

## ARTICULO ORIGINAL

### Caracterización epidemiológica y clínica de pacientes paraguayos con lepra y contactos intradomicilio antes y después del tratamiento con terapia multidrogas

#### Epidemiological and clinical characterization of paraguayan patients with leprosy and household contacts before and after treatment with multi-drug therapy

Maíz, Gloria Elizabeth<sup>1</sup>; Rojas, Leticia Elizabeth<sup>1</sup>; Pereira, José Guillermo<sup>2</sup>; González, Diego Iván<sup>1</sup>; Franco, Laura Ximena<sup>1</sup>; Ramirez, Claudia<sup>2</sup>; Rojas, Vicenta María<sup>3</sup>; Centurión, Ana María<sup>3</sup>; Segovia, Clotilde Teresa<sup>3</sup>; Sanabria, Laura Mabel<sup>3</sup>; Mauro, María Elizabeth<sup>3</sup>; Caballero, Mirtha Gladys<sup>3</sup>; Cuevas, Maria Teresa<sup>3</sup>; Almada, Olga María<sup>2</sup>; Díaz, Chyntia Carolina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. San Lorenzo, Paraguay.

<sup>2</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Programa Nacional de Control de la Lepra. Asunción, Paraguay.

<sup>3</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Laboratorio Central. San Lorenzo, Paraguay.

**Como referenciar este artículo | How to reference this article:**

Maíz Galeano GE, Rojas LE, Pereira JG, González DI, Franco LX, Ramirez C. Caracterización epidemiológica y clínica de pacientes paraguayos con lepra y contactos intradomicilio antes y después del tratamiento con terapia multidrogas. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, 2022; 55(1): 49-62.

## RESUMEN

La Lepra es una enfermedad crónica discapacitante causada por *Mycobacterium leprae* que presenta un largo periodo de incubación. El diagnóstico está basado en las manifestaciones clínicas por lo que la detección de la enfermedad en estadio avanzado es muy frecuente. El principal grupo de riesgo de enfermedad son los contactos sanos de personas infectadas sin tratamiento, por lo cual es importante el seguimiento de los mismos, para la detección temprana de la enfermedad. Existe una terapia de múltiples fármacos efectiva para tratar la enfermedad, pero las lesiones nerviosas son irreversibles. En el presente estudio, se realizó una caracterización epidemiológica y clínica de pacientes paraguayos con lepra multibacilar (MB), paucibacilar (PB) y sus contactos intradomiciliarios (CMB y CPB) antes y después del tratamiento del caso índice (T0 y T1 respectivamente), que recurrieron al PNCL entre los años 2018 y 2020. Para ello, fueron analizadas muestras de sangre y suero de 24 pacientes con lepra y 17 contactos intradomiciliarios, al momento del diagnóstico del caso índice y al culminar el tratamiento, utilizando herramientas estándar de laboratorio para análisis de rutina. Mediante el uso de fichas clínicas se realizaron entrevistas para la obtención de datos epidemiológicos. Se observó una mayor frecuencia de pacientes de sexo masculino y contactos de sexo femenino, en su mayoría procedentes del interior del país y del departamento Central, viviendo

**Autor correspondiente:** Bioq. Gloria Elizabeth Maíz Galeano. Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. San Lorenzo, Paraguay. Encarnación, Paraguay. E-mail: gloriamaiz0@gmail.com

Fecha de recepción el 14 de Febrero del 2022; aceptado el 11 de Marzo del 2022.

en condiciones hacinadas. Hubo un mayor reclutamiento de individuos MB y CMB. No hubo cambios significativos en los niveles de glóbulos blancos de los pacientes, pero sí en los contactos. Se observó que los niveles de enzima hepática GOT y los niveles de BI disminuyen posterior al tratamiento de pacientes. Los pacientes paraguayos que presentan lepra, reflejan características demográficas, clínicas y epidemiológicas que usualmente son descriptos para los pacientes con esta patología. El análisis de parámetros bioquímicos ayuda en la labor de monitorear a los pacientes y contactos domésticos para la vigilancia adecuada de la transmisión del patógeno.

**Palabras Clave:** Enfermedad de Hansen, epidemiología, análisis clínicos, aspartato aminotransferasas, bilirrubina.

## ABSTRACT

Leprosy is a chronic disease caused by *Mycobacterium leprae* that has a long incubation period and can lead to disabilities. Diagnosis is based on clinical manifestations, so detection of advanced-stage disease is very common. The main risk group are healthy contacts of infected people without treatment, who need constant monitoring for early detection of the disease. There is an effective multi-drug therapy to treat the disease, but nerve damage is irreversible. In the present study, an epidemiological and clinical characterization of Paraguayan patients with multibacillary (MB) and paucibacillary (PB) leprosy and their household contacts (HCMB and HCPB) was carried out before and after treatment of the index case (T0 and T1, respectively), who resorted to the PNCL between 2018 and 2020. For that, blood and serum samples from 24 patients with leprosy and 17 household contacts were analyzed at the time of diagnosis of the index case and at the end of treatment, using standard laboratory tools for routine analysis. Through the use of clinical records, interviews were conducted to obtain epidemiological data. Patients were mostly male and contacts female, mostly from the countryside departments and the Central department, living in overcrowded conditions. There was a higher recruitment of MB and HCMB individuals. We observed no significant changes in the white blood cell levels amongst patients compared to healthy individuals but whereas contacts showed altered levels. The GOT liver enzyme level and BI level decreased after treatment of patients. Paraguayan patients with leprosy reflect demographic, clinical and epidemiological characteristics that are usually described for patients with this pathology. The analysis of biochemical parameters can help monitoring patients and household contacts for adequate surveillance of pathogen transmission.

