

## Luces y sombras... “Piense en Lepra”

El avance en el conocimiento de la lepra, durante las últimas cuatro décadas, ha sido un camino sembrado de luces y sombras.

Sin lugar a dudas, un primer logro fue la disminución de su prevalencia a nivel mundial a partir de la implementación de la terapia multidroga (TMD), en 1982. Estos esquemas TMD, distribuidos gratuitamente por la OMS, han hecho posible que más de 15 millones de enfermos sean curados desde su advenimiento<sup>1</sup>. Son muy eficaces, con índices de recaídas muy bajos, inferiores al 1% en un seguimiento de 12 años, además de ser cada vez más cortos en su duración, de 6 meses a 1 año<sup>2,3</sup>. Sin embargo, ellos no han podido detener la transmisión de la enfermedad, ni la discapacidad que ésta conlleva y el número de casos nuevos, con discapacidad grado 2 (DG2) al momento del diagnóstico, evidencia una muy lenta tendencia declinante a nivel mundial (Tabla 1)<sup>4</sup>.

Un hito trascendente en el conocimiento del *Mycobacterium leprae* (ML) ha sido la identificación y el análisis de la secuencia completa de su genoma. Esto ha permitido una mejor comprensión de la fisiopatología y genética de la enfermedad y posibilitó el desarrollo de herramientas moleculares, útiles para su diagnóstico, monitoreo de la transmisión y detección de resistencias medicamentosas<sup>5</sup>.

Estudios filogeográficos, realizados con estas técnicas, han permitido identificar 4 diferentes especies del ML (c/u con 4 subtipos, 16 subtipos en total) provenientes de zonas geográficas muy distantes entre sí: Brasil, India, EE.UU. y Tailandia, y cuyos genomas son prácticamente idénticos (en un 99.9%)<sup>6</sup>. Esta falta de variación en las secuencias de los genomas explicaría la baja probabilidad de mutaciones genéticas, a diferencia de lo observado con otros agentes etiológicos, como los virus.

No hay dudas que el ML es transmitido de persona a persona y los estudios epidemiológicos demuestran que “el riesgo de infección sigue una clara estratificación”. Un estrecho contacto con un paciente bacilífero aumenta el riesgo de contraer la enfermedad. El riesgo es mayor si el contacto es con pacientes multibacilares (MB) que con paucibacilares (PB). A su vez, es mayor entre contactos cercanos o sociales de pacientes MB que entre la población general<sup>7</sup>.

Pero también es probable que haya otros patrones de transmisión. Se ha comprobado, por PCR que las mucosas nasal y oral son la entrada y salida del ML y su transmisión ocurre por vía inhalatoria a través de las microgotas aéreas. Se ha comprobado la existencia de portadores nasales asintomáticos en áreas endémicas (5% de la población). Sin embargo, la detección del ML en la mucosa nasal no implicaría necesariamente que éstos desarrollen la enfermedad, que solo ocurriría entre el 1 y el 10%<sup>8,9</sup>.

TABLA 1.– Tendencia de casos nuevos de lepra con discapacidad grado 2, por región, OMS 2011-2020<sup>4</sup>

Regiones OMS	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
África	2300	2709	2560	2705	3076	2899	2990	2797	2933	2441
Américas	2382	2420	2168	2207	2022	1940	2150	2324	2544	1609
Mediterránea Oriental	753	700	219	300	317	299	316	316	254	257
Europa	0	0	0	0	0	4	1	2	4	3
Sudeste Asiático	7095	8012	7964	8544	8792	7538	6513	5626	4817	2713
Pacífico Occidental	549	569	386	345	312	363	301	258	264	175
Mundial	13079	14410	13297	14101	14519	13043	12271	11323	10816	7198

Es posible que el portador sano, con infección subclínica, juegue un rol en la transmisión, lo que explicaría que, en una gran proporción de enfermos, en áreas de alta endemia, sea difícil reconocer el caso índice.

Otra vía de transmisión, aunque probablemente sea la excepción más que la norma, es a través de la inoculación mecánica o por contaminación de heridas o instrumental (tatuajes, traumatismos, vacunación)<sup>7</sup>.

Se ha investigado, también, el posible reservorio ambiental del ML. En áreas de alta prevalencia, como Indonesia e India, se detectó por PCR la presencia del ML en muestras de agua y suelo<sup>10</sup>. Estos hallazgos han sido cuestionados por los posibles falsos positivos con otras micobacterias ambientales. Si bien el ML puede sobrevivir varios días en el suelo y en el agua, así como tolerar diferentes condiciones climáticas, aún no se ha confirmado su presencia como verdadero reservorio ambiental (en términos de supervivencia o replicación).

La lepra en animales en estado salvaje se ha detectado tanto en armadillos, como en monos y chimpancés<sup>11</sup>, esto llevaría a considerarlos como reservorio zoonótico. En el sur de EE.UU. se identificó la misma especie del ML en armadillos y pacientes infectados<sup>7</sup>. Sin embargo, la transmisión entre animales y humanos aún no ha podido ser del todo aclarada.

La persistencia en la detección de casos nuevos ha conducido, desde hace años, a promover estrategias de profilaxis.

Una de ellas es la administración de una sola dosis de rifampicina (RMP) a los contactos de pacientes MB recién diagnosticados, esta medida logra una reducción del riesgo de infección del 57% durante los dos primeros años<sup>12, 13</sup>.

Otra estrategia es la inclusión de la vacunación con BCG, con un efecto protector del 60%. En contactos previamente inmunizados aumentaría al 80%. Con este fundamento se ha planteado la quimioinmunoprofilaxis (PEP-Hans) que incluye una dosis de RMP seguida de la vacunación con BCG, administrada a los contactos de pacientes recién diagnosticados<sup>13</sup>.

