

LESIONES NEUROLÓGICAS Y OSTEOARTICULARES EN LA LEPROA: UNA REVISIÓN DE LA FISIOPATOLOGÍA Y EL TRATAMIENTO

Jenna Frantz*, José Ramón Gómez Echevarría**

*Licenciada en biología (The University of Akron, Ohio, USA), Máster en Medicina Tropical y Salud Internacional (Universidad Autónoma de Madrid)

**Director médico de lepra. (Fontilles)

(Recibido: 08/11/2022; Aceptado para su publicación: 16/12/2022)

RESUMEN

La lepra es una infección bacteriana crónica causada por *Mycobacterium leprae*, que infecta la piel, los nervios periféricos y el tejido óseo. Este trabajo proporciona una revisión actualizada de la literatura sobre la fisiopatología y el tratamiento de las lesiones nerviosas y óseas de lepra. La lepra causa disfunción nerviosa debido a la formación de granulomas en el tejido nervioso y engrosamiento de la vaina nerviosa. Estas lesiones neurológicas conducen a la pérdida de sensibilidad y parálisis motora, lo que puede provocar ulceración de la piel y patología ósea. Además, se pueden formar granulomas dentro del hueso que conducen a la destrucción directa del hueso causada por el bacilo de *M. leprae*. La fisioterapia y el manejo conservador pueden emplearse primero para la prevención y el tratamiento de las lesiones osteoarticulares y ulcerativas en la lepra. Cuando falle el manejo conservador, las técnicas quirúrgicas han demostrado ser efectivas en el tratamiento de contracturas, úlceras y pérdida de la función motora.

PALABRAS CLAVE: lepra, enfermedad de Hansen, *Mycobacterium leprae*, patología osteoarticular, patología neurológica, parálisis, osteólisis, periostitis, osteoartritis, contractura, úlcera, cirugía ortopédica.

SUMMARY

Leprosy is a chronic bacterial infection caused by *Mycobacterium leprae*, which infects skin, peripheral nerves, and osseous tissue. This work provides an updated review of the literature on pathophysiology and treatment of bone and nerve lesions in leprosy. Leprosy causes nerve dysfunction due to granuloma formation in nerve tissue and nerve sheath thickening. These nerve lesions lead to loss of sensation and motor paralysis, which can lead to skin ulceration and bone pathology. Additionally, granulomas can form within bone leading to direct destruction of bone caused by *M. leprae* bacilli. Physical therapy and conservative management can be employed first for the prevention and treatment of the osteoarticular and ulcerative lesions in leprosy. When conservative management fails, surgical techniques have been shown to be effective in the treatment of contractures, ulcers, and loss of motor function.

KEYWORDS: leprosy, Hansen's disease, *Mycobacterium leprae*, osteoarticular pathology, nerve pathology, paralysis, osteolysis, periostitis, osteoarthritis, contracture, ulcer, orthopedic surgery.

Correspondencia a: jennalfrantz@gmail.com

Fontilles, Rev. Leprol. 2022; 33(4): 245-262

INTRODUCCIÓN

Históricamente, la lepra se ha considerado principalmente como una enfermedad dermatológica; sin embargo, *M. leprae* tiene una gran propensión a infectar el tejido neural, específicamente las células de Schwann del sistema nervioso periférico (SNP),¹ y también puede infectar huesos y vísceras.² La colonización de nervios y huesos conduce a patologías neurológicas y osteoarticulares, que son los aspectos más desfigurantes e incapacitantes de la lepra.³

La lepra es una infección bacteriana crónica causada por *Mycobacterium leprae*, un bacilo ácido-alcohol resistente que se replica solo cada 11 a 16 días.⁴ El primer tratamiento eficaz para la lepra (protionamida, Promin) fue descubierto en 1941 por el Dr. Guy Henry Faget,⁵ y la actual terapia con múltiples fármacos (MDT, multi-drug therapy en inglés) para la lepra con dapsona, clofazimina y rifampicina ha estado disponible desde 1982.^{6,7}

La lepra es considerada una enfermedad tropical desatendida por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁸ A pesar de esta clasificación, la incidencia de nuevos casos de lepra y la prevalencia de discapacidades debidas a la lepra es sustancial; cada año se diagnostican alrededor de 200.000 nuevas infecciones,^{9,10} y la prevalencia mundial estimada de discapacidad debida a la lepra es de 4 millones.³

Las lesiones osteoarticulares secundarias a la lepra se han investigado mínimamente en los últimos años. Los resultados de búsqueda en PubMed arrojan sólo 33 artículos que mencionan "leprosy" y "bone" desde 1972. La lepra sigue siendo frecuente en muchas partes del mundo, con riesgo de discapacidad y desfiguración de por vida; por lo tanto, se necesita más investigación en este campo para mejorar la comprensión de la fisiopatología de las lesiones nerviosas y óseas de la lepra, así como para desarrollar mejores tratamientos para estas lesiones y discapacidades una vez que surjan.

