

Enfermedad de Hansen, un problema de salud milenario

Hayleen García Rivas, Enilson Alejandro Luces, Julio Duque, Jhonnys Maluenga, Elizabeth Ball, María Gabriela González.

Recibido: 8 de Diciembre de 2022

Aceptado: 20 de diciembre de 2022

Resumen

La lepra, o enfermedad de Hansen, es un importante problema de salud, causado por *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis* afectando piel y nervios periféricos. Está descrito que la mayoría de las personas no desarrollan la enfermedad después de la exposición y depende de factores como el estado inmunitario e influencias genéticas. Su prevalencia es variable, especialmente en países de escasos recursos. Las manifestaciones clínicas, representan un espectro muy amplio, debe considerarse en el contexto de lesiones cutáneas que son crónicas y que no responden al tratamiento estándar para afecciones más comunes o al observar pérdida sensorial asociada. Se debe realizar el diagnóstico precoz e iniciar tratamiento acorde a la Organización Mundial de la Salud para evitar complicaciones irreversibles y la carga emocional y estigma social que conlleva..

Presentamos el caso de un paciente masculino de 27 años de edad, previamente sano, con clínica de episodios febriles y lesiones costrosas en ambas piernas, no dolorosas a la palpación, así como lesiones tipo pápulas sobreelevadas en miembro superior izquierdo y área cigomática bilateral, confluyentes, sobreelevadas, con sensibilidad conservada y de tamaño variable. Se realizan

hemocultivos, urocultivo y múltiples paraclínicos en busca de foco infeccioso y todos resultaron negativos. Se recibe biopsia de piel compatible con bacilos ácido-alcohol resistentes, inicialmente con sospecha diagnóstica de tuberculosis cutánea, Se solicita tinción de Faraco-Fite, con resultado positivo para lepra borderline lepromatosa. Por lo cual se inicia tratamiento de primera línea con Dapsona, Rifampicina y Clofazimina, con egreso satisfactorio.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Hansen; lepra; tuberculosis cutánea; complejo *Mycobacterium*.

ABSTRACT.

Hayleen García Rivas, Enilson Alejandro Luces, Julio Duque, José Quijada Palacios, Jhonnys Maluenga

Leprosy, or Hansen's disease, is a major health problem, caused by *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepromatosis* affecting skin and peripheral nerves. Most people do not develop the disease after exposure and it depends on factors such as immune status and genetic influences. Its prevalence is variable, especially in countries with scarce resources. Its clinical manifestations represent a very broad spectrum; however, it must be considered in the context of skin lesions that are chronic and do not respond to standard treatment for more common conditions or when observing associated sensory loss. Early diagnosis must be made and treatment according to the World Health Organization should be initiated to avoid irreversible complications and the emotional burden and social stigma that it entails. We present the case of

* Servicio de Medicina Interna y Dermatología. Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

a 27-year-old male patient, previously healthy, with symptoms of febrile episodes and raised crusty lesions on both legs, not painful on palpation, as well as raised papule-type lesions on the left upper limb and bilateral zygomatic area, confluent, raised, with preserved sensitivity and of variable size.

Blood and urine cultures and multiple paraclinical were performed to search for an infectious focus, all of which were negative.

A skin biopsy compatible with acid-fast bacilli was received, initially as a diagnostic suspicion of cutaneous tuberculosis, however, Faraco-Fite staining was requested, with a positive result for lepromatous borderline leprosy. First-line treatment with Dapsone, Rifampicin and Clofazimine was started, with satisfactory discharge.

KEYWORDS: *Hansen's disease; leprosy; cutaneous tuberculosis; Mycobacterium complex.*

Introducción

La enfermedad de Hansen, también conocida como lepra, es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis*, los cuales comprenden el "complejo *Mycobacterium leprae*". Ambos son bacilos ácido-alcohol resistentes, microorganismos intracelulares obligados con afinidad por las células de Schwann y el sistema retículoendotelial y causan la misma enfermedad clínica.¹

Es una patología infecciosa milenaria con evidencia arqueológica que sitúa a la bacteria en humanos desde el Segundo Milenio antes de Cristo, siendo por esto mencionada en textos como la Biblia.

