



ESTUDIOS DE NEUROCONDUCCIÓN A PACIENTES CON NEUROPATÍA POR LEPROA EN EL MUNICIPIO BAYAMO

Autores: Dra. Talía Betania Rodríguez Martínez¹, MSc. Dra. Betania Aurora Martínez Rodríguez², Lic. Maythe Peláez Llorente³, Dra. Kacenys Lao Fernández⁴, Dra. Melissa de la Caridad Borges Martínez.⁵

¹ Especialista de 1er grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Instructor. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo FCMB, Universidad de Ciencias Médicas de Granma. E. mail: taliavet@infomed.sld.cu

² Especialista de 2do Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. MSc. en Longevidad Satisfactoria. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo FCMB, Universidad de Ciencias Médicas de Granma.

³ Especialista de 1er grado en Fisiología Normal y Patológica y Licenciada en enfermería. Profesor Asistente. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo FCMB, Universidad de Ciencias Médicas de Granma.

⁴ Especialista de 1er grado en Fisiología Normal y Patológica y en MGI. Profesor Asistente Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo FCMB, Universidad de Ciencias Médicas de Granma.

⁵ Residente de segundo año en Fisiología Normal y Patológica. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo FCMB, Universidad de Ciencias Médicas de Granma.

Resumen

Introducción. La lepra es una enfermedad infecciosa crónica, transmisible, producida por el *Mycobacterium leprae*. Afecta principalmente la piel, los nervios periféricos, la mucosa de las vías respiratorias superiores y los ojos. **Objetivos.** Se describieron las alteraciones neurofisiológicas en pacientes con la enfermedad de lepra a través de los estudios de neuroconducción. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal en pacientes diagnosticados con enfermedad de lepra que se atendieron en la consulta de neurofisiología del Centro Médico Ambulatorio, perteneciente al hospital provincial Carlos Manuel de Céspedes, en el periodo comprendido entre julio de 2017 hasta diciembre de 2018. **Resultados y discusión:** Se evaluaron la misma cantidad de pacientes con lepra según el sexo, predominando las edades entre 40 y 60 años. Según las formas clínicas prevaleció la dimorfa o limítrofe en ambos sexos; pero son la lepra indeterminada y lepromatosa las que más dañan los nervios periféricos. La correspondencia entre daño del nervio periférico con las formas clínicas de la enfermedad evidenció que fueron superiores los daños mixtos (sensitivos y motores) del nervio mediano y el peroneo, según el tipo de fibra dañada En relación a los cambios electrofisiológicos en pacientes con Lepra predominaron los sin daño o normal, (59,09 %) y solo 22,72 % presentaron daños, predominando los del tipo mielínico y a nivel axónico. **Conclusiones.** Los estudios de neuroconducción permitieron describir las alteraciones neurofisiológicas en pacientes con la enfermedad de lepra.

Palabras claves: nervio mediano, lepra dimorfa o limítrofe, nervios periféricos, daño mielínico.



INTRODUCCIÓN

La lepra (enfermedad de Hansen) es una infección crónica causada por *Mycobacterium leprae*, bacteria ácido-alcohol resistente de crecimiento lento que aún no puede ser cultivada in vitro. La lepra es una enfermedad infecciosa crónica, transmisible, con un periodo de incubación promedio de 5 años, y un rango que va desde 1 a 20 años, producida por el *Mycobacterium leprae* y a partir del 2008 fue reconocido una nueva especie involucrada; el agente *Mycobacterium lepromatosis*.¹⁻⁶

La transmisión es de persona a persona, por contacto cercano y las manifestaciones clínicas dependen de la respuesta inmunológica del huésped, al *M. Leprae*. Esto determinará las características clínicas, baciloscópicas e histológicas de la enfermedad, que se manifiesta en un amplio espectro de formas clínicopatológicas que van desde la lepra tuberculoide (LT) hasta la lepra lepromatosa (LM). Afecta principalmente la piel, los nervios periféricos, la mucosa de las vías respiratorias superiores y los ojos.^{7, 8}

La lepra se encuentra en todo el mundo, aunque tres países de elevada prevalencia (India, Brasil e Indonesia) dan cuenta en la actualidad de más del 80% de los casos declarados.^{1, 2}

A nivel mundial, en 2015 se reportaron un total de 211 973 casos de lepra concentrados, la mayoría de ellos en 13 países.³

La Organización Mundial de la Salud en 2017 reportó, 214.783 casos nuevos de Lepra en 145 países, y la tasa de detección fue 2,9 casos nuevos por cien mil habitantes. En el primer trimestre de 2017, el número de casos registrados fue de 171.948 y la prevalencia fue 0,23 por diez mil habitantes. India contribuyó con el 75% (161.263 casos nuevos), mientras que el 12,7% (27.356) procedían de la Región de las Américas, donde Brasil reportó el 92% (25.218 /27.356).⁴

Constituye una enfermedad de baja prevalencia en nuestro país. Anualmente se reportan casos nuevos en todas las provincias. Históricamente la provincia de Granma ha sido siempre una de las provincias del país con más alta incidencia de la enfermedad. En los años 2016 y 2017 se reportaron 40 y 44 nuevos casos respectivamente ocupando; el primer puesto entre las provincias afectadas. En 2018 se presentó un acumulado de 51 nuevos casos, con una tasa de 6.1×10^5 , contra 44 (tasa de 5.3×10^5) del año anterior, lo que representa un crecimiento de 15.9%. En el año 2017 nuestro municipio reportó 27 casos nuevos. Y en 2018 han sido reportados como los municipios más afectados, Bayamo (27), y de este las áreas más afectadas son Mabay y René Vallejo, esta última declarada endémica de Lepra, Yara (5) Manzanillo (5), Buey Arriba (4) y Campechuela (2).

La transmisión es de persona a persona, por contacto cercano y las manifestaciones clínicas dependen de la respuesta inmunológica del huésped, al *M. Leprae*. Esto determinará las características clínicas, baciloscópicas e histológicas de la enfermedad, que se manifiesta en un amplio espectro de formas clínicopatológicas que van desde la lepra tuberculoide (LT) hasta la lepra lepromatosa (LM). Afecta principalmente la piel, los nervios periféricos, la mucosa de las vías respiratorias superiores y los ojos.^{7, 8}

Las manifestaciones primarias de la infección por *M. leprae* se dan en la piel y en los nervios periféricos. Las lesiones cutáneas de la lepra son clásicamente hipopigmentadas, hipoestésicas o anestésicas y no pruriginosas. Los nervios periféricos pueden ser dañados por infección directa por *M. leprae* o por la respuesta inmunitaria a la infección; la consecuencia es la pérdida de sensibilidad y de la función motora. La morbilidad adicional se debe a disfunción de



los nervios periféricos, que incluyen lesiones traumáticas y por quemaduras indoloras, infecciones bacterianas secundarias, atrofia y contracturas musculares.^{10, 11}