TRANSMISIÓN DE LA LEPPRA

La lepra se propaga a través de la inhalación de gotas respiratorias que contienen bacilos *M. leprae* de una persona con lepra multibacilar no tratada.⁴ Solo del 5 al 12 % de las personas que están expuestas a *M. leprae* eventualmente desarrollan la enfermedad,^{4,11} porque la predisposición genética, un sistema inmunitario debilitado, y la exposición prolongada a una persona infectada son factores necesarios para desarrollar lepra.^{4,12,13} Después de la exposición a *M. leprae*, transcurre un largo período de incubación antes de que se desarrolle la enfermedad. El período de incubación suele durar de 2 a 5 años,⁴ y en algunos casos, hasta 20 años.¹⁴

CLASIFICACIÓN DE LA LEPPRA

Después del período de incubación, la primera etapa de la enfermedad se conoce como lepra indeterminada. La lepra indeterminada se caracteriza por máculas hipopigmentadas o eritematosas con bordes mal delimitados, así como ausencia de lesiones neurológicas.^{1,15} Si no se trata, esta primera etapa de la lepra puede progresar y presentarse en un espectro que va desde la lepra tuberculoide a la lepra lepromatosa.

La lepra tuberculoide es dominada por la inmunidad celular Th1, lo que bloquea eficazmente a *M. leprae* dentro de los granulomas.¹⁶ La lepra tuberculoide provoca máculas anestési-

cas en la piel y puede provocar daños graves en los nervios y los huesos.^{1,15} Por el contrario, la lepra lepromatosa se caracteriza por una respuesta inmune humoral Th2.¹⁷ La respuesta Th2 de la lepra lepromatosa conduce a la producción de anticuerpos, disminución de la respuesta microbicida de los macrófagos, y formación deficiente de granulomas^{16,18}; esta respuesta inmunitaria humoral no contiene eficazmente los bacilos y conduce a una extensa infiltración de bacilos en la piel, el SNP, los huesos, y otros tejidos.¹⁵ La presentación dermatológica de la lepra lepromatosa consiste en lesiones cutáneas nodulares y algunas máculas.^{15,19} La afectación neurológica a menudo es menos intensa y menos destructiva que en la lepra tuberculoide.

Entre los extremos tuberculoide y lepromatosa del espectro se encuentran la lepra borderline-tuberculoide, borderline-borderline y borderline-lepromatosa. Cada uno de estos subtipos de lepra está mediado por una respuesta inmune mixta y presenta características mixtas de lepra tuberculoide y lepromatosa.^{4,15}

La lepra también se puede clasificar de forma más simplificada, conocida como lepra paucibacilar y multibacilar. Estas dos categorías se basan en el número de lesiones cutáneas y nerviosas, así como en el estudio bacteriológico positivo o negativo, siendo los pacientes paucibacilares los que tienen menos lesiones y el estudio bacteriológico negativo, y los pacientes multibacilares los que tienen más lesiones y el estudio bacteriológico positivo.⁴ Los pacientes con lepra paucibacilar son mínimamente contagiosos, mientras que los pacientes multibacilares tienen un mayor riesgo de transmitir la enfermedad a otros.⁴

LESIONES NEUROLÓGICAS DE LA LEPRA

Las lesiones neurológicas leprosas tienen especial importancia, ya que estas lesiones condicionan el pronóstico funcional del paciente y determinan si el paciente sufrirá otras lesiones atribuidas a la lepra, como úlceras y lesiones osteoarticulares.²⁰ A pesar de que la diabetes es la principal causa de neuropatía en los países de ingresos altos, la lepra es la causa de la mayoría de las neuropatías en todo el mundo.^{1,21} Además, la presencia de lesiones neurológicas leprosas puede ser muy estigmatizante, incluso a pesar de la curación bacteriológica de la enfermedad, ya que estas lesiones neurológicas pueden causar cambios característicos en la apariencia y biomecánica de la marcha que incluso pueden ser reconocidos por legos en áreas endémicas.^{19,20,22}

Al momento del diagnóstico, más del 30% de los pacientes con lepra ya han sufrido daño neurológico irreversible, lo que predispone al riesgo de lesiones óseas y mayor discapacidad a pesar de lograr la curación bacteriológica de la enfermedad con antibióticos.^{3,23}

FISIOPATOLOGÍA DE LAS LESIONES NEUROLÓGICAS

M. leprae tiene tropismo por las células Schwann en el tejido nervioso del sistema nervioso periférico (SNP); el sistema nervioso central (SNC) no se ve afectado por la lepra.^{1,19} Las lesiones leprosas del nervio suelen ser una complicación lenta y crónica,²⁰ pero el compromiso neural agudo puede tener lugar en el contexto de las leproreacciones,¹ lo que son episodios agudos de inflamación mediados por el sistema inmunitario que ocurren a lo largo del curso crónico de la lepra.²⁴