**Keywords:** Hansen disease, epidemiology, clinical laboratory techniques, aspartate aminotransferases, bilirubin.

## INTRODUCCION

La lepra o enfermedad de Hansen es una infección granulomatosa crónica cuyo agente causal es *Mycobacterium leprae*, con un prolongado periodo de incubación y presenta especial tropismo por la piel, como también por las células de Schwann afectando a nervios periféricos, generando daños motores y sensitivos lo cual conduce al desarrollo de discapacidades si el paciente no es diagnosticado y tratado a tiempo (1). La presentación clínica varía en un amplio

espectro estrechamente relacionado con el tipo de respuesta inmunológica del paciente, por un lado, el sistema Ridley y Jopling la clasifica en dos formas polares principales, la lepra lepromatosa (LL) y lepra tuberculoide (TT), dentro de las cuales se encuentran las formas intermedias denominadas borderline lepromatoso (BL), borderline tuberculoide (BT) y borderline borderline (BB) (2). La OMS la clasifica en dos tipos, primeramente, la forma paucibacilar (PB) asociada a una fuerte

respuesta inmune celular, eficaz para reducir la multiplicación de *Mycobacterium leprae* y es definida por la presencia de 1 a 5 lesiones cutáneas sin demostración de presencia de bacilos en un frotis de piel y segundo, la forma multibacilar (MB), asociada a una respuesta celular débil que permite la replicación libre de los bacilos en el cuerpo. La forma MB se define por presentar al menos uno de los siguientes signos: más de cinco lesiones cutáneas; afectación de los nervios (ya sea neuritis pura o lesiones cutáneas y neuritis), o simplemente demostrando la presencia de bacilos en un frotis de piel, independientemente del número de lesiones cutáneas (3,4).

El diagnóstico se realiza una vez manifestadas las características clínicas, como lesiones en la piel y daños en los nervios periféricos, confirmándose con examen bacilosκόpico de frotis de piel ó anatomía patológica de biopsias de lesión (5). El tratamiento fue introducido por la OMS a principio de los años 80, consiste en una terapia multidrogas (MDT), combinación de los antibióticos dapsona, rifampicina y clofazimina, con una duración de 6 meses en los casos PB y de 12 meses en los MB (6). A pesar del éxito de la terapia MDT para reducir el número de casos de lepra registrados en todo el mundo, la evidencia sugiere que *Mycobacterium leprae* continúa transmitiéndose. Muchos de los pacientes con lepra desarrollan reacciones leprosas, las cuales se observan principalmente en pacientes que presentan las formas intermedias de la enfermedad, ya sea, antes, durante o después del tratamiento con MDT (7). Si bien el mecanismo inmunológico de estas reacciones aún se conoce poco, la teoría principal de su aparición es que se deban a un disparo en la respuesta inmune a causa de los componentes antigénicos de la micobacteria, pudiendo generarse la reacción de tipo 1 (TR1), también conocida como reacción de reversión, caracterizada con una fuerte respuesta inmune mediada por células y un cambio hacia el espectro tuberculoide 8. Por el otro lado está la reacción tipo 2 (TR2), también conocida como eritema nudoso leproso (ENL), observada en los tipos LL o BL (8,9). La terapia

MDT aprobada por la OMS es la mejor opción para el tratamiento de la Lepra, observándose una significativa disminución de mortalidad y morbilidad después de su introducción (10).

Es importante analizar los parámetros clínicos y laboratoriales para realizar un seguimiento a los pacientes, como también a los contactos ya que consisten el principal grupo de riesgo de contraer la enfermedad en el futuro (11). En el presente trabajo se realizó por vez primera una caracterización demográfica, epidemiológica y clínica de pacientes paraguayos y sus contactos intradomicilio antes del tratamiento MDT y posterior a la finalización del mismo.

## MATERIALES Y METODOS

### Población de estudio

En este estudio fueron reclutados 24 pacientes (17 MB/ 7 PB) y 17 contactos intradomiciliarios (14 CMB/3 CPB) al momento del diagnóstico del caso índice, (T0) durante las consultas en el Programa Nacional de Control de Lepra (PNCL) entre los años 2018 y 2020. En el seguimiento (T1) pudieron ser evaluados 16 pacientes y 13 contactos, posterior al tratamiento del caso índice con terapia de múltiples fármacos. Tres pacientes (2 PB y 1 MB) no terminaron el tratamiento y otros 3 pacientes (1PB y 2MB) dejaron de consultar, perdiendo así el seguimiento de estos 6 pacientes.

### Recolección de datos y toma de muestra

Se procedió al llenado de fichas para la obtención de datos epidemiológicos y clínicos. Fueron obtenidos 2 mL de sangre total en tubo seco para la obtención de suero y 2 mL de sangre total en tubos con EDTA para el hemograma y la hemoglobina glicosilada. La toma de muestra de sangre fue realizada por personal del PNCL en el momento del diagnóstico, previo al inicio del tratamiento (T0) y posterior al tratamiento (T1).

## **Evaluación clínica de la población de estudio**

Todos los pacientes y contactos reclutados fueron sometidos a una evaluación clínica laboratorial al momento del diagnóstico y al finalizar el tratamiento, mediante estudios como hepatograma, pruebas de hepatitis B y VIH, así como pruebas de hemoglobina glicosilada y hemograma. Para estos estudios se emplearon sistemas automatizados de la plataforma Architect (Abbott) para ensayos de quimioluminiscencia o de Química Clínica y el Cell-Dyn Ruby (Abbott) como analizador automático de hematología. Pruebas de inmunocromatografía se realizaron para VIH y Hepatitis B.

## **Análisis estadísticos**

Los datos obtenidos fueron registrados en una planilla de Excel y fue utilizado el software GraphPad Prism v8.0.1 para el análisis de los datos. Fue empleada estadística descriptiva y estadística analítica empleando la prueba t-student para comparar la diferencia entre los valores antes (T0) y después del tratamiento (T1).

## **Consideraciones éticas**

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción (IICS-UNA) con código P15/2018. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de proceder a la recolección de muestras y datos clínico-epidemiológicos.