También ha habido progresos en investigación y desarrollo de una vacuna (Lepvax), una proteína de fusión con un adyuvante, el que facilitaría una rápida respuesta Th1. Son promisorios los estudios en armadillos: retrasaría y reduciría el daño neural. Sería inocua en sujetos infectados y no infectados e induciría una larga inmunidad<sup>14</sup>.

Se ha avanzado en muchos aspectos de la lepra, pero la transmisión de la enfermedad no se habrá interrumpido mientras continúe la detección de casos nuevos, con discapacidades avanzadas al momento del diagnóstico y en poblaciones de baja edad<sup>4, 15</sup>.

Con respecto a la Argentina, la situación epidemiológica de la lepra, la ubica entre aquellos países de baja endemia. Al igual que ocurre a nivel mundial, hay una lenta disminución del número de casos nuevos detectados. En 2019 se registraron 211 casos nuevos y durante el 2020, a pesar del subregistro por la emergencia sanitaria COVID-19, se notificaron 131 casos nuevos, el 11.5% de ellos con DG2 al momento del diagnóstico, el 10% eran niños, niñas y adolescentes<sup>16</sup>.

Es interesante lo observado en el hospital F. J. Muñiz. Durante el año 2020 se realizaron 2 encuestas en forma virtual referidas al conocimiento y sospecha de la lepra; la primera en los centros de atención primaria de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (174 encuestados): La segunda encuesta fue dirigida a los asistentes al Curso Nacional de Actualización en lepra para el personal de salud, previo al inicio del mismo (126 encuestados). En ambas poblaciones se evidenció un conocimiento correcto de la enfermedad, sin embargo, el 60 y el 90% de los encuestados (del Curso y de los centros de atención primaria, respectivamente) nunca sospecharon la enfermedad independientemente de los años de experiencia laboral. La falta de sospecha a nivel de la atención primaria, es un signo de alarma que aleja la posibilidad de un diagnóstico temprano con las graves consecuencias de discapacidad que esto ocasiona.

Hay luces y sombras en este largo camino leproológico... Hace más de cuatro décadas, un maestro argentino impuso como eslogan “piense en lepra”, la vigencia de este mensaje es evidente en tanto persista la enfermedad en nuestro país.

Liliana Olivares

Servicio de Dermatología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz,  
Buenos Aires, Argentina  
e-mail olivaresliliana@yahoo.com.ar

1. Van'T Noordende AT, Hinders DC, Tiwari A, Richardus JH, Van Brakel WH. A leprosy elimination investment case: proceedings of an expert consultation. *Lepr Rev* 2019; 90: 124-7.
2. Lockwood DN, Butlin CR, Penna GO. Current leprosy multi-drug treatment duration for MB patients (12 months) produces good clinical outcomes over many years (Editorial). *Lepr Rev* 2021; 92: 97-101.
3. Lockwood DN, Penna GO, Lambert S, Vasudev Pai V, Walker SL. Safer and newer antimicrobial drugs for leprosy-time to test monthly ROM in an adequately powered randomised trial? *Lepr Rev* 2022; 93: 96-101.
4. WHO. Global leprosy (Hansen disease) update 2020: impact of COVID-19 on global leprosy control. *Weekly epidemiological record (WER)* 2021; 96: 421-44.
5. Singh P, Cole ST. *Mycobacterium leprae*: genes, pseudogenes, and genetic diversity. *Future Microbiol* 2011; 6: 57-71.
6. Monot M, Honoré N, Garnier T, et al. Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. *Nat Genet* 2009; 41, 1282-9.
7. Bratschi MW, Steinmann P, Wickenden A, Gillis TP. Current knowledge on *Mycobacterium leprae* transmission: a systematic literature review. *Lepr Rev* 2015; 86: 142-55.
8. Araujo S, Oliveira Freitas L, Goulart LR, Bernardes Goulart IM. Molecular evidence for the aerial route of infection of *Mycobacterium leprae* and the rol of asymptomatic carriers in the persistence of leprosy. *Clin Infec Dis* 2016; 63: 1412-20.
9. Urgesa K, Bobosha K, Seyoum B, et al. High rate of *Mycobacterium leprae* infection and nasal colonization among household contacts of previously undiagnosed leprosy patients. *Lepr Rev* 2021; 92: 276-86.
10. Turankar RP, Lavania M, Singh M, et al. Presence of viable *Mycobacterium leprae* in environmental specimens around houses of leprosy patients. *Indian J Med Microbiol* 2016; 34: 315-21.
11. Hockings K, Mubemba B, Avanzi C, et al. Leprosy in wild chimpanzees. *Nature* 2021; 598: 652-74.
12. Cairns W, Smith S, Aerts A. Role of contact tracing and prevention strategies in the interruption of leprosy transmission. *Lepr Rev* 2014; 85: 2-17.
13. Schoenmakers A, Mieras L, Budiawan T, Van Brakel WH. The state of affairs in post-exposure leprosy prevention: A descriptive meta-analysis on immuno- and chemoprophylaxis. *Res Rep Trop Med* 2020; 11: 97-117.
14. Duthie MS, Pena MT, Ebenezer GJ, et al. LepVax, a defined subunit vaccine that provides effective pre-exposure and post-exposure prophylaxis of *M. leprae* infection. *NPJ Vaccines* 2018; 3:12.
15. Upturi B, Vulchi N, Singh R, et al. Prevalence and risk factors for grade 2 disability among newly diagnosed leprosy in children and adolescents: a record based analysis from India. *Lepr Rev* 2022; 93: 79-88.
16. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud, Argentina. *Boletín N° 5: Tuberculosis y Lepra en la Argentina*. 2022. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-5-tuberculosis-y-lepra-en-la-argentina>; consultado agosto 2022.