Mycobacterium leprae crece mejor en temperaturas frías por debajo de los 37°C, lo que es una de las razones por las que es propenso a infectar los nervios periféricos, con especial predilección por los nervios superficiales, así como las partes distales más frías de las extremidades.¹ Las lesiones neurales comienzan distalmente y progresan proximalmente a medida que avanza la enfermedad.^{1,20}

En las primeras etapas de las lesiones neurales crónicas en la lepra, los pacientes experimentan compromiso sensorial dentro de las máculas de la piel, a través de la fagocitosis de bacterias por parte de los macrófagos dérmicos, que luego invaden la vaina nerviosa y las células de Schwann en las fibras nerviosas superficiales, terminales sensoriales y autonómicas. Este compromiso neural local conduce a un parche de piel anestésico y anhidrótico.^{1,20,25} Luego, a medida que avanza la enfermedad, los bacilos de *M. leprae* pueden avanzar proximalmente a lo largo de las fibras nerviosas por contigüidad hasta llegar a un tronco nervioso mixto más grande, lo que lleva al compromiso del nervio motor además de la patología del nervio sensorial.^{1,19} Adicionalmente, los bacilos pueden llegar a los nervios a través de episodios de bacteriemia,²⁰ que pueden tener lugar durante todas las etapas de la lepra, y son especialmente comunes durante las leproreacciones.^{1,2}

En el contexto de la lepra tuberculoide, el daño nervioso se caracteriza por la presencia de granulomas llenos de bacilos debido a la respuesta inmunitaria mediada por Th1; esto conduce a la destrucción del tejido nervioso desde el interior, lo que a veces incluso ocasiona la necrosis caseificante.^{3,20,23} El daño nervioso es más grave en la lepra tuberculoide que en la lepra lepromatosa debido a la destrucción granulomatosa interna del nervio.²⁰ Por el contrario, las lesiones nerviosas no granulomatosas de la lepra lepromatosa se caracterizan por un engrosamiento de la vaina externa del nervio, lo que provoca la compresión del nervio.²⁰ El mecanismo de compresión del nervio externo que se observa en la lepra lepromatosa aumenta la posibilidad de revertir el daño temprano del nervio con el uso de tratamiento con corticoides o cirugía.^{3,23}

La lepra tuberculoide suele afectar a un número menor de troncos nerviosos que la lepra lepromatosa; sin embargo, la afectación es más grave y conduce a una disfunción nerviosa motora grave.¹ Por el contrario, la lepra lepromatosa puede afectar a muchos nervios periféricos, pero conlleva un menor riesgo de causar parálisis motora.¹

Un signo patognomónico de la lepra son los nervios periféricos hipertrofiados palpables.^{1,20} El engrosamiento y, por lo tanto, la compresión del nervio por estructuras anatómicas cercanas, puede provocar daño al nervio.¹

Además, el daño a los nervios en la lepra puede ser causado por el compromiso vascular y la disminución del flujo sanguíneo.²⁰ Las lesiones neurológicas leprosas afectan el flujo sanguíneo porque los nervios autonómicos periféricos controlan la vasodilatación;^{2,26} con la falta de aportación de señales neurales debido al daño de los nervios periféricos, puede haber una disminución en la vasodilatación y el flujo sanguíneo, lo que lleva a una disminución en la perfusión tisular.

La neuritis aguda a menudo es causada por leproreacciones y se caracteriza por engrosamiento nervioso doloroso y compromiso neural agudo, lo que puede ocasionar la parálisis.²⁴ La fisiopatología de la neuritis aguda se caracteriza por el crecimiento agudo de granulomas, la infiltración de células inflamatorias y la compresión nerviosa e isquemia debido a la inflamación.²⁷

CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES NEURALES

La afectación neural crónica en la lepra sigue un patrón que comienza con los nervios sensoriales, sigue con el compromiso de los nervios motores y, finalmente, con la alteración trófica.^{1,20} Las alteraciones sensoriales comienzan con síntomas subjetivos como hormigueo y dolor neuropático.¹ Eventualmente, se desarrollan signos neurológicos objetivos, con compromiso del sentido de la temperatura, el sentido del dolor y luego el sentido del tacto.^{1,20} La anestesia comienza dentro de las máculas de la piel debido a las terminaciones nerviosas cutáneas locales dañadas;²⁵ más tarde, el área de anestesia puede extenderse para abarcar toda la región del nervio cutáneo afectado a medida que los bacilos se propagan proximalmente a lo largo del nervio.