# **RESULTADOS**

## **Caracterización epidemiológica y clínica de los sujetos de estudio**

Entre los sujetos de estudio reclutados un 58% de los pacientes era de sexo masculino y 42% de sexo femenino (Tabla 1). Se observó que la mayor frecuencia (46%) de pacientes tenían edad comprendida entre 31 y 50 años. Un número equitativo de pacientes provenían del departamento Central y del interior del país, totalizando el 92% de los pacientes La

ubicación geográfica de los mismos se observa en la Figura 1.

Se lograron reclutar pacientes de todas las formas clínicas, observándose una mayor frecuencia (42%) de pacientes de la forma LL. Considerando la clasificación operacional el 79% de los pacientes eran MB. Del total de pacientes 9 desarrollaron episodios reaccionales posterior al inicio del tratamiento, 3 RT1 y 6 RT2. También se evaluaron los resultados de la baciloscopia, 58% de los pacientes fueron positivos de los cuales 9 tuvieron < 3+ y 5 presentaron una mayor carga bacilar.

Dentro de las variables epidemiológicas evaluadas, casi la mitad (46%) de los pacientes manifestaron tener contacto con enfermos de lepra, donde 6 tuvieron una convivencia en la misma casa y 5 en otro domicilio. Adicionalmente se observó un grado elevado de hacinamiento, donde el 68% manifestó convivir entre 4 a 6 personas en la misma casa. Se sabe que la vacunación contra la tuberculosis, la BCG confiere cierta protección cruzada contra el bacilo de Hansen. En dicho sentido, se evaluó la frecuencia de pacientes con cicatriz de BCG, y solo se detectó en un 46%. Dentro de los demás parámetros evaluados, nos enfocamos en las características conductuales de los pacientes, el 63% no realiza ejercicio físico y el 87% manifestó consumir bebidas alcohólicas, pero de manera ocasional. Con respecto al seguimiento post tratamiento (T1) se logró evaluar al 70% de los pacientes MB y al 57% de los pacientes PB.

Entre los contactos, se observó mayor frecuencia de sexo femenino (71%) (Tabla 2) y una frecuencia equitativa de edades para cada categoría. La procedencia fue principalmente del departamento Central con un 53%. Se reclutaron mayor número de contactos de pacientes con la forma clínica LL (53%). En cuanto a la clasificación operacional del caso índice, 82% son contacto de pacientes MB. El 76% de los contactos manifestaron convivir en la misma casa o mismo terreno que el caso índice y el 59% lo hacían en condición de hacinamiento de 4 a 6 personas por casa. En este grupo de personas el 71% presentaba cicatriz de BCG, 76% nunca realizó ejercicios físicos y 53% manifestó consumir bebidas alcohólicas de manera ocasional. Del total de

contactos de pacientes MB, se pudo realizar seguimiento al 64% y al 100% de los contactos de pacientes PB.

Para la evaluación clínica, primeramente, se realizaron pruebas de inmunocromatografía y quimioluminiscencia para antígenos y anticuerpos contra HIV y hepatitis B, en los 23 pacientes, así como en los 17 contactos intradomiciliarios. Todos los sueros de los individuos estudiados presentaron resultados negativos para HIV y hepatitis B.

Seguidamente se estudió el estado metabólico

de los pacientes. Con respecto a la glucosa mediante la hemoglobina glicosilada que representa el nivel promedio de glucosa en la sangre durante los últimos tres meses. El mismo es utilizado como marcador de Diabetes y pre- Diabetes. Con respecto a la evaluación del porcentaje de hemoglobina glicosilada en sangre total, todos los participantes presentaron valores inferiores a 6,5%, marcador que indica la ausencia del curso de diabetes en el momento del reclutamiento, antes del tratamiento, T0 (Figura 2).

Características	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa porcentual
<b>Epidemiológicas:</b>		
Sexo		
Femenino	10	42
Masculino	14	58
Edad		
18 - 30	5	21
31 - 50	11	46
> 50	8	33
Procedencia		
Asunción	2	8
Central	11	46
Interior	11	46
Contacto con enfermos de lepra	11	46
Tipo de convivencia		
Misma casa	6	55
Otro domicilio	5	45
Persona por casa		
1 a 3	9	38
4 a 6	14	58
>6	1	4
Cicatriz de BCG	11	46
Práctica de ejercicios físicos		
Nunca	15	63
2 veces por semana	5	21
3 a 5 veces por semana	4	17
Hábito de fumar	3	13
Bebidas alcohólicas	21	87
Seguimiento post tratamiento		
MB	12	70
PB	4	57



Características	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa porcentual
<b>Clínicas:</b>		
Clasificación Clínica		
LL	10	42
BL	6	25
BB	3	13
TT	2	8
BT	3	13
Clasificación operacional		
Multibacilar	17	71
Paucibacilar	7	29
Episodio reaccional	9	38
RT1	3	33
RT2 (ENL)	6	67
Baciloscopia		
Positiva	14	58
Negativa	10	42
Índice Baciloscópico		
< 3+	9	64
≥ 3+	5	36

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes de estudio.