Una vez que *M. leprae* se une a las células de Schwann o es internalizado en ellas, puede causar desmielinización directa de los nervios periféricos en ausencia de una respuesta inmunitaria, al parecer por señalización por medio de ErbB2 y Erk1/2. Se produce la desmielinización mediada por *M. leprae* sin una muerte celular temprana o toxicidad, aunque las células de Schwann y las neuronas pueden morir por apoptosis más tarde en el curso de la infección.³

Además, *M. leprae* muerto o PGL-1 vertido a partir de *M. leprae* vivo o moribundo puede mediar en la desmielinización del nervio periférico y contribuir al daño nervioso en curso que puede seguir al comienzo de la quimioterapia. Además de la desmielinización mediada por PGL-1, una lipoproteína de *M. leprae* de 19 kDa puede mediar en la apoptosis de las células de Schwann in vitro, y pueden hallarse células de Schwann apoptóticas en las lesiones leprosas humanas. Estos mecanismos pueden ser responsables del daño nervioso en la lepra multibacilar.^{3, 10}

Además del daño directo sobre los nervios periféricos por *M. leprae*, la respuesta inmunitaria en la lepra contribuye también al daño nervioso, especialmente en la lepra paucibacilar (tuberculoide), en la que las bacterias o PGL-1 (o ambos) se hallan presentes en cantidad suficiente para causar daño nervioso generalizado, y en reacciones de inversión, en las que es particularmente prominente la inflamación.^{3, 10}

Varios mecanismos inmunológicos distintos contribuyen probablemente al daño nervioso en la lepra. Las citocinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-1 β e IFN- γ son especialmente prominentes en las lesiones durante las reacciones de inversión, cuando puede producirse un daño nervioso irreversible.¹⁰⁻¹³

Las reacciones de inversión se caracterizan también por un aumento del número de linfocitos T CD4+ en las lesiones, y al menos una parte de estos linfocitos T CD4+ exhiben un fenotipo citotóxico y destruyen las células de Schwann infectadas por *M. leprae* por una secreción del contenido de los gránulos citotóxicos dependiente de antígenos y del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II. No está establecido si estos mecanismos de daño nervioso se producen en la lepra tuberculoide crónica, pero se encuentran unas citocinas y linfocitos T similares en las lesiones tuberculoides.¹⁰⁻¹³

El daño neuropático causado por *M. leprae* se evidencia en todo el espectro clínico de esta enfermedad¹⁴ y puede desencadenarse por respuestas de hipersensibilidad inmunológicas que en lepra se denominan lepro-reacciones (LR) tipo 1 o 2. Las LR ocurren como consecuencia de la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias y por la formación de complejos inmunes, que son los grandes responsables del daño en las células de Schwann (CS).¹⁵ Además, esta micobacteria es capaz de invadir las CS y activar vías inflamatorias que inducen daño neural.¹⁶

La detección temprana de esta neuropatía siempre ha tenido como barrera su dependencia en la experticia clínica del facultativo y la subjetividad de sus pruebas diagnósticas (biomarcadores, dispositivos de neurodetección),^{17, 18} aunado a que esta patología neural solo se hace evidente cuando la fibra sensitiva se compromete en más del 30%.¹⁹ La compleja detección de la NL es responsable que un 33 a 56 % de los casos nuevos detectados presenten daño neural irreversible.²⁰

Para el diagnóstico de estas neuropatías se realizan los estudios electrofisiológicos, que constituyen un conjunto de pruebas que son complementarias entre sí, necesarias para establecer el diagnóstico final de neuropatías, entre ellos se encuentran: estudios de



conducción nerviosa, electromiograma y estudios especiales que incluyen medición de onda F, reflejo H, reflejos supraorbitarios, entre otros.³

Para el diagnóstico de neuropatía periférica se establece que, deben ser evaluados los nervios peroneo común, sural y tibial posterior en miembros inferiores, además en miembros superiores deben de ser examinados los nervios cubital y mediano. Así mismo en la electromiografía deberán evaluarse los músculos gemelo medial y tibial anterior en miembros inferiores; primeros interóseo dorsal en miembros superiores y paravertebrales en región lumbar.^{3, 21, 22}

Los Estudios de Conducción Nerviosa (ECN) permiten abordar el estudio del Sistema Nervioso Periférico (SNP), siendo el procedimiento exploratorio de elección. Ellos ofrecen una medida objetiva de la severidad y extensión de los daños, además, permiten monitorear la respuesta al tratamiento. También los ECN resultan útiles, pues a través de estos es posible detectar alteraciones subclínicas, es decir, se logra detectar las alteraciones antes de que el enfermo refiera síntomas y signos de neuropatía.²³⁻²⁵

Existen detalles que hay que considerar en la realización de los estudios de neuroconducción, como la técnica empleada (tipo de estimulación, temperatura controlada, localización del estímulo lejos o cerca de las fibras nerviosas).^{26, 27} La confiabilidad es uno de los atributos más importantes de la calidad de los exámenes electrodiagnósticos y ha sido investigada por diferentes autores y resultan técnicas no invasivas, de fácil utilización y menos costosas.^{28, 29}

Los valores obtenidos por estudios de neuroconducción realizados por Barrera-Castro S. M. y Ortiz-Corredor F, pueden ser utilizados en los laboratorios de electrofisiología de Cuba como referencia en la evaluación de pacientes con patologías musculoesqueléticas comunes y en pacientes con los diferentes tipos de polineuropatías. Estos autores consideran que el examen electrofisiológico (ECN) debe ser obligatorio en el diagnóstico de las polineuropatías.²³

Dentro de los estudios de electrodiagnósticos, los de conducción nerviosa (ECN) constituyen exámenes de apoyo en el diagnóstico del síndrome de Guillain Barré y son utilizados para definir los subtipos y realizar el diagnóstico diferencial, en el cual incluyen patologías que comprometen el tronco cerebral, la médula espinal, la cauda equina, y la unión neuromuscular o músculos.²⁵ Sin embargo son insuficientes los estudios que evalúen la utilización de los mismos en la neuropatía leprótica, lo que fue fuente de motivación para la realizar esta investigación y resolver el siguiente **problema científico**: ¿Cuáles son las alteraciones electrofisiológicas que se presentan en los estudios de conducción en pacientes con enfermedad de Lepra?

Se parte de la **hipótesis** que se presentan alteraciones en los nervios periféricos sensitivos y/o motores en pacientes con enfermedad de Lepra, útiles para la valoración diagnóstica y terapéutica del paciente con enfermedad de Lepra.

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Describir los resultados de los estudios de neuroconducción en los nervios periféricos realizados a los pacientes con la enfermedad de lepra del Municipio Bayamo.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar la población estudiada según variables sociodemográficas y clínicas.
2. Determinar cambios electrofisiológicos en pacientes con neuropatía por lepra.
3. Identificar la correspondencia del daño del nervio periférico con las formas clínicas de la enfermedad presentadas por los pacientes a los que se les realicen los estudios.