La afectación de los nervios motores siempre sigue a la afectación sensorial y, por lo general, sigue un curso insidioso que conduce a torpeza, debilidad muscular y, finalmente, parálisis motora si la enfermedad no se trata.¹ La pérdida de la función motora, al igual que la pérdida de la función sensorial, depende del nervio afectado. Los mismos nervios principales están involucrados en las alteraciones motoras como los nervios sensoriales.¹

El nervio cubital es el nervio más frecuentemente afectado en la lepra;¹ se ha reportado que aproximadamente el 78% de los pacientes leprosos con afectación motora tenían compromiso del nervio cubital en un estudio de 1964 en la Leprosería de Fontilles.²⁰

El nervio cubital inerva muchos músculos intrínsecos de la mano, así como la mitad medial del flexor digitorum profundus; por lo tanto, el compromiso motor del nervio cubital conduce a la mano en garra cubital. Las lesiones del nervio mediano son la segunda lesión nerviosa más común en las extremidades superiores, y estas lesiones ocurren al mismo tiempo o después de las lesiones del nervio cubital.¹ El nervio mediano suministra información neural a los músculos tenares, el flexor digitorum superficiales, la parte lateral del flexor digitorum profundus, y los dos lumbricales laterales; por lo tanto, el compromiso motor del nervio mediano conduce a una incapacidad para abducir, oponer, y flexionar el pulgar, una incapacidad para flexionar los dedos y la pérdida de algunos músculos intrínsecos de la mano, lo que conduce a la mano en garra mediana.

El nervio peroneo común (también conocido como el nervio ciático poplíteo externo) es el nervio más frecuentemente afectado de las extremidades inferiores en la lepra.²⁰ La rama profunda de este nervio inerva el tibial anterior, el extensor digitorum longus y el extensor hallucis longus; la pérdida de la función motora de estos músculos conduce al pie caído debido a la pérdida de la dorsiflexión. El nervio fibular superficial inerva el fibularis longus y fibularis brevis, por lo que su falta de función provoca la falta de eversión del pie y puede contribuir a la deformidad equinovaro.²⁸ El nervio tibial es el siguiente nervio más afectado de la extremidad inferior.^{1,20} La pérdida de la función del nervio tibial conduce a la parálisis de la flexión plantar a través de la pérdida de la función de los músculos gastrocnemio, sóleo, flexor digitorum longus, flexor hallucis longus, y tibial posterior. Además, el nervio tibial se ramifica en los nervios plantares medial y lateral, cuya pérdida de función conduce a la parálisis de los músculos intrínsecos del pie, lo que provoca el pie en garra.²⁰

Los nervios facial y trigémino son los nervios faciales más comúnmente afectados,¹ lo que conduce a la denervación de los músculos de la expresión facial (nervio craneal VII) y la sensibilidad en la cara y la córnea (nervio craneal V).

Las lesiones tróficas son el resultado de la falta crónica de aportación neural sensorial y motora. Las úlceras, por ejemplo, son una lesión trófica causada por la falta de información sensorial. Como el nervio tibial, que proporciona los nervios sensoriales a la superficie plantar del pie, se ve afectado comúnmente en la lepra, las úlceras plantares son comunes, especialmente junto con la alteración de la marcha. La biomecánica alterada de la marcha debido a la parálisis motora, como el pie caído debido a la afectación profunda del nervio peroneo, así como las malformaciones estáticas, como el pie en garra, contribuyen a la ulceración plantar debido a la distribución desigual del peso en la superficie plantar del pie.^{1,3} Este factor actúa de forma sinérgica con la falta de señales nerviosas sensoriales que recibe el paciente, ya que los microtraumatismos pasan desapercibidos y comienzan el proceso de formación de úlceras.³ Estas úlceras, consecuencia de lesiones neurales, pueden dar lugar a lesiones osteoarticulares, como osteomielitis y periostitis, ya que las úlceras pueden servir como puerta de entrada de bacterias. La anhidrosis, otra secuela neurotrófica,¹ también puede contribuir a la ulceración ya que la piel seca es más propensa a agrietarse y dañarse.

LESIONES OSTEOARTICULARES DE LA LEPRA

Las lesiones osteoarticulares leprosas tienen una prevalencia significativa y son una fuente importante de deformidad y discapacidad en la lepra. La prevalencia de patología osteoarticular se ha estimado entre un 15-29%²⁹ y un 40-95%.^{23,29} La razón de esta discrepancia en los rangos de prevalencia, encontrándose el rango más alto en las leproserías, se atribuye a que las poblaciones en las leproserías no son representativas de la población general con lepra.²⁹

Las lesiones óseas que se encuentran en la lepra suelen ser una complicación a largo plazo que se desarrolla después de aproximadamente 10 años de enfermedad. Las lesiones óseas leprosas se presentan tarde en el curso de la enfermedad, ya que típicamente son el resultado de lesiones nerviosas y siguen cronológicamente a los cambios neurológicos sensoriales, motores y tróficos.^{2,23,30} Estos cambios crónicos pueden sobrevenir incluso después de la terapia con múltiples fármacos (MDT) si el paciente sufrió suficiente daño neurológico antes del tratamiento con antibióticos; de hecho, la mayoría de los pacientes (83%) ya se encuentran bacteriológicamente negativizados en el momento de presentación de la patología ósea.²³ Las lesiones óseas suelen ser asimétricas, debido a que su etiología a menudo se encuentra en la mononeuropatía múltiple leprosa que puede seguir distribuciones asimétricas.^{1,26}

