al. Leprosy: Treatment and management of complications. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020;83(1):17-30.
16. Mungroo M, Khan N, Siddiqui R. Mycobacterium leprae: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. Microbial Pathogenesis. 2020;149:104475.
17. Reibel, F., Cambau, E., & Aubry, A. (2015). Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. Médecine et Maladies Infectieuses, 45(9), 383-393. doi:10.1016/j.medmal.2015.09.002