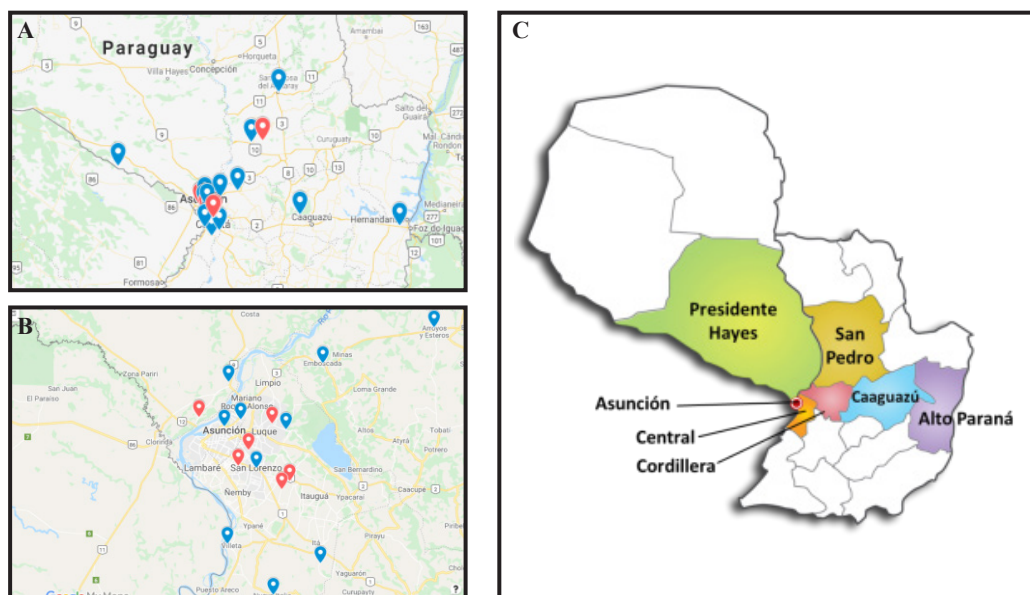
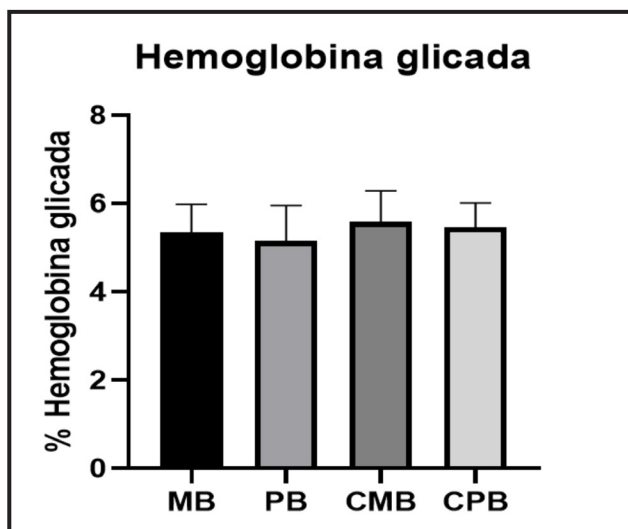


Figura 1. Ubicación geográfica de la residencia de los casos índices reclutados en el momento del diagnóstico según datos del Programa Nacional de Control de Lepra. Se presenta la ubicación geográfica de cada caso índice ingresado como sujeto de estudio. Los íconos azules indican los pacientes MB y los íconos rojos los pacientes PB. A) Visión general de las localizaciones. B) Acercamiento de la zona con ubicaciones superpuestas. C) Mapa político del Paraguay donde se indican los departamentos de los cuales provienen los pacientes reclutados.

Características	Frecuencia absoluta n = 17	Frecuencia relativa porcentual
<b>Epidemiológicas:</b>		
Sexo		
Femenino	12	71
Masculino	5	29
Edad		
18 - 30	6	35
31 - 50	5	29
> 50	6	35
Procedencia		
Asunción	2	12
Central	9	53
Interior	6	35
Tipo de convivencia con caso índice		
Misma casa ó mismo terreno	13	76
Otro domicilio	4	24
Persona por casa		
1 a 3	3	18
4 a 6	10	59
>6	3	18
Cicatriz de BCG	12	71
Práctica de ejercicios físicos		
Nunca	13	76
2 veces por semana	4	24
Hábito de fumar		
Hábito de fumar	1	6
Bebidas alcohólicas		
Bebidas alcohólicas	9	53
Seguimiento post tratamiento del caso índice		
CMB	9	64
CPB	3	100
<b>Clínica:</b>		
Clasificación Clínica del caso índice		
LL	9	53
BL	5	29
TT	1	6
BT	2	12
Clasificación operacional		
Multibacilar	14	82
Paucibacilar	3	13

**Tabla 2.** Características epidemiológicas y clínicas de los contactos.



**Figura 2. Porcentaje de hemoglobina glicosilada en la población de estudio.** Representación gráfica del porcentaje de hemoglobina glicosilada detectada en los 24 pacientes y 17 contactos reclutados. Cada barra indica la media y la desviación estándar de los valores de cada grupo analizado. MB=multibacilar; PB=paucibacilar; CMB= contacto de multibacilar; CPB= contacto de paucibacilar. Ensayo de glucohemoglobina (HbA1c) automatizado para sangre completa realizado en Architect c4000, Abbott.

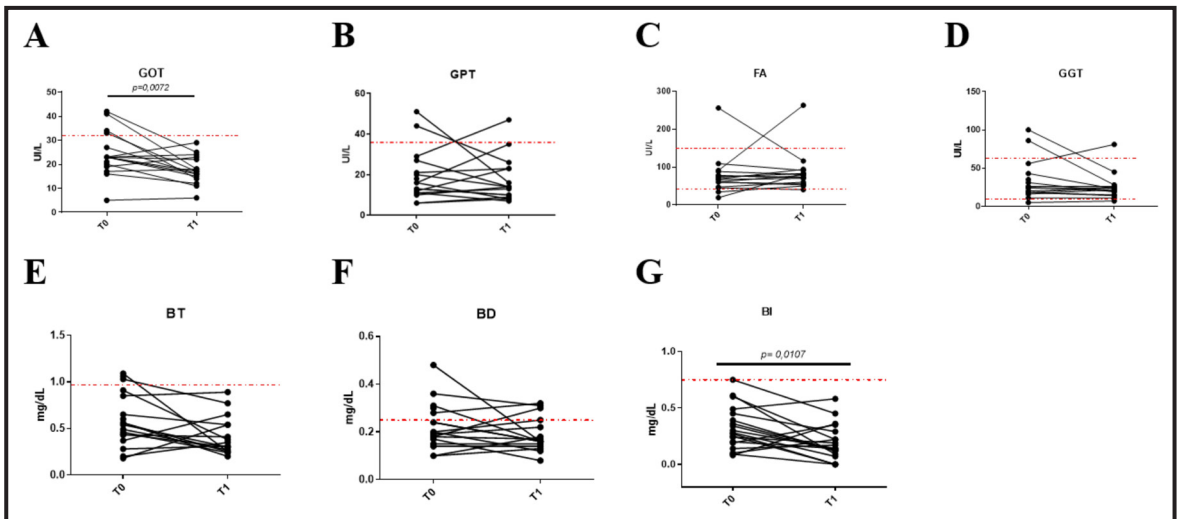
### Evaluación de la funcionalidad hepática de los pacientes y contactos en T0 y T1