Los tipos de patología ósea en la lepra se pueden separar en dos categorías principales: cambios óseos específicos y cambios óseos inespecíficos. Los cambios específicos son caracterizados por la colonización directa del bacilo de *M. leprae* en el hueso, lo que conduce a la formación de granulomas y destrucción ósea.^{3,26,31,32} Por el contrario, las lesiones óseas inespecíficas no se deben directamente a la colonización del hueso por *M. leprae*; en cambio, estas lesiones inespecíficas son causadas por cambios neurotróficos, trauma e infección secundaria,³ como la osteomielitis.

LESIONES ÓSEAS ESPECÍFICAS

Los cambios óseos específicos, causados por la participación directa de los bacilos *M. leprae*, se caracterizan por la presencia de granuloma, infiltrado inflamatorio y necrosis de trabéculas, lo que provoca la formación de cavidades dentro del hueso.²⁶ Este tipo de lesión ósea tiene lugar predominantemente en la cara, las manos y los pies,³ y representa aproximadamente el 3-5% de las lesiones óseas de la lepra.^{2,31} En las radiografías, los cambios óseos específicos aparecen quísticos debido a la destrucción granulomatosa del tejido óseo.³

Las lesiones óseas específicas se encuentran con mayor frecuencia dentro de la metafisis del hueso, lo que se debe al aumento de la vascularización de esta zona,² dado que los bacilos pueden colonizar el hueso a través de siembra hematógena.^{2,3,26} Los bacilos también pueden colonizar el hueso para causar lesiones óseas específicas a través de la contigüidad con lesiones cutáneas y nerviosas cercanas.²

Algunos ejemplos de lesiones óseas específicas son la osteoclasia, la periostitis y la artritis reactiva por leproreacción.^{31,32}

La osteoclasia es la destrucción quística del hueso que deja una cavidad, a menudo en el subperiostio.²⁶ Estas lesiones suelen ser indoloras y, por lo demás, asintomáticas, y solo se detectan mediante radiografías.²⁶

La periostitis es la inflamación del revestimiento perióstico del hueso. La periostitis a menudo se debe a una infección del endostio, especialmente en el contexto de la lepra; esto conduce a la reacción perióstica y al crecimiento de hueso nuevo debajo del periostio.²⁶

Existe cierto debate sobre si la periostitis es una lesión ósea específica o no específica,² causada por infección por *M. leprae* o por patógenos secundarios. Se ha observado periostitis de los huesos de las manos y los pies en pacientes con estudios bacteriológicos positivos para *M. leprae*, lo que sugiere que las lesiones óseas podrían contener bacilos y, por lo tanto, ser lesiones específicas.² Por el contrario, muchos casos de periostitis están causados por una infección bacteriana secundaria y, por lo tanto, se consideran lesiones inespecíficas²⁶; estos casos de periostitis serán discutidos más adelante en la sección de lesiones óseas inespecíficas.

La artritis reactiva es otra manifestación de lesiones óseas específicas. Esta patología ocurre durante las leproreacciones,^{2,33} lo que significa que es una lesión aguda, en contraste con el inicio insidioso de muchas otras lesiones óseas en la lepra.² La artritis leprosa reactiva se presenta con artralgia, falta de funcionalidad, edema y derrame articular.^{2,33} Puede observarse destrucción metafisaria aguda.²

LESIONES ÓSEAS INESPECÍFICAS

La mayoría de los cambios óseos en la lepra (95-97%) son cambios óseos no específicos,^{2,31} caracterizado por la ausencia de bacilos de *M. leprae* dentro de las lesiones. La fisiopatología de las lesiones óseas inespecíficas es multifactorial, debiéndose a la disminución de la aportación neural, vascular, metabólica y mecánica,² lo que conduce a una mayor descomposición ósea en relación con la producción de hueso nuevo, así como a un mayor riesgo de infección secundaria. El sistema nervioso periférico desempeña un papel vital en la remodelación ósea debido a que estimula el metabolismo óseo, la mineralización, la osificación y la regulación ósea neu-

roendocrina.³⁴ Los nervios dentro del hueso pueden sentir las fuerzas mecánicas aplicadas al hueso y, por lo tanto, liberar neuropéptidos que conducen a la producción de hueso nuevo mediada por neuroendocrinos, lo que ayuda a adaptarse a este estrés mecánico.³⁵ Debido al importante papel de los nervios en la remodelación ósea, las lesiones de los nervios periféricos que se observan en la lepra conducen a la falta de aportación neural y, por lo tanto, a una disminución de la formación de hueso nuevo.² Además, las lesiones neurológicas pueden alterar el flujo sanguíneo, ya que la falta de control nervioso autónomo conduce a una vasodilatación desregulada.² La falta de aportación neural al hueso, así como la disminución del flujo sanguíneo, conducen a una disminución de la densidad ósea y un aumento de la patología osteoarticular.²⁶

Hay dos etiologías principales de lesiones óseas inespecíficas en la lepra: cambios óseos neurotróficos y osteopatía infecciosa secundaria. La osteólisis, la osteoartritis, la osteoporosis, las fracturas patológicas, y el pie de Charcot son ejemplos de lesiones óseas leprosas inespecíficas neurotróficas.^{31,32} La osteopatía infecciosa secundaria consiste en osteomielitis y periostitis.