En 1990, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la meta de eliminar la lepra como problema de salud pública para el 2000; buscando una reducción de la prevalencia a <1 caso por 10.000 habitantes. Donde entre 1985 y 2011, descendió de 21,1 a 0,373. No obstante, para el 2019, la OMS reporta 202.256 nuevos casos de lepra. La mayoría en entornos de recursos limita-

dos, como la India, Brasil, Indonesia, Nepal y Bangladesh.³ Mientras que en Latinoamérica en 2018, es destacable que se encontraba de quinto lugar Venezuela con 245 casos.⁴

Contrario a las creencias populares, la lepra no es altamente contagiosa.⁵ Sus mecanismos de transmisión no se comprenden completamente, usualmente es por vía respiratoria, contacto con piel lesionada y/o con armadillos. Deben existir condiciones para desarrollarla después de la exposición, como la cercanía del contacto y el tipo de lepra, edades extremas de la vida, influencias genéticas y alteraciones del sistema inmune.⁶ La lepra, puede variar desde la forma tuberculoide o paucibacilar, hasta el otro extremo de la lepra lepromatosa o multibacilar.⁷

Se usa para diagnóstico, la biopsia de piel con tinción de Faraco-Fite y la reacción en cadena de la polimerasa de ADN de *M. leprae* y *M. lepromatosis* en tejido.⁸ Se trata con la combinación de dapsona, rifampicina y, para la enfermedad lepromatosa, clofazimina. Usados en combinación, han demostrado ser efectivos.⁹

El diagnóstico tratamiento precoces son vitales para minimizar complicaciones irreversibles y que pueden requerir atención de por vida.⁷ Por esto, la OMS fomenta su estudio para alcanzar su erradicación, y del estigma en vista de comprometer no solo la salud sino la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.⁴

Presentación del caso

Paciente masculino de 27 años de edad, natural de Bolívar y procedente de Cartanal, previamente sano, quien comienza a presentar fiebre cuantificada en 39°C, precedida de escalofríos, seguida de diaforesis, atenuada parcialmente con acetaminofén 500 mg VO, con recidiva a las 6 horas de la medicación, concomitante hiporexia y astenia por la cual acuden a centro médico de su localidad donde indican Ciprofloxacina 500 mg VO cada 12 horas el cumple por 7 días sin mejoría clínica.

Posterior a 48 horas de inicio del tratamiento antibiótico, se asocian lesiones nodulares, no

pruriginosas ni dolorosas en tercio distal de antebrazo izquierdo y área cigomática bilateral, le realizan hematología completa que reporta leucocitosis de 19.000 mm³, y cual acude a nuestro centro hospitalario.

Al interrogatorio, se destaca que el paciente refiere diagnóstico de dermatitis atópica en miembros inferiores hace 2 años, dado por lesiones redondeadas, descamativas, no pruriginosas, de la cual no especifica tratamiento y que cursaron con remisión espontánea. Del mismo modo, en sus hábitos psicobiológicos, refiere como ocupación ser oficial agregado a la Policía Nacional Bolivariana, actualmente en la Cota Mil, previamente 2 años en Los Valles del Tuy.

Al ingreso, el paciente se encontraba febril con 39°C y con frecuencia cardíaca de 109 lpm, Al examen físico, piel fototipo IV, llenado capilar menor de 3 segundos, con lesiones costrosas en tercio medio anterior de ambas piernas, no dolorosas a la palpación, menores a 1cm de diámetro, así como lesiones tipo pápulas en tercio distal de miembro superior izquierdo y área cigomática bilateral, confluyentes, sobreelevadas, no dolorosas ni pruriginosas con sensibilidad conservada, de tamaño variable, la mayor de 2cm de diámetro (Figura 1).