Se observó una disminución estadísticamente significativa y dentro del intervalo de referencia, en los niveles de GOT y BI en T1, en relación a los niveles observados en T0, con un valor de p igual a 0,0072 y 0,0107 respectivamente (Figura 3). Si bien los otros parámetros (GGT, GPT, FA, BT y BD) no presentaron diferencias significativas en T0 y T1, se observó que de los 16 pacientes evaluados, 13 mantuvieron valores normales de GPT en T0 y T1, 2 pacientes (MB y PB) iniciaron con un nivel de GPT por encima del intervalo de referencia pero al culminar el tratamiento ambos presentaron valores normales y sólo un paciente MB, presentó valor de GPT por encima del intervalo de referencia en T1, este paciente en particular inicialmente fue diagnosticado con lepra BB con viraje a BL, abandonó el tratamiento a los 3 meses y volvió a reiniciar 5 meses después, momento en el cual se realizó la toma de muestra, estos parámetros serán analizados nuevamente cuando el paciente culmine el nuevo periodo de tratamiento de 12 meses. En GGT, se observó que 12 pacientes mantuvieron

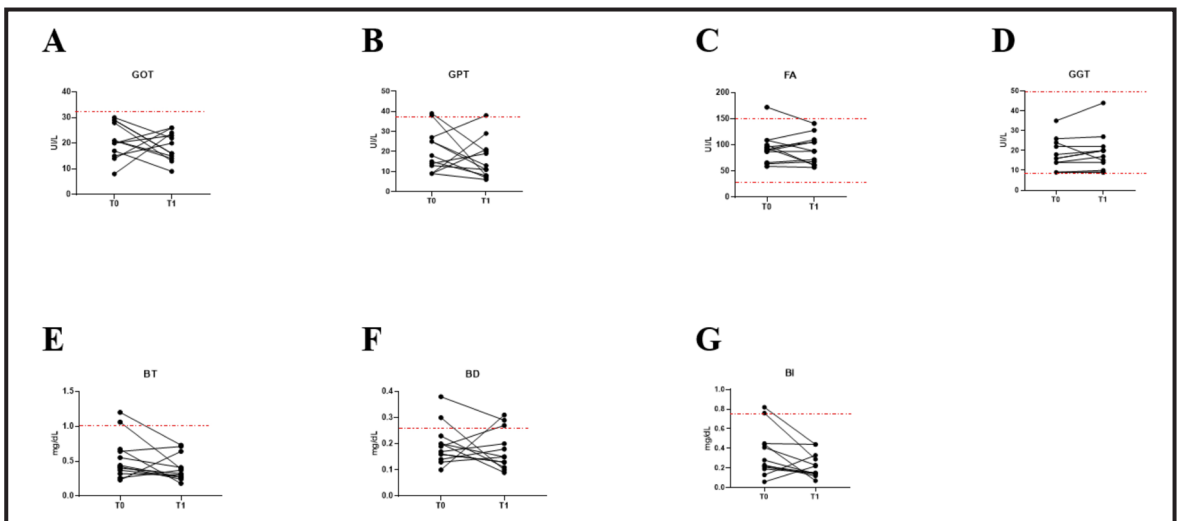
valores normales en T0 y T1, dos pacientes MB iniciaron con nivel elevado de GGT, pero en T1 ambos valores fueron normales. Hubo un paciente PB que presentó GGT por encima de los valores normales en T1. Para FA se observó que 14 pacientes mantuvieron valores normales en T0 y T1, un paciente MB inició con niveles altos de FA, pero normalizó en T1 y nuevamente el paciente MB con reinicio de tratamiento presentó valores de FA por encima del intervalo de referencia en T1. Los valores de BT estuvieron en rango en todo momento, en T0 y T1.

En cuanto a los contactos intradomiciliarios, se observó que la mayoría presentó valores normales de los parámetros hepáticos, tanto en T0 como en T1 (Figura 4). Si bien no se observó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de los parámetros en los diferentes tiempos, se vio como un contacto de paciente MB, en T0 presentó niveles de FA por encima del nivel de referencia en T0, adquiriendo un nivel normal en T1, esto también se observó con el nivel de BT, BD y BI en un contacto de paciente MB.





**Figura 3. Niveles de parámetros hepáticos en sangre de pacientes con Lepra en T0 y T1.** Hepatograma de 16 pacientes evaluados antes y después del tratamiento (T0 y T1 respectivamente). A) GOT, B) GPT, C) FA, D) BT, E) BD, F) BI, G) GGT. Valores de referencia en UI/L (línea discontinua roja): GOT <40; GGT 9 a 64; GPT <40; FA 40 a 150. En mg/dL: Bilirubina Total (BT) 0,00 a 1; Bilirubina directa (BD) 0,00 a 0,25; Bilirubina indirecta (BI) 0,00 a 0,75. Ensayo automatizado para suero realizado en Architect c4000, Abbott. Se realizó una prueba de t student considerando una diferencia estadísticamente significativa un valor de  $p < 0,05$ .