La osteólisis se define como la reabsorción patológica del hueso. La osteólisis es la patología ósea más frecuente que se observa en la lepra, con alrededor del 70% de las lesiones óseas leprosas debidas a la osteólisis.³¹ A menudo es el cambio óseo más temprano observado en pacientes con lepra.²⁶ La osteólisis es causada por denervación y se caracteriza por atrofia concéntrica a medida que se reabsorbe el hueso esponjoso.³ Esto conduce a que el hueso se afile, haciendo que la parte distal parezca más fino y puntiagudo, ya que existe una predilección por una reabsorción ósea más severa en la parte distal del hueso.^{3,23} La osteólisis, si es grave, puede conducir a la autoamputación a través de la reabsorción completa de las falanges,²⁹ lo que lleva a la llamada "mano en manopla" que a menudo se observa en la lepra, e incluso puede progresar hasta afectar los metacarpianos y los metatarsianos.²⁶

La osteoartritis es una lesión ósea leprosa no específica,² y es notorio por ser una gran causa de deformidad en la lepra.²⁶ Como ocurre con la mayoría de las lesiones de la lepra, la osteoartritis leprosa muestra acrotropismo al comenzar con la afectación de las articulaciones interfalángicas distales y luego progresar proximalmente.^{26,31} La epífisis y el espacio articular pueden destruirse.² En casos avanzados, la articulación tibio-peroneo-astragalina puede destruirse.²⁶ En estos casos avanzados, la osteoartritis generalmente se acompaña de osteoporosis intensa, así como de lesiones por osteomielitis y periostitis, lo que lleva a la desfiguración y destrucción extrema de las estructuras óseas y una disminución de la densidad ósea.²⁶ La sinostosis de las articulaciones a menudo ocurre en el contexto de osteólisis y osteoartritis.²⁶

La osteoporosis, otra lesión ósea leprosa inespecífica, surge por falta de uso por inmovilización y contracturas,³ lo que conduce a una disminución de la función de los osteoblastos en relación con la función de los osteoclastos.²⁶ Debido a la densidad ósea reducida, el riesgo de fractura espontánea se aumenta.²⁶

Las fracturas patológicas ocurren secundariamente a la osteólisis, la osteoporosis y la osteoartritis combinadas con la carga de peso.³¹ Las fracturas espontáneas e inadvertidas son comunes debido a la osteólisis y la osteoartritis que conducen a una disminución de la densidad y la fuerza ósea.²⁶

En pacientes masculinos con lepra, se ha demostrado que la testosterona libre baja y la atrofia testicular se correlacionan con la osteoporosis leprosa masculina, lo que sugiere que el hipogonadismo debido a la infección de los testículos por *M. leprae* puede desempeñar un papel en el desarrollo de algunos casos de osteoporosis leprosa.³⁶

El pie de Charcot es una patología secundaria a la neuropatía. La denervación motora de los músculos intrínsecos de los pies conduce a deformidades del pie,³¹ y los frágiles huesos del pie provocan el colapso de la estructura ósea y la alteración de la forma del pie.³⁷

Las úlceras o las fístulas cutáneas crónicas sirven como puerta de entrada para microorganismos distintos de *M. leprae* para colonizar los huesos y las articulaciones, lo que provoca osteomielitis, periostitis y artritis séptica.^{1,20,23,26,31} La artritis séptica también puede conducir a la osteólisis debido a la destrucción del hueso a través de la osteomielitis.³¹

Como se mencionó anteriormente, la periostitis es un aumento reactivo en la producción ósea, específicamente en el periostio del hueso. Esto a veces se puede considerar una lesión ósea específica cuando tiene lugar en los huesos pequeños de las manos y los pies, pero afecta más comúnmente a la tibia y el peroné como una lesión ósea no específica.²⁶ Se cree que la periostitis de tibia y peroné se debe a una infección secundaria, ya que afecta a pacientes negativizados con enfermedad crónica, que tienen infiltraciones y cicatrices de úlceras pasadas e infecciones cercanas al hueso.²⁶ La hiperproducción de hueso visto en la periostitis a veces puede provocar una sinostosis entre los huesos cercanos; esto se ve con frecuencia entre la tibia y el peroné.²⁶