DISEÑO METODOLÓGICO

• **Características generales de la investigación**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal en pacientes diagnosticados con enfermedad de lepra que se atiendan en la consulta de neurofisiología del Centro Médico Ambulatorio del Centro Médico Ambulatorio, perteneciente al hospital provincial Carlos Manuel de Céspedes, en el periodo comprendido entre julio de 2017 hasta diciembre de 2018.

Universo y muestra

El universo se hizo coincidir con la muestra y estuvo constituida por todos pacientes (20) a los que se les diagnosticó la enfermedad de lepra y se le realizaron los estudios de conducción nerviosa en el período de estudio, atendidos en la consulta de neurofisiología del Centro Médico Ambulatorio, perteneciente al hospital provincial Carlos Manuel de Céspedes.

Criterio diagnóstico: Se define como caso de lepra a la persona que tiene una o más de las características siguientes y que aún no ha terminado un ciclo completo de tratamiento:

- Lesiones cutáneas características, hipopigmentadas, hiperpigmentadas o rojizas, con trastornos de la sensibilidad.
- Afección de los nervios periféricos, demostrada por un engrosamiento definido con pérdida de sensibilidad y de fuerza en los músculos de las manos, pies y cara.
- Presencia de bacilos ácido-alcohol resistente en frotis cutáneo o biopsia de piel.⁴⁷

Criterios de inclusión de los casos

- Pacientes de ambos sexos, diagnosticados con enfermedad de lepra según criterios anteriormente expuestos emitido por el servicio de Dermatología del Hospital Carlos Manuel de Céspedes, a los que se le realice estudios de neuroconducción.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio mediante firma del consentimiento informado (Anexo 1).

Criterios de exclusión

- Pacientes en los que se reporte como antecedente patológico personal la diabetes mellitus como enfermedad de base.
- Pacientes en los que se reporte como antecedente patológico personal alguna neuropatía periférica.
- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Métodos e instrumentos de recolección de datos

Se confecciono una planilla para la recolección del dato primario en la que se recogieron los datos de interés para la investigación.

Se realizó un interrogatorio y revisión de la historia clínica del paciente con vista de obtener información de interés para la investigación.

Luego del diagnóstico clínico y una anamnesis acerca de los antecedentes personales, familiares, así como las condiciones de vida del paciente, realizado por el dermatólogo del policlínico el paciente remitido a la consulta de neurología del Centro Médico Ambulatorio donde les realizó los estudios de conducción nerviosa en sesiones que durarán de 15 a 30 minutos estos consistirán en: Luego de la elección del nervio a estudiar (ulnar, tibial, peroneo medial y lateral de ambos lados) y previa desinfección del área se colocan tres electrodos en el trayecto del nervio, (uno positivo en el vientre del músculo, otro negativo sobre una protuberancia ósea donde este se inserta y otro que funciona como neutro o tierra ya sea en la muñeca para el nervio ulnar o en el tobillo para tibial y/o peroneo respectivamente, que tiene que estar en posición intermedia con respecto a los electrodos positivo y negativo).



Se le aplicó una estimulación eléctrica con un cuarto electrodo, en las porciones distales y proximales de cada nervio a estudiar, esta será de intensidad variable en dependencia de las características físicas del sujeto y según la edad del mismo, inscribiéndose un gráfico de la respuesta del nervio estimulado en la cual se refleja la latencia, amplitud, (número de fases) y velocidad de conducción del impulso. (Ver anexo 2). El equipo a utilizar fue el Neurónica 5, que constituye el utilizado regularmente para dicho examen por estar autorizado internacionalmente.

Técnicas y procedimientos En primer lugar se realizó una revisión bibliográfica de la literatura actualizada y disponible referente al tema; tanto en soporte impreso como digital, con énfasis en la utilización de los recursos disponibles en INFOMED e Internet.

Para recolectar la información se construyó una planilla de recolección de datos elaborada por el investigador.

- Métodos de procesamiento, análisis de la información y técnicas a utilizar.

Los datos recogidos se almacenaron y analizaron en una computadora Pentium IV, soportada en Windows XP. Se confeccionó una base de datos en MS Excel.

Los datos fueron analizados a través del programa Epi Info v.7.1.5.2, expresando los resultados mediante estadística descriptiva, con cálculo de media con desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencias expresada en porcentajes para variables cualitativas con intervalo de confianza del 95%. Se aplicó además el Test de Chi Cuadrado, significativo para un valor de $p < 0,05$.

Los datos obtenidos fueron comparados con otros resultados alcanzados tanto en el ámbito nacional como internacional.

Consideraciones éticas: La investigación fue aprobada por el consejo científico de la institución que participa en el estudio. Esta investigación se desarrolla teniendo en cuenta los principios éticos y pautas elaborados sobre investigación Biomédica en seres humanos en el ámbito internacional como el Código de Núremberg de 1947, la Declaración de Helsinki, Finlandia promulgada en 1964 y aprobada en la 18va World Medical Assambly corregida por la 29 en Tokio, Japón en octubre de 1975; la 35 de Venecia, Italia en octubre de 1983; la 41 en Hong Kong, septiembre 1989 así como la 52 Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre 2000; otros documentos que los norman son las Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica Relacionada con Seres Humanos propuestos en 1982, el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (COICM) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁴⁸

Para el desarrollo de la investigación se contó con el consentimiento informado de los pacientes para participar en la misma, respetando sus derechos y a la persona misma, así como el respeto a su bienestar, por lo que se le ofreció la información necesaria que le permitió decidir si participaba en la ejecución de las tareas de la investigación propias a su estatus y por voluntad.

Al tener en cuenta el bienestar de las personas se cumple con el Principio de la Beneficencia y sus categorías: prevenir el mal o daño, contrarrestar el daño, y hacer o fomentar el bien, cuidando por otro lado de la no comisión de actos que puedan causar daños o perjudicar a la persona. Para la selección de la muestra se tuvo en cuenta el principio de justicia dando igual posibilidad de participar a todos los pacientes ofreciendo el mismo tratamiento por lo que se evidencia la igualdad en términos de los aspectos. Los datos fueron tomados de la práctica y no se probaron medidas terapéuticas en los enfermos. Se respetó la confidencialidad de los datos.



RESULTADOS

En la tabla 1, se evidencia igual cantidad de pacientes de ambos sexos, predominando las edades entre 40 y 60 años. No reportándose ningún caso de pacientes menores de 20 años.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con lepra según edad y sexo, Bayamo 2017 – 2018.

Edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
20 – 40 años	2	20	3	30	5	25
40 – 60 años	4	40	5	50	9	45
> 60 años	4	40	2	20	6	30
Total	10	100	10	100	20	100

Fuente: Historias clínicas

Prevalcieron en el estudio los pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad menor de dos años representando el 55 % de la muestra (n=11) recogidos en la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de los casos con Lepra según el tiempo de evolución de la enfermedad y sexo. Bayamo 2017 - 2018.