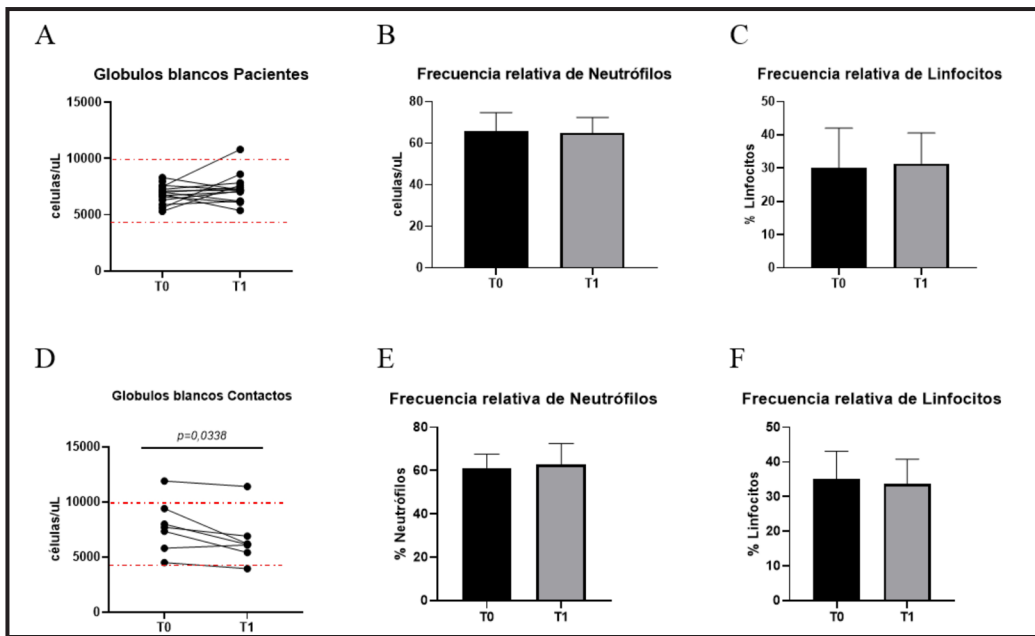


**Figura 4. Niveles de parámetros hepáticos en sangre de contactos de pacientes con Lepra en T0 y T1.** Hepatograma de 12 contactos intradomiciliarios evaluados antes y después del tratamiento del caso índice (T0 y T1 respectivamente). A) GOT, B) GPT, C) FA, D) BT, E) BD, F) BI, G) GGT. Valores de referencia en UI/L (línea discontinua roja): GOT <40; GGT 9 a 64; GPT <40; FA 40 a 150. En mg/dL: Bilirubina Total (BT) 0,00 a 1; Bilirubina directa (BD) 0,00 a 0,25; Bilirubina indirecta (BI) 0,00 a 0,75. Ensayo automatizado para suero realizado en Architect c4000, Abbott. Se realizó una prueba de t student considerando una diferencia estadísticamente significativa un valor de  $p < 0,05$ .

## Evaluación de los niveles de glóbulos blancos de pacientes y contactos en T0 y T1

Otra variable clínica evaluada en la población de estudio fue el recuento de glóbulos blancos, obtenidos mediante una prueba de hemograma, Figura 5, donde se representan los niveles de glóbulos blancos en pacientes y contactos en T0 y T1. Se observó que tanto los pacientes como los contactos intradomiciliarios presentaban en promedio, valores normales de frecuencia absoluta de glóbulos blancos y frecuencia

relativa, tanto de neutrófilos como de linfocitos (A, B, C en pacientes y D, E, F en contactos, respectivamente). Sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el recuento absoluto de glóbulos blancos en los contactos, con una disminución de los niveles en T1, observando todos los valores dentro del rango esperado, excepto un contacto de paciente MB, cuyo nivel de glóbulos blancos se mantuvo fuera del rango tanto en T0 como en T1.



**Figura 5. Representación gráfica de frecuencia absoluta y relativa de glóbulos blancos en T0 y T1**  
A) Gráfico de frecuencia relativa de glóbulos blancos, B) Frecuencia relativa de Neutrófilos y C) Frecuencia relativa de linfocitos, en pacientes. D) Gráfico de frecuencia relativa de glóbulos blancos, E) Frecuencia relativa de Neutrófilos y F) Frecuencia relativa de linfocitos, en contactos.

## DISCUSION

La lepra es una enfermedad antigua que aún se considera endémica en algunos países a pesar de la disminución de la prevalencia a nivel mundial (12). En el Paraguay esta enfermedad es considerada endémica, detectándose 1.780 casos nuevos en el periodo 2015 al 2019, con un promedio de 350 casos nuevos por año, inclusive en niños, lo cual indica que el patógeno *Mycobacterium leprae* se transmite de manera activa en nuestro país (13). Se han reportado datos de caracterizaciones epidemiológicas y clínicas sobre casos de lepra en Paraguay (14),

sin embargo, el presente trabajo se caracteriza por vez primera a los pacientes paraguayos y a sus contactos intradomicilio antes y después del tratamiento con la terapia MDT. En el periodo 2018-2020, un total de 222 pacientes asistieron al PNCL, de los cuales 78% fueron hombres. En nuestra pequeña población de estudio también se registraron más casos de esta enfermedad en hombres que en mujeres. Es sabido que la infección es más frecuente entre los hombres que entre las mujeres, que podría deberse a la ocupación y formas de exposición (15). En

cuanto a la distribución geográfica, el interior del país fue el de mayor registro de frecuencia de casos, lo cual es esperable, debido a la mayor prevalencia de la enfermedad en regiones tales como San Pedro y Alto Paraná (16), además la lepra es considerada una enfermedad rural (17).

Otro dato resaltante durante la entrevista fue la dificultad de obtener información sobre el estado de vacunación con BCG. Generalmente se lo obtiene a partir de la observación de la cicatriz de BCG y/o la verificación de documentos de vacunación. Se sabe que además de la vacunación sistemática con BCG al nacer para prevenir la tuberculosis, en países endémicos como Brasil, la revacunación con BCG se recomienda oficialmente para los contactos domésticos de casos de lepra (17), sin embargo, no todos los sujetos presentaban cicatriz o el carnet de vacunación en nuestro estudio. Hasta la fecha no existe ninguna vacuna específica para prevenir la enfermedad de Hansen, sin embargo, estudios en Brasil han evidenciado que la vacunación con BCG confiere un 68% de protección contra la lepra y con la revacunación este porcentaje aumenta (17,18).