A su vez, se palpaban ganglios de aproximadamente 1cmx1cm en cadena cervical anterior bilateral, axilar izquierda e inguinal bilateral, blandos, de bordes regulares, no dolorosos, no adheridos a pla-

nos profundos, móviles. En abdomen, plano, ruidos hidroaéreos presentes, blando y deprimible, doloroso a la palpación profunda en hipocondrio derecho. Hígado de bordes cortantes, consistencia blanda, doloroso. Hepatometría LPED 12 cm LMCD 13 cm LAAD 14 cm. Bazo Boyd 2, no doloroso. El resto del examen físico sin alteraciones.

Laboratorios al ingreso: hemoglobina de 12,9 gr/dl, VCM 81 fL, HCM 25 mg/dl y CHCM 31 mg/dl, plaquetas 222.000/mm³, glóbulos blancos 19.500/mm³, neutrófilos en 75% y linfocitos 23%, velocidad de sedimentación globular en 37mm/h, urea en 29 mg/dl y creatinina 1,1 mg/dl, LDH en 225 U/Lt, PCR 1 mg/lit. Así mismo, se realizan uroanálisis y rayos X de tórax sin evidencia de alteraciones, con hemocultivos y urocultivo sin crecimiento bacteriano a las 72 horas. Se solicitó prueba rápida HIV 4ta generación con resultado negativo y VDRL no reactivo. Se tomó biopsia de piel de antebrazo izquierdo y se mantuvo al paciente sin tratamiento antibiótico durante toda la hospitalización, con cese de los episodios febriles a los 15 días de su inicio, así como remisión total de lesiones cutáneas en misma temporalidad.

Se recibió resultado de biopsia de piel, que reportaba

“Inflamación crónica granulomatosa compatible con Mycobacterium tuberculosis. Comentario: Se realizaron coloraciones especiales para la determinación de microorganismos (Ziehl Neelsen y Grocott) con resultado positivo para bacilos ácido-alcohol resistente cónsono con Mycobacterium tuberculosis.”

En vista de hallazgos, que no correspondían con el curso de enfermedad del paciente, se solicitó re-evaluación de biopsia por parte del servicio de Dermatología de nuestra institución. A su vez, se solicitaron tinciones especiales tomando

Figura 1



en cuenta que el *M. tuberculosis*, no es el único bacilo ácido-alcohol resistente y el Ziehl Neelsen puede presentar reacciones cruzadas con otros microorganismos del complejo *Mycobacterium*. Igualmente, se realizó PDD con resultado negativo con 4mm de diámetro.

Durante el resto de la hospitalización, se evidenció remisión espontánea a los 30 días, de hepatoesplenomegalia, con ultrasonido abdominal acorde a dicho cambio en el examen físico. También, disminuyeron los ganglios palpables, restringiéndose a región laterocervical bilateral. A nivel parclínico, hubo descenso de glóbulos blancos a 7.000/mm³ y de velocidad de sedimentación globular a 5 mm/h.

Finalmente, se recibe biopsia con descripción microscópica que reportaba: *“Ortoqueratosis en cesta, epidermis con discreta acantosis. Infiltrado inflamatorio nodular perivascular superficial y profundo. El infiltrado rodea anexos y filetes nerviosos, está formado por histiocitos de citoplasma espumoso vacuolado con presencia de aislados linfocitos. Faraco-Fite: Bacilos-ácido alcohol resistente 5+, 80% formas sólidas. Diagnóstico: Enfermedad de Hansen tipo BL LL”*.

Por este motivo, se consignó cita con el Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit" quienes iniciaron tratamiento con Rifampicina 600mg VO OD, Clofazimina 50mg VO OD, Dapsona 100mg VO OD y Prednisona 50mg VO OD con indicación de 12 meses de duración y se decide su egreso.