Los cambios en los huesos del cráneo y la cara en la lepra pueden ser muy desfigurantes. Por lo general, los cambios en los huesos faciales en la lepra se caracterizan por la atrofia de la espina nasal anterior, que afecta aproximadamente al 45-78% de los esqueletos en las colonias de lepra.²⁶ Los cambios en los huesos del cráneo son frecuentemente osteolíticos (49%), lo que lleva a la atrofia de la espina nasal anterior, los senos maxilares, la destrucción de la nariz y la desfiguración de la cara conocida como "facies leonina."^{23,26} La fisiopatología de las lesiones craneales es considerada ser neurotrófica, debido a parálisis del nervio facial; también está influenciado por la inflamación crónica que destruye las partes blandas de la cara.²⁶ Las deformidades nasales en la lepra incluyen la deformidad de la nariz en silla de montar y perforación ósea o cartilaginosa del tabique nasal. Las deformidades nasales afectan entre el 36,2-47,7% de los pacientes con lepra^{38,39} y puede ser muy estigmatizante ya que la deformidad nasal es una de las deformidades más características asociadas con la lepra.³⁹

TRATAMIENTO DE LESIONES ÓSEAS Y NERVIOSAS

Tras el diagnóstico de lepra, es imperativo el tratamiento precoz con terapia con múltiples fármacos (MDT), según lo recomendado por la OMS, para evitar más daños en los nervios y los huesos.^{3,10} Además, dado que muchos pacientes ya tienen daño nervioso al momento del diagnóstico,³ es importante enseñar a los pacientes a prevenir complicaciones de estas lesiones nerviosas. La fisioterapia y el masaje también juegan un papel en la prevención de contracturas y deformidades. Finalmente, si falla el manejo conservador de las lesiones nerviosas y osteoarticulares, en algunos casos se puede utilizar la cirugía ortopédica o reconstructiva como opción de tratamiento.

FISIOTERAPIA

Además de la utilización de corticoides y los otros medicamentos para tratar las leproreacciones, el dolor asociado a la neuritis aguda se puede controlar con terapia de ecografía, ya que se ha demostrado tener un efecto analgésico.⁴⁰

En casos de parálisis o debilidad incipiente, se puede utilizar la electroestimulación para disminuir la atrofia muscular.⁴⁰ Dado que algunos casos de daño nervioso pueden ser reversibles, como la neuritis aguda o un empeoramiento recientemente detectado de la neuropatía leprosa crónica, es útil mantener la actividad muscular y articular para mantener la capacidad de usar la extremidad tras la recuperación del nervio.^{1,20}

Además, se pueden utilizar masajes, estiramientos pasivos y ejercicios activos para prevenir y tratar las contracturas de los tendones,⁴⁰ lo cual es imperativo para la factibilidad de la cirugía,²¹ si se necesita. Las órtesis dinámicas, que proporcionan un estiramiento suave y continuo a las partes rígidas del cuerpo, se pueden utilizar para aumentar el rango de movimiento pasivo de las articulaciones afectadas por contracturas.^{41,42}

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE ÚLCERAS

El tratamiento de las úlceras leprosas requiere un enfoque multifacético, ya que pueden ser difíciles de curar. En primer lugar, se emplea un tratamiento conservador, como la limpieza diaria diligente de heridas.⁴³ Si la úlcera persiste, se debe realizar un desbridamiento meticuloso para eliminar cualquier tejido necrótico que pueda impedir el crecimiento de piel nueva, seguido de un vendaje adecuado de la herida e instrucciones para no cargar su peso corporal en la extremidad lastimada.³ Además, si hay celulitis u osteomielitis, es importante la terapia con antibióticos para el organismo causal. *Staphylococcus aureus* es la causa más frecuente de infección secundaria de úlceras.^{3,44,45} Los zapatos personalizados o las plantillas para zapatos son importantes después de que la úlcera cicatrice para redistribuir el peso del paciente y prevenir la repetición de la ulceración.³

MANEJO CON MEDICAMENTOS

La terapia con múltiples fármacos (MDT) es vital para prevenir la progresión de las lesiones nerviosas y óseas en la lepra. En las leproreacciones, se pueden utilizar corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), azatioprina, ciclosporina y talidomida para disminuir la inflamación que conduce a la destrucción aguda de los nervios.^{3,46} En el contexto de la neuritis aguda, la inmovilización de la parte del cuerpo afectada con una férula o un aparato ortopédico y la administración de medicamentos antiinflamatorios son imprescindibles, dado que pueden detener el daño inflamatorio de los nervios.⁴⁰ En ocasiones, la neuritis aguda puede incluso revertirse parcialmente, ya que parte del mecanismo del daño nervioso agudo se debe a la inflamación, la compresión nerviosa y la isquemia; por lo tanto, el manejo adecuado con corticosteroides durante los brotes agudos es vital para disminuir la compresión y la isquemia nerviosa y detener, o incluso revertir, la neuritis aguda.²⁷ Sin embargo, aparte del uso de MDT y medicamentos antiinflamatorios, se han estudiado pocos otros medicamentos por su aplicabilidad en la prevención o el tratamiento de lesiones nerviosas y osteoarticulares crónicas en la lepra.