Tiempo de evolución	Masculino	Femenino	No	%
Entre 0 a 2 años	7	4	11	55
Entre 2 a 4 años	2	2	4	20
Entre 4 a 6 años	1	2	3	15
> 6 años		2	2	10
Total	10	10	20	100

Fuente: Historias Clínicas

Según tiempo de evolución de la enfermedad y las edades de los pacientes no existe relación estadística entre las variables, resultados que se constatan en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución de los casos con Lepra según el tiempo de evolución de la enfermedad y grupos de edades, Bayamo 2017 - 2018.

Tiempo de evolución	de 20 – 40 años	40 – 60 años	> 60 años	Total
Entre 0 a 2 años	4	4	3	11
Entre 2 a 4 años	1	3	0	4
Entre 4 a 6 años	0	2	1	3
> 6 años	0	0	2	2
Total	5	9	6	20

Fuente: Historias Clínica Chi cuadrado= 0.2025

En la tabla 4 se constata la distribución de los pacientes, según las formas clínicas de la enfermedad y el sexo, prevaleciendo la forma clínica Dimorfa o limítrofe en ambos sexos, aunque sin relación estadística entre las variables.



Tabla 4. Distribución de las formas clínicas de la enfermedad según sexo. Bayamo 2017 - 2018.

Formas clínicas de la enfermedad	Masculino	Femenino	No	%
1. Indeterminada.	3	3	6	30
2. Tuberculoide.	-	-	-	-
3. Lepromatosa.	2	3	5	25
4. Dimorfa o limítrofe	5	4	9	45
Total	10	10	20	100

Fuente: Historias Clínicas Chi cuadrado= 0.8559

En la tabla 5 según el tipo de fibra dañada, fueron superiores los daños mixtos (sensitivos y motores) del nervio mediano. Se obtuvo un valor de menor de 0.05 por tanto existe una relación estadísticamente significativa entre el tipo de fibra dañada y el nervio afectado, donde la afectación fue predominante, tanto en los nervios peroneo como el mediano.

Tabla 5. Clasificación de los nervios afectados según el tipo de fibra dañada. Bayamo 2017-2018.

Tipo de fibra dañada / Nervio afectado	N. Mediano	%	N. Peroneo	%	Total
Sensitivos	2	28,57	0	0	2
Motor	-	-	2	66,6	2
Ambos tipos de fibras	5	71,42	1	33,3	6
Total	7	100	3	100	-

Fuente: ECN. Chi cuadrado= 0.0490

En cuanto a los cambios electrofisiológicos (tabla 6) predominaron el número de pacientes sin daño (normal), para un 59,09 % de los casos con Lepra y solo (9) 22,72 % presentaron daños. Predominando los del tipo mielínico, según el tipo de daño neuronal producido por la enfermedad.

Tabla 6. Clasificación de los casos con Lepra según el tipo de daño neuronal producido por la enfermedad. Bayamo 2017 - 2018.

Tipo de daño	No (frecuencia absoluta)	% (frecuencia relativa)
Axónico	4	18,18
Mielínico	5	22,72
Normal	13	59,09
Total	22	100

Fuente: ECN

No se encontraron asociaciones estadísticas entre el tipo de daño y los diversos grupos de edades, resultados que se muestran en la tabla 7; igual forma en relación con el sexo (tabla 8).



Tabla 7. Clasificación de los casos con Lepra según el tipo de daño y grupos de edades, Bayamo 2017 - 2018.

Tipo de daño	20 - 40 años	40 - 60 años	> 60 años
Axónico	1	-	3
Mielínico	2	2	1
Normal	3	7	3

Fuente: ECN. Chi cuadrado=0.2456

Tabla 8. Clasificación de los casos con Lepra según el tipo de daño y sexo, Bayamo 2017 - 2018.

Tipo de daño	Masculino	Femenino	Total
Axónico	2	2	4
Mielínico	4	1	5
Normal	6	7	13

Fuente: ECN. Chi cuadrado=0.4254

La tabla 9 constata los resultados de los estudios de conducción nerviosa, según: nervio estudiado y tipo de daño que se produce en el mismo; prevaleciendo los daños axónicos. Existe una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de fibra dañada y el nervio afectado, donde la afectación de ambos tipos de fibras sensitivos y motoras fue predominante en estos nervios, tanto el peroneo como el mediano.

Tabla 9. Resultados de los estudios de conducción nerviosa, según: nervio estudiado y tipo de daño que se produce en el mismo. Bayamo 2017 - 2018.

Comportamiento del estudio de conducción según nervio afectado / Tipo de daño				
Nervio estudiado	Tipo de daño			Total
	Mielínico	Axónico	Mixto	
N. Mediano				
Lado Derecho	3	2	-	5
Lado Izquierdo	4	2	-	6
N. Peroneo				
Lado Derecho	-	3	-	3
Lado Izquierdo	-	3	-	3
Total	7	10	-	

Fuente: ECN

La correspondencia del daño del nervio periférico con las formas clínicas de la enfermedad presentadas por los pacientes, determinamos que son los casos de lepra indeterminada y lepromatosa las que presentaron mayor cantidad de daños de los nervios periféricos, resultados que se muestran en la tabla 10.



Tabla 10. Relación de los casos con Lepra según las formas clínicas de la enfermedad y el daño del nervio periférico que presentan. Bayamo 2017 - 2018.

Formas clínicas / Daño del nervio	1.Axónico	2.Mielínico	3. Axonomielínico	Total
1. Indeterminada.	1	3	-	4
2. Tuberculoide.	-	-	-	-
3. Lepromatosa.	3	1	-	4
4. Limítrofe.	-	1	-	1
Total	4	5	-	9

Fuente: Historias Clínicas y ECN. Chi cuadrado= 2.2317

DISCUSIÓN

Se considera que la lepra es una enfermedad multifactorial, que depende del estado de inmunidad del paciente, la dosis infectante y la virulencia del microorganismo, así como la frecuencia de la exposición y la duración de la misma. En el 90% de las personas, el ingreso de este agente al organismo, lleva a una infección subclínica que se cura sin tratamiento, y esta resistencia natural proviene de la respuesta inmune, de la magnitud y de la frecuencia de exposición al bacilo.⁵⁻⁷

Inicialmente, la infección micobacteriana causa una amplia gama de respuestas inmunes celulares. Estos eventos inmunológicos luego provocan, una neuropatía periférica con graves consecuencias a largo plazo, si no se recibe un tratamiento oportuno.³

La lepra es capaz de producir discapacidad en la persona que la padece, por lo tanto, un examen dermatoneurológico detallado, en particular en el momento de su diagnóstico, es de suma importancia para poder prevenir las discapacidades que puede producir, consecuencias más estigmatizantes y temidas para estos enfermos.¹²