Discusión

La lepra es un importante problema de salud mundial, causada por *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis* afectando piel y nervios periféricos. En general, la mayoría de las personas no desarrollan la enfermedad después de la exposición, la misma, depende de una variedad de factores, incluido el estado inmunitario y las influencias genéticas.¹

Importante destacar, que la meta propuesta por la OMS destinada a disminuir los casos de lepra en

países endémicos fue alcanzada en Venezuela en 1997, con tasas inferiores a 1 caso por cada 10.000 habitantes.¹¹ Para el año 2010, la misma se redujo a 0.34/10.000. Para el 2012, se reporta en el país un total de casos acumulados de 1.096, una incidencia de 692 casos, de los cuales 512 (74%) fueron de forma multibacilar con una prevalencia total de menos de 1/10.000 ciudadanos.¹²

Para el 2019, en Latinoamérica la prevalencia de casos fue mayor en Brasil con 28.660 casos, seguidos de Paraguay con 345, Colombia con 324, Argentina con 269 y de quinto lugar Venezuela con 245 con una prevalencia de 0,08/10.000 habitantes.⁴ Actualmente, las tasas de detección de lepra se encuentran en descenso en Venezuela donde una de las posibles explicaciones a este hecho son la dificultad de acceso a los centros de atención por motivos económicos y de transporte, la disminución en la capacidad de penetración del personal de salud en las zonas de riesgo lo cual lleva a un subregistro y la migración que es un fenómeno reciente detectado en la población con Hansen.⁴

A pesar de ello, el número de casos se mantienen elevados en algunos estados como Miranda, Barinas, Trujillo, Portuguesa, Cojedes, Guárico y Apure. Se precisa, que los nuevos reportes en estos estados son predominantemente la forma multibacilar (85,7%), más frecuente en la población masculina (68%), especialmente los ubicados en áreas rurales y suburbanas desorganizadas.¹²

El caso reportado, un paciente de 27 años, masculino, proveniente de área rural, con alta prevalencia endémica, de ocupación policía, procedente de un núcleo familiar de 4 miembros aparentemente sanos y con antecedente laboral que condiciona contacto con áreas de alto hacinamiento, hace tomar importancia a estudios actuales de factores de resistencia y de alta susceptibilidad asociados con lepra.¹³ Un ejemplo de ellos, es el gen NRAMP1 responsable del factor N de Rotberg que se refiere a un factor natural de resistencia el cual predispone al 5% de la población a ser susceptible a la expresión de la lepra clínicamente.^{13,14} Adicionalmente, se ha descrito una relación de severidad con los genes de complejo mayor de

histocompatibilidad donde individuos con HLA DR2 y HLA DR3 se asocian con el desarrollo de lepra tuberculoide mientras que aquellos con HLA DQ1 se asocian con desarrollo de lepra lepromatosa y borderline.¹⁵

El mecanismo de transmisión de la lepra se mantiene desconocido a pesar de los esfuerzos realizados por diversos investigadores. Es de recalcar, que se han descrito factores de riesgo como hacinamiento y contacto directo con secreciones, tales como secreciones nasales, donde han sido encontrados niveles de más de 10.000.000 organismos viables por día.¹⁴

Nuestro caso, tenía como factores de riesgo provenir de zona rural, donde factores como agua contaminada, dieta insuficiente, hacinamiento, aspectos socioeconómicos y laborales desfavorables así como falta de higiene pudieron tener un efecto predisponente a la infección inicial.

Las personas con suficiente exposición y susceptibilidad al complejo *M. leprae* pueden desarrollar una amplia gama de manifestaciones clínicas, que varían según la capacidad del huésped para generar una respuesta inmunitaria adquirida a la infección.¹⁰

Se destaca, que esta enfermedad tiene un inicio insidioso, un largo período de incubación y diversas manifestaciones clínicas que van a variar dependiendo del individuo, su entorno y estado inmunitario, pudiéndose confundir con cualquiera de las innumerables patologías que se toman en cuenta como diagnósticos diferenciales como la enfermedad neurofibromatosa de Von Recklinghausen, tuberculosis cutánea, sarcoidosis, leishmaniasis y granulomatosis con poliangeítis.¹³