Actualmente en nuestro país, el diagnóstico de la lepra se basa en la evidencia, se requiere la presencia de al menos una manifestación clínica y posterior confirmación por baciloscopia. Por esta razón el diagnóstico de la lepra del polo lepromatoso o multibacilar es mucho más frecuente que el diagnóstico de la lepra del polo tuberculoide o paucibacilar, cuyo diagnóstico representa un mayor desafío. Un programa de control de lepra que realiza búsqueda activa y seguimiento de contactos consigue aumentar la tasa de detección de paucibacilares (19). En Paraguay la tasa de detección de casos paucibacilares es nada más que 11% del total de pacientes por año, esto también se vio reflejado en los datos obtenidos en el presente estudio. Además de la dificultad de detección de este tipo de pacientes, durante este proyecto hemos observado componentes económicos y sociales que afectaron el reclutamiento de pacientes.

Durante la búsqueda activa de contactos de casos nuevos, frecuentemente existió una conducta reacia por parte de contactos y familiares de pacientes de consultar de forma preventiva o de control, por miedo al estigma. Además, existe limitación económica para el desplazamiento al PNCL. Estos factores hacen que se detecte la enfermedad en estadio avanzado. Durante el seguimiento de los pacientes y contactos, uno de los contactos de un paciente MB presentó manifestaciones clínicas luego de la finalización del tratamiento de su caso índice, diagnosticándose como un caso de lepra PB, resaltándose así la importancia del monitoreo de los contactos intradomicilio. El diagnóstico e inicio temprano del tratamiento, antes del avance de la enfermedad a su estadio discapacitante, es uno de los pilares de la campaña de eliminación de la lepra establecida por la OMS (6).

Además de factores epidemiológicos, en este estudio el estado clínico-laboratorial de los pacientes y contactos también fue evaluado. La alta carga bacilar en los pacientes con lepra genera una constante exposición de órganos internos a este microorganismo. El hígado es un órgano que presenta afecciones significativas en esta enfermedad (20). En el presente estudio fueron analizados los niveles de enzimas séricas que reflejan el perfil hepático de pacientes al momento del diagnóstico y posterior al tratamiento, observándose disminuciones estadísticamente significativas en parámetros como GGT y bilirrubina indirecta, posterior a la finalización del tratamiento del paciente. El daño al hígado debido a la infección por *Mycobacterium leprae* puede demostrarse en el caso concreto de un paciente con lepra BB cuyo tratamiento se interrumpió a los 3 meses del inicio y al reiniciarlo, viró a BL, detectándose niveles elevados de algunos parámetros hepáticos al momento del reinicio del tratamiento. Se ha publicado que algunos pacientes con lepra, especialmente del polo lepromatoso, pueden presentar afectaciones hepáticas debido a la presencia del bacilo, pudiéndose observar alteraciones del nivel de algunas enzimas como

GOT y GGT, incluso se han registrado reportes de lesiones granulomatosas en biopsias de hígado mediante estudios histopatológicos, sin embargo estas alteraciones también pueden ser consecuencias del tratamiento como también de estados reaccionales inflamatorios que desarrolla el paciente (19,21).

En cuanto al análisis del nivel de glóbulos blancos, se ha publicado que pacientes con lepra s no presentan valores alterados, sin embargo, en pacientes con TR2 se observó valores elevados de neutrófilos (22).

Si bien en los contactos no se observaron diferencias en los niveles de parámetros hepáticos antes y después del tratamiento, es importante el seguimiento ya que los contactos representan el principal grupo de riesgo de desarrollar la enfermedad con el tiempo y de esta manera se podría detectar de manera prematura la enfermedad. En este aspecto el diagnóstico de lepra es un desafío, ya que no existen métodos estándar de oro para diferenciar entre infección y enfermedad, por esta razón la OMS sugiere que la vigilancia de contactos como una estrategia de control indispensable para bloquear la transmisión (23).

Entre las limitantes registradas en este estudio existe el reclutamiento bajo de pacientes PB y especialmente de contactos de estos casos. Esto principalmente debido a la dificultad para diagnosticar lepra PB. Además de esto, es sabido que la lepra es una de las enfermedades más estigmatizadas en todo el mundo. Esto también se reflejó en el presente estudio, ya que durante el desarrollo del trabajo varios fueron los pedidos de confidencialidad del paciente por temor al conocimiento de sus familiares.

Considerando la gravedad del cuadro clínico de la lepra y la dificultad de detectar los casos nuevos, se ha vuelto indispensable la identificación de biomarcadores que permitan el diagnóstico precoz de la infección por *Mycobacterium leprae*. De hecho, uno de los pilares estratégicos de la OMS se basa en la promoción del diagnóstico precoz, y la vigilancia de contactos (6).

## CONCLUSION

Los pacientes paraguayos que presentan lepra, reflejan características epidemiológicas y clínicas que usualmente son descriptos para los pacientes con esta patología. Por esta razón, las personas que cumplan con estas variables, considerando la zona de residencia, podrían estar en exposición a la micobacteria por vivir en posibles zonas endémicas. Los datos podrán contribuir al control sustancial de la enfermedad, la implementación de estrategias centradas en la detección y el tratamiento temprano en las poblaciones más desfavorables.

Se enfatiza la importancia de monitorear a los pacientes y sus contactos intradomiciliarios para controlar adecuadamente la transmisión del patógeno. El análisis de parámetros bioquímicos ayuda en esta labor, en la evaluación del curso clínico tanto del paciente como del contacto, al momento del diagnóstico o durante el tratamiento para monitorear las posibles reacciones inflamatorias y el estado clínico del paciente al finalizar el tratamiento.

## AGRAECIMIENTOS

Especial agradecimiento a la Dra. María Victoria Alvarenga de Morra, por su contribución y apoyo en la ejecución de este proyecto.

## CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIACIÓN

Los autores declaran no tener conflicto de interés, en relación a este artículo.

El proyecto fue financiado por el CONACYT, a través del programa PROCENCIA con recursos del Fondo para la Excelencia e Investigación - FEEI.