Si bien es cierto que la lepra es la menos contagiosa de las enfermedades transmisibles, no deja de ser una enfermedad infecto-contagiosa y como tal debe manejarse. Se debe subrayar que el daño del nervio periférico se presenta en todos los individuos infectados con el *Mycobacterium leprae* y que en términos cuantitativos se ha reportado que más del 60% de los casos hay daño del nervio periférico al momento del diagnóstico.^{49, 50} Este es un hallazgo lógico, si se tiene en cuenta que el bacilo de Hansen presenta un tropismo exquisito por los nervios periféricos adonde llega invadiendo las células de Schwann, causando su desmielinización. Por lo tanto, el pronto diagnóstico y tratamiento es el único método para impedir que la discapacidad neurológica avance y se torne irreversible.⁵¹⁻⁵³

Los hombres continúan siendo los más afectados por la enfermedad y los resultados de esta investigación, son semejantes a otros estudios publicados. Esta relación podría estar relacionada con una mayor exposición de los hombres al bacilo de *M. leprae*. Sin embargo, existen reportes donde hay una incidencia similar ambos sexos, o incluso a una mayor prevalencia entre las mujeres. Tales situaciones se han observado en: Brasil, Uganda, Nigeria, Malawi, Gambia, Burkina Faso, Zambia, Tailandia y Japón.⁵⁴⁻⁵⁶

Con respecto a la edad al diagnóstico, la enfermedad está siendo detectada en el periodo en la que el individuo se encuentra en plena actividad laboral y social. Un aspecto importante es que la enfermedad produce discapacidad, si no se trata a tiempo, y esto puede interferir drásticamente en el trabajo y en la vida social del paciente, provocando pérdidas económicas y traumas psicológicos.⁵⁷



La población estudiada presentaba una edad avanzada con una media de 66 años. Se trata de una población envejecida por el hecho que, en la actualidad, los pacientes diagnosticados no ingresan, sino que son tratados y controlados de manera ambulatoria y sólo ingresan aquellos con importantes lesiones residuales de la lepra o por razones sociales. En un estudio realizado en Brasil se observó una mayor proporción entre los 16-30 años; ⁵⁸ sin embargo, en otro estudio se dio un mayor número de casos entre 60-79 años que se relaciona con países con una baja incidencia de casos.⁵⁶

En el sexo femenino, la edad promedio al diagnóstico es menor que la edad promedio al diagnóstico del sexo masculino, dato que coincide con los hallazgos publicados por Ramos y colaboradores. ⁵⁹ Las mujeres afectadas con la lepra pertenecen a un grupo de edad más joven en comparación con los hombres.⁶⁰

El desequilibrio hormonal relacionado embarazo y/o puerperio podría ser una posible explicación. Otra posible explicación podría estar relacionada al este grupo, accede con más frecuencia a los servicios de salud.⁶⁰

Existe una correlación inversa entre el número de linfocitos y el número de bacterias ácido-alcohol resistentes presentes en las lesiones cutáneas. Las lesiones «tuberculoideas» tienen abundantes linfocitos, granulomas bien formados y pocas bacterias (de aquí que esta forma de lepra sea denominada también paucibacilar).^{54, 60}

En contraste, las lesiones «lepromatosas» tienen muy pocos linfocitos, granulomas mal organizados o ausencia de ellos, y grandes cifras de bacterias (también denominada lepra multibacilar). Entre estos extremos polares existen formas intermedias que representan un continuo de hallazgos histopatológicos y bacteriológicos, que se denominan «tuberculoide limítrofe», «limítrofe» y «lepromatosa limítrofe». Además de correlacionarse con el número de bacterias en las lesiones individuales, las formas polares de la lepra se correlacionan con el número total de lesiones cutáneas en un paciente dado: la lepra tuberculoide exhibe pocas lesiones (menos de cinco), mientras que la lepra lepromatosa se caracteriza por lesiones múltiples (cinco o más, hasta cientos de ellas).^{54, 60}

La lepra proporciona un paradigma en cuanto al efecto de la respuesta inmunitaria celular a un patógeno bacteriano sobre las manifestaciones clínicas de la infección. Los individuos en los que se desarrolla una respuesta inmunitaria frente a *M. leprae* basada en células T colaboradoras-1 (TH1) (caracterizada por células T específicas de antígeno que producen interferón- γ , linfoxina, o interleucina-2 [IL-2] y no IL-4 ni IL-5) exhiben pocas lesiones cutáneas y pocas bacterias en el interior de las lesiones (lepra paucibacilar).^{54, 60}

En contraste, las personas en las que se desarrolla una respuesta inmunitaria TH2 (células T que producen poco interferón- γ , linfoxina o IL-2 pero que no producen IL-4, ni IL-5 ni IL-13) tienen mayores cifras de lesiones cutáneas y grandes cifras de bacterias en el interior de las lesiones (lepra multibacilar).^{54, 60}

No está del todo comprendido el principal determinante de la diferente respuesta inmunitaria a *M. leprae*, aunque hay datos sustanciales que indican que los polimorfismos genéticos del hospedador contribuyen a la probabilidad de lepra paucibacilar frente a lepra multibacilar.^{54, 60}

Un determinante principal de la diferenciación de TH1 es IL-12. La expresión de IL-13 es aproximadamente 10 veces mayor en las lesiones tuberculoideas que en las lesiones lepromatosas, aunque los monocitos de la sangre periférica y las células dendríticas derivadas de los monocitos de pacientes con lepra lepromatosa y lepra tuberculoide producen cantidades similares de IL-12 en respuesta a un lipopéptido derivado de *M. leprae*. La estimulación lipopeptídica de la producción de IL-12 está mediada por los receptores Toll-like 1 (TLR1) y 2



(TLR2), y la expresión de TLR1 y TLR2 es mayor en las lesiones de la lepra tuberculoide que en las lesiones de la lepra lepromatosa. La expresión deficiente de TLR2 en las lesiones lepromatosas puede ser secundaria a una mayor expresión de receptores leucocitarios de inmunoglobulina, especialmente LIR-7, cuya estimulación disminuye la expresión de los TLR.^{54, 60}

La lepra es una neuropatía periférica desde su comienzo, que llega a ser grave y discapacitante sin tratamiento oportuno.³ El compromiso de los troncos nerviosos periféricos puede presentarse en cualquier paciente con lepra, excepto en la forma de comienzo de la enfermedad, denominada lepra indeterminada, y se manifiesta como engrosamiento del nervio, alteración sensitiva del territorio que inerva y en fases más avanzadas, pérdida de la función de los pequeños músculos que inerva el tronco afectado, y anhidrosis en palmas y plantas, sugestivas de compromiso simpático.^{3, 42, 46}

La duración de los síntomas puede variar desde pocos meses (6 meses) hasta 20 años; resultados que se constatan en la presente investigación y coincide con lo reportado por otros investigadores.^{3, 42, 46}

El daño neural en lepra está centrado exclusivamente al sistema nervioso periférico, y está asociado a compromiso autonómico, sensorial y motor.^{17, 18} Como se pudo constatar en la presente investigación.