Una enfermedad como la lepra, amerita una clasificación cuidadosa y específica debido a la variedad de manifestaciones clínicas. La más aceptada es la establecida por Ridley-Jopling, la cual, está basada primariamente en la inmunidad, pero ha sido correlacionada con la clínica, la histopatología y los hallazgos bacteriológicos.⁵

La misma, representa la clasificación óptima de la lepra, pues refleja todo el espectro de estas características clínicas y patológicas. Es de precisar, que puede variar desde una forma con una respuesta inmunitaria robusta y muy pocos organismos (tuberculoide o paucibacilar) hasta una forma con respuesta inmunitaria más débil y mayor carga de organismos (lepromatosa o multibacilar). La clasificación se basa en los hallazgos cutáneos, neurológicos y de la biopsia, todos los cuales se correlacionan con la capacidad inmunológica del individuo.⁵

Asimismo, la enfermedad se divide en 2 polos y un estadio intermedio; LL, LT y lepra dimorfa o borderline. Los casos dimorfos, se clasifican según se acerquen al polo L o T antecedidos por la palabra borderline (BL, BT y BB). Por otra parte, existe un grupo de casos indeterminados que se consideran la etapa inicial de la lepra, los mismos, se encuentran en un estadio inestable que evoluciona eventualmente a una polaridad y puede ser interrumpido con tratamiento hacia la curación.⁸

La lepra lepromatosa (LL) clínicamente suele estar generalizada para el momento del diagnóstico y puede consistir en máculas eritematosas, pápulas y/o nódulos. Los rasgos característicos de la enfermedad avanzada incluyen pérdida de vello corporal, especialmente en cejas y pestañas y engrosamiento nodular de los lóbulos de las orejas. En algunos casos, se presenta con infiltración difusa y engrosamiento palpable de la piel en lugar de lesiones discretas.⁹

Por otra parte, en la lepra borderline lepromatosa las lesiones pueden consistir en máculas eritematosas, pápulas y/o nódulos y se distribuyen simétricamente en el cuerpo. Hay áreas de piel normal que se encuentran entre las lesiones, pero los márgenes de las lesiones a menudo son difusos en lugar de bien definidos. Las lesiones más grandes, ya sean máculas o placas, tienen una distribución asimétrica lepromatosa. A su vez, se han descrito casos atípicos con cursos cortos de 2 a 3 semanas de manifestaciones, con períodos de remisión espontánea, que reaparecen acorde a los cambios del estado inmunológico.⁹ Dicha determinación, se

ENFERMEDAD DE HANSEN, UN PROBLEMA DE SALUD MILENARIO

corresponde con las manifestaciones cutáneas de nuestro caso. Del mismo modo, con la particularidad de que remitieron sin intervención terapéutica, pudiendo descartar, que el antecedente referido por el paciente de dermatitis atópica, haya sido su primer episodio de la enfermedad.

El diagnóstico, se establece cuando al menos uno de los hallazgos físicos está presente y una biopsia de piel obtenida del borde anterior de la lesión cutánea confirma la presencia de bacilos acidorresistentes en un nervio cutáneo. Se usa el examen histopatológico de biopsia de piel y la reacción en cadena de la polimerasa, con sensibilidad y especificidad de >90% y 100%, destacando que no se dispone de análisis de sangre o piel fiables para el diagnóstico de la lepra.⁸

Desde el punto de vista histopatológico, la biopsia de piel permite evaluar la extensión y el tipo de infiltrado y la afectación de los nervios dérmicos, el examen de las secciones de hematoxilina y eosina y las tinciones de Faraco-Fite ayudan al diagnóstico temprano y el tratamiento de la lepra en todo el espectro de la enfermedad, teniendo mejores resultados que las tinciones de Ziehl Neelsen.⁸ Lo anteriormente descrito, es cónsono con lo obtenido en la biopsia de piel de nuestro paciente donde se evidenció infiltrado inflamatorio nodular perivascular superficial y profundo el cual rodea ane- xos y filetes nerviosos formados por histiocitos de

citoplasma espumoso vacuolado y Faraco-Fite positiva. Confirmando de esta manera el diagnóstico de enfermedad de Hansen tipo BL LL.