## DECLARACIÓN DE LA CONTRIBUCIÓN DE AUTORES Y COLABORADORES

• GLORIA MAIZ

Reclutamiento de pacientes y contactos, toma de muestra en T0 y en el seguimiento posterior al tratamiento T1, procesamiento de las muestras, análisis de resultados, escritura del artículo.

• LETICIA ROJAS

Procesamiento de muestras de pacientes y contactos en T0 y T1, Metodología, Análisis.

• JOSÉ PEREIRA BRUNELLI

Reclutamiento de pacientes y contactos y toma de muestra en T0 y seguimiento T1, procesamiento de las muestras, revisión del artículo.

• DIEGO GONZÁLEZ

Procesamiento de muestras de pacientes y contactos en T0 y T1.

• LAURA FRANCO

Procesamiento de muestras de pacientes y contactos en T0 y T1, Metodología, Análisis.

• CLAUDIA RAMIREZ

Reclutamiento de pacientes y contactos, toma de muestra en T0 y en el seguimiento posterior al tratamiento T1.

• VICENTA ROJAS

Procesamiento de muestras de pacientes y contactos en T0 y T1.

• ANA CENTURIÓN

Procesamiento de muestras de pacientes y contactos en T0 y T1.

• CLOTILDE SEGOVIA

Procesamiento de muestras de pacientes y contactos en T0 y T1.

• LAURA SANABRIA

Procesamiento de muestras de pacientes y contactos en T0 y T1.

• ELIZABETH MAURO

Procesamiento de muestras de pacientes y contactos en T0 y T1.

• MIRTHA CABALLERO

Procesamiento de muestras de pacientes y contactos en T0 y T1.

• MARIA TERESA CUEVAS

Recursos.

• OLGA MARÍA ALMADA OLMEDO

Reclutamiento de pacientes y contactos en T0 y en el seguimiento posterior al tratamiento T1, revisión del artículo.

• CHYNTIA DÍAZ ACOSTA

Conceptualización, recursos, adquisición de fondos, administración de proyecto, reclutamiento de pacientes y contactos, toma de muestra en T0 y en el seguimiento posterior al tratamiento T1, procesamiento de las muestras, supervisión, metodología, análisis de resultados, escritura y revisión del artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Med Mal Infect.* Published online 2015. doi:10.1016/j.medmal.2015.09.002
2. Ridley DS, Jopling WH. Classification of Leprosy According to Immunity. *Int J Lepr.* 1966;34(3):255-273. doi:10.1126/science.1238286
3. WHO. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. *World Heal Organ.* 2017;1:87.
4. Talhari C, Talhari S, Penna GO. Clinical aspects of leprosy. *Clin Dermatol.* 2015;33(1):26-37. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.07.002
5. WHO. Towards zero leprosy Global Leprosy (Hansen's disease) Strategy 2021-2030. *World Heal Organ.* Published online 2021:1-30.
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Estrategia Mundial Para La Lepra 2016 – 2020.*; 2016.
7. Lienhardt C, Fine PE. Type 1 reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? *Lepr Rev.* 1994;65(1):9-33. doi:10.5935/0305-7518.19940002
8. Bhat RM, Vaidya TP. What is New in the Pathogenesis and Management of Erythema Nodosum Leprosum. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(4):482-492. doi:10.4103/idoj.IDOJ\_561\_19
9. Kahawita IP, Lockwood DNJ. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102(4):329-337. doi:10.1016/j.trstmh.2008.01.004
10. Lazo-Porras M, Prutsky GJ, Barrionuevo P, et al. World Health Organization (WHO) antibiotic regimen against other regimens for the treatment of leprosy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):62. doi:10.1186/s12879-019-4665-0
11. Gupta B, Gupta S, Chaudhary M, Raj AT, Awan KH, Patil S. Hematological alterations in lepromatous leprosy: A cross-sectional observational study. *Disease-a-Month.* 2020;66(7):100919. doi:https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.100919

12. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(1):80-94. doi:10.1128/CMR.00079-13
13. Programa Nacional de Control de Lepra MSP y BS. Atención de la discapacidad: perspectiva del país- Paraguay. World Health Organization. Published 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/ntds/leprosy/global-consultation-on-global-leprosy-strategy-2021-2030/14-disability-care-paraguay.pdf>
14. Aldama A, Rivelli V, Aldama O, Ozecoski D, Gorostiaga G. Lepra Hoy Consideraciones Epidemiológicas del Hospital Nacional.
15. Alotaibi MH, Bahammam SA, ur Rahman S, et al. The demographic and clinical characteristics of leprosy in Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2016;9(5):611-617. doi:10.1016/j.jiph.2015.12.015
16. PNCL. Manual de Normas y Procedimientos Paraguay 2015 Programa Nacional de Control de Lepra. Published online 2015.
17. Düppre NC, Camacho LAB, da Cunha SS, et al. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102(7):631-638. doi:10.1016/j.trstmh.2008.04.015
18. Furlaneto IP. Age , gender and BCG vaccination status as risk factors for Leprosy in endemic areas of northern. :1-11.
19. Dhavalshankh GP, Dhavalshankh AG, Gaurkar S. Assessment and Comparison of Liver Functions in Leprosy. 2017;9(5):26-32.
20. Rao PSS. Liver in Leprosy: Histological and Biochemical Findings. *Br Med J.* 1971;1(5744):307-310. doi:10.1136/bmj.1.5744.307
21. Massone C, Belachew WA, Schettini A. Histopathology of the lepromatous skin biopsy. *Clin Dermatol.* 2015;33(1):38-45. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.10.003
22. Teixeira Gomes L, Morato-Conceição YT, Gambati AVM, Maciel-Pereira CM, Fontes CJF. Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with leprosy reactions. *Heliyon.* 2020;6(2):e03369. doi:<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03369>
23. Limeira OM, Gomes CM, Morais OO De, Cesetti MV, Alvarez RRA. Busca ativa por casos de hanseníase no centro-oeste do Brasil: Avaliação sorológica dos contatos domiciliares assintomáticos antes e após a profilaxia com Bacillus Calmette-Guérin. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2013;55(3):173-177. doi:10.1590/S0036-46652013000300006.