La lepra suele asociarse a cuadros de mononeuropatía y mononeuropatía-múltiple que pueden comprometer miembros superiores e inferiores. Los nervios más afectados por *M. leprae* son aquellos que por su ubicación se encuentran adyacentes a zonas frías, cercanos a la piel, en extremidades distales y en túneles anatómicos; los nervios con mayor compromiso son: cubital, mediano, radial, auricular, fibular común y tibial posterior.^{17, 18}

La mononeuropatía hace referencia al compromiso de un único tronco nervioso periférico y esta afección neural ocurre principalmente en el polo tuberculoide de la lepra. La mononeuropatía múltiple es la afección de dos a más troncos nerviosos periféricos de forma asimétrica y ocurre principalmente en el polo dimorfo, lepromatoso y en LR-1 y 2. Además, podemos ver otras formas de neuropatía en lepra como es la micromononeuropatía en las formas indeterminadas y la polineuropatía asociadas a algunas formas lepromatosas.^{17, 18}

La lepra en sus estadios iniciales suele cursar como una neuropatía subclínica, dado que la afección sensitiva solo es evidente cuando el compromiso de la fibra sensitiva tipo C es mayor de un 30 %. A medida que aumenta el daño periférico sobre las fibras nerviosas superficiales y pequeñas de la dermis se impide la transmisión de estímulos sensitivos a través del tracto espino-talámico, comprometiendo de esta manera la sensibilidad exteroceptiva (temperatura, dolor y tacto burdo).^{3, 17-20}

A medida que avanza la NL compromete los haces neurales motores que inervan los músculos acrales de ojos, manos y pies, evidenciándose los primeros signos de afección motora, como lo es la debilidad de la musculatura en ojos, manos y pies. La afección sensitivo-motora en lepra es la responsable de las discapacidades y deformidades; estas pueden estar representadas por atrofia muscular, condrolisis y reabsorciones, que impactarán de forma negativa la calidad de vida de estos pacientes.^{3, 17-20}

En referencia a las manifestaciones neurológicas aparecen: Engrosamiento de nervios periféricos (característica patognomónica de la lepra). Palpándose troncos nerviosos engrosados, duros y dolorosos. Los nervios más afectados se encuentran, en miembros superiores (cubital, mediano y menos frecuentemente radial) y en miembros inferiores (ciático poplíteo externo y tibial posterior). Con menos frecuencia, en la cara, se pueden afectar el



nervio facial y el trigémino. Alteraciones sensitivas, motoras y tróficas, siguiendo este orden en el curso evolutivo^{19, 20}

En cuanto a las alteraciones sensitivas, en primer lugar, se afecta la sensibilidad superficial, siguiendo el orden de térmica, dolorosa y táctil, y después, la sensibilidad profunda. Siguiendo una evolución acroterial, tanto en miembros superiores como en los inferiores, avanzando desde las zonas distales a las proximales. A continuación, las alteraciones motoras van a ser siempre posteriores a las alteraciones de la sensibilidad superficial y, por lo tanto, menos frecuentes. Se darán en partes distales, sobre todo manos, pies y cara.^{19, 20}

Posteriormente, las alteraciones tróficas van a ser la consecuencia directa de las alteraciones sensitivas y motoras, acompañadas de alteraciones circulatorias y del sistema nervioso simpático. Siguiendo el comportamiento habitual de la lepra y puesto que las alteraciones sensitivas y motoras aparecen sobre todo en las extremidades, las alteraciones tróficas también van a aparecer en la misma localización.^{19, 20}

Además del daño directo sobre los nervios periféricos por *M. leprae*, la respuesta inmunitaria en la lepra contribuye también al daño nervioso, especialmente en la lepra paucibacilar (tuberculoide), en la que las bacterias o PGL-1 (o ambos) se hallan presentes en cantidad suficiente para causar daño nervioso generalizado, y en reacciones de inversión, en las que es particularmente prominente la inflamación. Varios mecanismos inmunológicos distintos contribuyen probablemente al daño nervioso en la lepra. Las citocinas proinflamatorias tales como el factor- α de necrosis tumoral (TNF- α), IL-1b, e interferón- γ son especialmente prominentes en las lesiones durante las reacciones de inversión, cuando puede producirse un daño nervioso acusado e irreversible.^{14, 35}

Dado que estas moléculas pueden contribuir al daño tisular inflamatorio y pueden inducir apoptosis de las células de Schwann in vitro, es probable que estos mediadores desempeñen un papel activo en el daño nervioso. Las reacciones de inversión se caracterizan también por un aumento del número de linfocitos T CD4+ en las lesiones, y al menos una parte de estas células T CD4+ exhiben un fenotipo citotóxico y destruyen las células de Schwann infectadas por *M. leprae* por una secreción de los contenidos de los gránulos citotóxicos dependiente de antígenos y del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II. No está establecido si estos mecanismos de daño nervioso se producen en la lepra tuberculoide crónica, pero se encuentran unas citocinas y células T similares en las lesiones tuberculoides.^{14, 35}

El diagnóstico precoz de la enfermedad es una meta del programa cubano, lograr una determinación suficientemente temprano e imponer tratamiento, es la única forma de interrumpir la cadena de transmisión y disminuir la incidencia de la enfermedad.⁶

La problemática de los diagnósticos tardíos, está relacionado en gran medida con la falta de pensamiento epidemiológico en la enfermedad, lo que provoca que del inicio de los síntomas a que se hace el diagnóstico, los pacientes transiten por diferentes especialidades como angiología, medicina interna, alergia, ortopedia, en busca de atención médica sin que se establezca el diagnóstico de los casos. Esta problemática tiene un comportamiento similar, tanto nacional como internacional, las diferentes respuestas del huésped plantean un problema diagnóstico desafiante, lo cual provoca innegables dificultades en su detección debido a su diversidad de expresiones clínicas y su baja prevalencia, que contribuye a que especialistas poco entrenados puedan hacer diagnósticos erróneos, pues no piensan en la lepra como un posible diagnóstico; es casi desconocida para la mayor parte de los profesionales sanitarios en los países donde la enfermedad no es endémica.¹³



CONCLUSIONES

1. No existieron diferencias en cuanto a sexo en los casos estudiados, predominaron las edades entre 40 y 60 años. No reportándose ningún caso menor de 20 años.
2. El tiempo de evolución entre 0 y 2 años fue el de mayor número de casos y la forma clínica predominante fue la dimorfa o limítrofe, predominando el daño sensitivo y motor del nervio mediano.
3. En los pacientes con neuropatía por lepra los cambios electrofisiológicos que predominaron fueron del tipo mielínico.
4. La correspondencia del daño del nervio periférico con las formas clínicas de la enfermedad presentadas por los pacientes, encontramos que son los casos de lepra indeterminada y lepromatosa las que presentaron mayor cantidad de daño de los nervios periféricos.
5. Existe una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de fibra dañada y el nervio afectado, donde la afectación de ambos tipos de fibras sensitivos y motoras fue predominante en estos nervios, tanto el peroneo como el mediano.