Es de gran importancia destacar que nuestros hallazgos son compatibles y se asocian a los encontrados por Rada E. Convit J. y colaboradores en 2012, donde establecen que la LL es la más comúnmente encontrada en Venezuela.¹² En contraste, otros autores han encontrado que el espectro clínico de los casos de lepra han revelado el mayor número de casos en los grupos borderline o indeterminados en el 71.9% (BT+BB+BL), seguido de un 15.2% de LL, LT en un 9.3%.¹⁴

Objetivamente, tener un diagnóstico acertado permite mejorar las condiciones de pronóstico de cada uno de los pacientes, mantener una vigilancia de los contactos que permita controlar factores de riesgo y decidir el esquema terapéutico más apropiado que permita erradicar la enfermedad.⁹

En relación al tratamiento, no todos los pacientes tienen acceso a la terapia adecuada y no todos los países tienen la infraestructura para apoyar los esfuerzos de control de la lepra, que consiste en una terapia con múltiples fármacos (MDT) para prevenir el desarrollo de resistencia. Dicha terapia, es activa contra *M. leprae* y rápidamente convierte al paciente en no infeccioso además de reducir la probabilidad de aparición de

Tabla 1. Régimen de tratamiento de la enfermedad de Hansen

PROGRAMA NACIONAL DE ENFERMEDAD DE HANSEN (NHDP)			ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)	
Régimen	Dosis	Duración	Dosis	Duración
Tuberculoide ("paucibacilar")				
Dapsona	100 mg diarios	12 meses	100 mg diarios	6 meses
Rifampicina	600 mg diarios		600 mg una vez al mes	
Lepromatosa ("multibacilar")				
Dapsona	100 mg diarios	24 meses	100 mg diarios	12 meses
Rifampicina	600 mg diarios		600 mg una vez al mes	
Clofazimina	50 mg diarios		300 mg una vez al mes y 50 mg al día	

resistencia a los medicamentos.⁸ Tabla 1

Los medicamentos de primera línea incluyen dapsona, rifampicina y para la enfermedad lepromatosa, clofazimina. Necesario resaltar, que la recaída de la lepra es relativamente rara y debe distinguirse de la reacción inmunológica. La OMS informa de una tendencia lentamente creciente en el número de recaídas, con 3120 casos en todo el mundo en 2009 (1,3 % del número de casos nuevos informados).⁸

La mayoría de las recaídas, ocurre de 5 a 10 años después de completar el tratamiento. Es más probable que ocurra una recaída en el contexto de un tratamiento incompleto, debido a efectos adversos o a lo prolongado del tratamiento, así como una carga bacteriana muy alta al inicio del tratamiento.⁶

Hay poca evidencia para guiar el enfoque de retratamiento después de la recaída. En general, el tratamiento consiste en reiniciar el mismo régimen utilizado para la terapia inicial. Se deben realizar controles trimestrales durante la duración del tratamiento, con biopsias secuenciales y control de cualquier efecto adverso que pueda presentarse. A su vez, el seguimiento total debe ser por al menos 5 años y no solo al paciente, sino a los contactos cercanos.¹⁶

Igualmente, considerarse las medidas preventivas, donde en áreas endémicas, las pautas de la OMS de 2018 recomiendan la profilaxis (dosis única de rifampicina mensual) para adultos y niños ≥ 2 años, demostrándose reducción de casos nuevos durante un período de dos años en un 57%. A su vez, la vacunación con Bacillus Calmette-Guérin (BCG) protege parcialmente contra la lepra; una sola dosis parece tener un 50% de protección y 2 dosis aumentan aún más la protección.¹⁷

Finalmente, toma importancia teniendo en cuenta el problema de salud que representa dicha enfermedad, que el diagnóstico precoz a través de hallazgos clínicos, histopatológicos, inmunológicos y baciloscópicos, sumado a un manejo integral del paciente, llevando un buen seguimiento en

cuanto al tratamiento y mejoría de las lesiones nos acercan cada día al objetivo de la erradicación de esta enfermedad y de las posibles complicaciones que conlleva una detección tardía.