RECOMENDACIONES

Aprovechar la utilidad de los estudios de conducción nerviosa en busca de alteraciones funcionales de las raíces nerviosas tempranamente en los pacientes con lepra, debido a las bondades que poseen estos estudios, por su alta sensibilidad, bajo costo y menor invasividad, lo que permitiría la determinación del daño del nervio periférico, un mejor diagnóstico y una eficaz rehabilitación del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Da Silva MB, Portela JM, Li W, Jackson M, Gonzalez-Juarrero M, et al. Evidence of zoonotic leprosy in Pará, Brazilian Amazon, and risks associated with human contact or consumption of armadillos. 2018 [cited 2018 Sep 21]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006532> pmid:29953440
2. Honap TP, Pfister L-A, Housman G, Mills S, Tarara RP, Suzuki K, et al. Mycobacterium leprae genomes from naturally infected nonhuman primates. Small PLC, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Jan;12(1): e0006190. pmid:29381722
3. Serrano-Coll HA, Cardona-Castro N. Neuropatía leprótica: una mirada integral de la afección periférica causada por Mycobacterium leprae. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2017; 33 (3): 451-463
4. OMS. Weekly Epidemiological Record: Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. Dr E. A. Cooreman/Leprosy; No. 35, 2016, 91, 405-420.
5. Sharma R, Singh P, Loughry WJ, Lockhart JM, Inman WB, Duthie MS, et al. Zoonotic Leprosy in the Southeastern United States. Emerg Infect Dis. 2015 Dec;21(12):2127-34. pmid:26583204
6. Avanzi C, Del-Pozo J, Benjak A, Stevenson K, Simpson VR, Busso P, et al. Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. Science. 2016 Nov;354(6313):744-7. pmid:27846605
7. Neumann A da S, Dias F de A, Ferreira J da S, Fontes ANB, Rosa PS, Macedo RE, et al. Experimental Infection of Rhodnius prolixus (Hemiptera, Triatominae) with Mycobacterium leprae Indicates Potential for Leprosy Transmission. Lanz-Mendoza H, editor. PLoS One. 2016 May;11(5): e0156037. pmid:27203082



8. Bell-Sakyi L, Darby A, Baylis M, Makepeace BL. The Tick Cell Biobank: A global resource for in vitro research on ticks, other arthropods and the pathogens they transmit. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2018 May [cited 2018 Jun 20]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877959X18300980>
9. Liu, H. et al. Discovery of six new susceptibility loci and analysis of pleiotropic effects in leprosy. *Nature genetics* 47, 267–271 (2015).
10. Abreu Guillén Glenys de Jesús, Escalona Veloz Rafael. Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con estados reaccionales de lepra. *MEDISAN* [revista en Internet]. 2015 [cited 18 Sep 2018]; 19 (7): [aprox. 9p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000700005&lng=es.
11. Bratschi, M. W., Steinmann, P., Wickenden, A. & Gillis, T. P. Current knowledge on *Mycobacterium leprae* transmission: a systematic literature review. *Leprosy review* 86, 142–155 (2015).
12. Araujo, S., Freitas, L. O., Goulart, L. R. & Goulart, I. M. Molecular evidence for the aerial route of infection of *Mycobacterium leprae* and the role of asymptomatic carriers in the persistence of leprosy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 63, 1412–1420 (2016).
13. Bonnar, P. E. et al. Leprosy in Nonimmigrant Canadian Man without Travel outside North America, 2014. *Emerg Infect Dis* 24, 165–166 (2018).
14. Kumar V, Sachan T, Natrajan M, Sharma A. High resolution structural changes of Schwann cell and endothelial cells in peripheral nerves across leprosy spectrum. *Ultrastruct Pathol*. 2014;38(2):86-92.
15. Pandhi D, Chhabra N. New insights in the pathogenesis of type 1 and type 2 lepra reaction. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(6):739-49.
16. Truman RW, Ebenezer GJ, Pena MT, Sharma R, Balamayooran G, Gillingwater TH et al. The armadillo as a model for peripheral neuropathy in leprosy. *ILAR J Natl Res Counc Inst Lab Anim Resour*. 2014;54(3):304-14.
17. Reja AHH, De A, Biswas S, Chattopadhyay A, Chatterjee G, Bhattacharya B et al. Use of fine needle aspirate from peripheral nerves of pure-neural leprosy for cytology and PCR to confirm the diagnosis: a pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(6):789-94.
18. Garbino JA, Marques W, Barreto JA, Heise CO, Rodrigues MMJ, Antunes SL et al. Primary neural leprosy: systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(6):397-404.
19. Rodríguez G, Pinto R, Gómez Y, Rengifo ML, Estrada OL, Sarmiento M et al. Pure neuritic leprosy in patients from a high endemic region of Colombia. *Lepr Rev*. 2013;84(1):41-50.
20. Wan EL, Rivadeneira AF, Jouvin RM, Dellon AL. Treatment of Peripheral Neuropathy in Leprosy: The Case for Nerve Decompression. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(3): e637
21. Escobar A, Rivera D, Juárez M, González B. Utilidad de la electroneuromiografía para evaluar neuropatía en pacientes diabéticos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2006;44(1): 27-34.
22. Torselli Valladares DE, Monterroso Orellana LM, Cutz Ijchajchal MA, Portillo Valle JG, Reyes Oliva MS. Prevalencia de neuropatía periférica distal de miembros inferiores en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes Mellitus. Tesis. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, 2012.
23. Barrera-Castro SM y Ortiz-Corredor F. Valores de referencia de los estudios de Neuroconducción de miembros inferiores en adultos jóvenes *Rev. salud pública*, Volumen 16, Número 3, p. 443-452, 2014. ISSN electrónico 2539-3596. ISSN impreso 0124-0064.