La enfermedad de Hansen es un problema de salud mundial que persiste vigente en zonas endémicas y que se ha ido paulatinamente expandiendo debido a la inmigración. Del cual, existe un subregistro importante, debido a la diferencia entre la búsqueda pasiva y activa de casos, que aumentarían la prevalencia.

Existen aún aspectos no dilucidados de la patología que se encuentran en estudio constante y es importante fomentar que se continúen las investigaciones para lograr las metas de erradicación.

A lo largo de los años, existen múltiples abordajes de tratamiento y diagnóstico, con resultados eficaces para la actualidad. La adecuada adherencia terapéutica, constituye el punto clave para el tratamiento así como seguimiento riguroso de paciente y contactos cercanos.

Referencias

1. Singh P, Benjak A, Schuenemann VJ, et al. Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of *Mycobacterium lepromatosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112:4459.
2. Haas C, Zink A, Pálfi G, et al. Detection of Leprosy in Ancient Human Skeletal Remains by Molecular Identification of *Mycobacterium leprae*. *Am J Clin Pathol* 2000; 114:428-436.
3. Administración de Recursos y Servicios de Salud. Programa Nacional de la Enfermedad de Hansen (Lepra) Cuidando y Curando Desde 1894. <https://www.hrsa.gov/hansens-disease> (Consultado el 6 de noviembre de 2022).
4. Crespo L, Rada E, Guevara J. Lepra en Venezuela: Puesta al día. *Tribuna del Investigador del Instituto de Biomedicina "Dr Jacinto Convit"*. 2020;21(2):1-10.
5. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, et al. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:338.
6. Araujo S, Freitas LO, Goulart LR, Goulart IM. Molecular Evidence for the Aerial Route of Infection of *Mycobacterium leprae* and the Role of Asymptomatic Carriers in the Persistence of Leprosy. *Clin Infect Dis* 2016; 63:1412.
7. WHO Technical Report Series. Chemotherapy of Leprosy. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39877/WHO_TRS_847_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Accessed on December 10, 2022).
8. Scollard, D. Stryjewska, B. Lepra: epidemiología, microbiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. En: UpToDate. Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 6 de noviembre de 2022).

ENFERMEDAD DE HANSEN, UN PROBLEMA DE SALUD MILENARIO

9. World Health Organization. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290226383-eng.pdf?ua=1> (Accessed on December 10, 2022).
10. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, et al. La distancia física, la relación genética, la edad y la clasificación de la lepra son factores de riesgo independientes para la lepra en contactos de pacientes con lepra. *J Infect Dis* 2006; 193:346.
11. Leprosy situation in the world in 1997. *Wkly Epidemiol Rec*. 1997; 72: 294- 5
12. Rada E, Duthie MS, Reed SG, Aranzazu N, Convit J. Serologic follow-up of IgG responses against recombinant mycobacterial proteins ML0405, ML2331 and LID-1 in a leprosy hyperendemic area in Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107 (Suppl 1): 90-4
13. Fava V, Orlova M, Cobat A, Alcais A, Mira M, Schurr E. Genetics of leprosy reactions: an overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107 (Suppl 1): 132-42
14. Bhat RM, Prakash C. Leprosy: an overview of pathophysiology. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012; 2012: 181089
15. Correa Rada G, de Aquino DM, Caldas Ade J, Serra Hde O, Silva FF, Ferreira Mde J, Santos EJ, Mesquita ER. Association analysis of human leukocyte antigen class II (DRB1) alleles with leprosy in individuals from Sao Luis, state of Maranhao, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107 (Suppl 1): 150-2
16. Situación mundial de la lepra, 2010. *Wkly Epidemiol Rec* 2010; 85:337.
17. Organización Mundial de la Salud. Directrices para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Lepra. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290226383-eng.pdf?ua=1> (Consultado el 5 de noviembre de 2022).