24. Barrera Castro Sandra, Fernando Ortiz-Corredor. Confiabilidad de los estudios de neuroconducción de miembros inferiores realizados por un médico residente. *Rev Col Med Fis Rehab* 2015; 25(2): 28 -33.
25. Alvarado L Jimena, Vergara B Loreto. Estudio electrodiagnóstico en síndrome de Guillain Barré en adultos. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* [Internet]. 2016 Jun [citado 2017 Nov 27]; 54(2): 123- 132. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272016000200006&lng=es <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272016000200006>.
26. Krarup C, Trojaborg W. Compound sensory action potentials evoked by tactile and by electrical stimulation in normal median and sural nerves. *Muscle Nerve* 1994;17(7):733-40.
27. Krarup C, Trojaborg W. Sensory pathophysiology in chronic acquired demyelinating neuropathy. *Brain* 1996;119 (Pt 1):257-70.
28. Pinheiro DS, Manzano GM and Nobrega JA. Reproducibility in nerve conduction studies and F-wave analysis. *Clin Neurophysiol.* 2008; 119: 2070-3.
29. Kong X, Lesser EA and Gozani SN. Repeatability of nerve conduction measurements derived entirely by computer methods. *Biomed Eng.* 2009; 8: 33.
30. Goldman L y Schafer AI. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 25.ª Edición. Editorial Elsevier España, 2017
31. Semwal S, Joshi D, Goel G, Asati D, Kapoor N. Clinico-histological correlation in Hansen's disease: Three-year experience at a newly established tertiary care center in central India. *Indian J Dermatol [serial online]* 2018 [cited 2019 May 17];63:465-8. Available from: <http://www.e-ijd.org/text.asp?2018/63/6/465/244821>
32. Manandhar U, Adhikari RC, Sayami G. Clinico-histopathological correlation of skin biopsies in leprosy. *J Pathol Nepal* 2013; 3:452-8.
33. Giridhar M, Arora G, Lajpal K, Singh Chahal K. Clinicohistopathological concordance in leprosy-A clinical, histopathological and bacteriological study of 100 cases. *Indian J Lepr* 2012; 84:217-25.
34. Chaptini C, Marshman G. Leprosy: a review on elimination, reducing the disease burden, and future research. *Lepr Rev* 2015; 86(4):307–315. pmid:26964426
35. Tiwari A, Richardus JH. Investment case concepts in leprosy elimination: A systematic review. *Lepr Rev* 2016; 87(1):2–22. pmid:27255054
36. Smith CS, Aerts A, Kita E, Virmond M. Time to define leprosy elimination as zero leprosy transmission? *Lancet Infect Dis* 2016; 16(4):398–399. pmid:27036335
37. Araujo S, Rezende MMF, Sousa DC, Rosa MR, Santos DC, Goulart LR, Goulart IM. Risk-benefit assessment of Bacillus Calmette-Guérin vaccination, anti-phenolic glycolipid I serology, and Mitsuda test response: 10-year follow-up of household contacts of leprosy patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; 48(6):739–745. pmid:26676499
38. Holanda, M. V. et al. Presence of Mycobacterium leprae genotype 4 in environmental waters in Northeast Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 50, 216–222 (2017).
39. Goulart IM, Araujo S, Filho AB, de Paiva PH, Goulart LR. Asymptomatic leprosy infection among blood donors may predict disease development and suggests a potential mode of transmission. *J Clin Microbiol* 2015; 53(10):3345–3348. pmid:26202111
40. Lima PO, Cunha FM, Gonçalves Hde S, Aires MA, De Almeida RL, Kerr LR. Correlation between clinical tests and electroneuromyography for the diagnosis of leprosy neuropathy. *Lepr Rev* 2016; 87(1):60–70. pmid:27255059



41. Penna ML, Penna GO, Iglesias PC, Natal S, Rodrigues LC. Anti-PGL-I positivity as a risk marker for the development of leprosy among contacts of leprosy cases: systematic review and metanalysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(5):e0004703. pmid:27192199
42. Saini C, Tarique M, Rai R, Siddiqui A, Khanna N, Sharma A. T helper cells in leprosy: An update. *Immunol Lett.* 2017; 184:61–66.
43. Alvarenga de Lira ML, Pagliari C, de Lima Silva AA, de Andrade HF Jr, Duarte MI. Dermal dendrocytes FXIIIa+ are essential antigen-presenting cells in indeterminate leprosy. *Am J Dermatopathol.* 2015;37(4):269–273.
44. de Sousa JR, Sotto MN, Simões Quaresma JA. Leprosy As a Complex Infection: Breakdown of the Th1 and Th2 Immune Paradigm in the Immunopathogenesis of the Disease. *Front Immunol.* 2017; 8:1635.
45. Amin J, Boche D, Rakic S. What do we know about the inflammasome in humans? *Brain Pathol.* 2017;27(2):192–204.
46. Blok, D. J., de Vlas, S. J., Geluk, A. & Richardus, J. H. Minimum requirements and optimal testing strategies of a diagnostic test for leprosy as a tool towards zero transmission: A modeling study. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 12, e0006529 (2018).
47. Colectivo de autores. *Lepra: normas técnicas para el control y tratamiento.* La Habana. 2008
48. AMM. Asociación Médica Mundial; Declaración de Helsinki. Principios éticos para la investigación en seres humanos. *Boletín del Consejo Académico de Ética en Medicina [Internet].* 2014 15-09-2015; 1(2). Available from: <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/bcaeem/article/view/Fi-le/4982/4586>
49. Franco-Paredes C., Rodríguez-Morales AJ. Unsolved matters in leprosy: A descriptive review and call for further research. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15:33 DOI 10.1186/s12941-016-0149-x
50. Sanz-Martín N, Samillán-Sosa Kdel R, De Miguel J, Martínez-Miguel P. Renal amyloidosis in leprosy, an infrequent cause of nephrotic syndrome in Europe. *BMJ Case Rep.* 2016 3;2016. pii: bcr2016216038.doi: 10.1136/bcr-2016-216038. 8.
51. Leon KE., Jacob JT., Franco-Paredes C, Kozarsky PE., Wu HM., Fairley JK. Delayed Diagnosis, Leprosy Reactions, and Nerve Injury Among Individuals With Hansen’s Disease Seen at a United States Clinic. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 3(2):ofw063.doi: 10.1093/ofid/ofw063 9.
52. Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev.* 2017;277(1):61–75.
53. Bahmanyar ER, Smith WC, Brennan P, Cummings R, Duthie M, Richardus JH, et al. Leprosy Diagnostic Test Development As a Prerequisite Towards Elimination: Requirements from the User’s Perspective. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(2): e0004331. doi: 10.1371/journal.pntd.0004331
54. Jalled M Soto I Tiscornia J et al. Pautas sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la lepra. In: *Dermatología*, editor. 2017.
55. Franco-Paredes C Hare A del Rio C. Leprosy in Latin America and the Caribbean: Burden of Disease and Approaches for Elimination. In: Franco-Paredes C, Santos-Preciado JI, editors. *Neglected Tropical Diseases - Latin America and the Caribbean.* Vienna: Springer Vienna; 2015. p. 175-184.



56. Nobre M, Illarramendi X, Dupnik K et al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2017; 11(2):e0005364.
57. Silva M de Souza, C, Silva S et al. Epidemiological aspects of leprosy in Juazeiro-BA, from 2002 to 2012. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):799-805.
58. Ribeiro de Araújo e Araújo AE, Cardoso de Aquino DM, Bernardes Goulart IM, Ferreira Pereira SR, Abreu Figueiredo I, Oliveira Serra H, et.al. *Rev Bras Epidemiol*. 2014; 17(4):899-910.
59. Ramos J, Martínez M, Reyes et al. Gender differential on characteristics and outcome of leprosy patients admitted to a long-term care rural hospital in South-Eastern Ethiopia. *International Journal for Equity in Health*. 2012; 11:56.
60. Sarkar R, Pradhan S. Leprosy and women. *International Journal of Women's Dermatology*. 2016; 2(4):117-121.