El risedronato, un medicamento bisfosfonato que inhibe la función de los osteoclastos, ha sido investigado para determinar su eficacia en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis leprosa. En un ensayo clínico de control aleatorizado, se demostró que el risedronato parece aumentar significativamente la densidad mineral ósea vertebral en hombres ancianos con lepra.⁴⁷

Debe haber un seguimiento estrecho a los pacientes con lepra para evaluar nuevos daños nerviosos. Si se detecta un nuevo daño neurológico, se recomienda pautar un ciclo de corticoides; Moonot, P. *et al* sugieren un curso de corticoides de cuatro a seis meses para el tratamiento de nuevos daños en los nervios.³ Estas lesiones neurales pueden ser graves y pueden determinar el pronóstico funcional de un paciente; por lo tanto, el tratamiento precoz con corticosteroides es de vital importancia para prevenir más daño que progrese rápidamente.^{24,27}

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía se puede utilizar para la rehabilitación física, y también puede facilitar la recuperación de la salud mental y social. La cirugía puede mejorar la capacidad del paciente de participar en las actividades de la vida diaria y las actividades laborales,²¹ así como disminuir las deformidades que pueden generar rechazo social por la estigmatización de la lepra.²³

Es importante tener en cuenta que cualquier tratamiento quirúrgico de la lepra debe realizarse después de completar la terapia con múltiples medicamentos y confirmar el estado de negativización bacteriológica.²¹

CIRUGÍA DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

Durante las primeras etapas de las lesiones neurales, se cree que la cirugía para descomprimir los nervios previene el daño permanente de los nervios, evitando así la progresión a la parálisis motora y la patología osteoarticular.³ Sin embargo, no se ha demostrado que la cirugía de descompresión externa para recuperar la función nerviosa ya perdida mejore los resultados en comparación con el uso de corticoides en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con un seguimiento de 2 años.⁴⁸ En una revisión que analizó el uso de cirugía descompresiva más corticoides en comparación con los corticoides solos, no hubo una diferencia significativa en la función nerviosa entre los grupos en el seguimiento un año después del tratamiento.⁴⁹ No obstante, el absceso nervioso y el dolor nervioso que no se alivia con los corticoides todavía se consideran indicaciones para la cirugía nerviosa.^{21,40}

CIRUGÍA DE TRANSFERENCIA DE TENDONES

Las cirugías de transferencia de tendones pueden proporcionar una mayor función motora en un apéndice previamente paralizado al transferir parte de un músculo y un tendón funcionalmente intactos para unirlos a los huesos del músculo paralizado; sin embargo, estos procedimientos no pueden restaurar la fuerza o la coordinación completas.⁴² Para el éxito de las transferencias de tendones, el tendón del injerto debe seleccionarse de un músculo que tenga una fuerza similar al músculo que reemplazará; además, el músculo injertado no debe ser un músculo esencial cuya pérdida de función dará lugar a otros problemas motores.⁴² Además, las transferencias de tendones no proporcionan una función nerviosa sensorial mejorada, lo

que es especialmente importante cuando se considera la transferencia de tendones para restaurar la función de los músculos inervados por los nervios cubital y mediano, ya que estos nervios tienen una función sensorial importante. La falta de información sensorial disminuye la utilidad de la función motora después de la cirugía, ya que la información sensorial puede impulsar algunos movimientos de la mano.⁴²

Para que la cirugía de transferencia de tendones sea exitosa, la restauración del rango de movimiento pasivo de las articulaciones afectadas antes de la cirugía a través de la rehabilitación física es imprescindible, ya que la transferencia de tendones no podrá mejorar el movimiento articular más allá de las capacidades del rango de movimiento pasivo del paciente.⁴² Esto destaca la importancia de la fisioterapia para mantener el rango de movimiento de las articulaciones afectadas por lesiones nerviosas, porque la prevención de las contracturas es más factible que su reversión.⁴²

Las transferencias de tendones son capaces de mejorar de manera confiable la función de los músculos paralizados; para la corrección de la mano en garra, se ha demostrado que los procedimientos de transferencia de tendones mejoran la función entre "buena" y "excelente" en el 85-96 % de los casos.^{41,50} Después de la cirugía de transferencia de tendón, la fisioterapia es vital con un terapeuta capacitado para facilitar que el paciente aprenda cómo utilizar el músculo transferido para realizar una función diferente.²¹

Un efecto importante de las parálisis nerviosas en la lepra es la disminución de la función del pulgar, ya que los músculos tenares están inervados por el nervio mediano. Oponensplastia, que es una transferencia de tendón para restaurar la oposición del pulgar, puede ayudar a restaurar la prehensión en pacientes con parálisis del nervio mediano. Estos procedimientos implican colocar un músculo de injerto de la superficie extensora del antebrazo en paralelo al abductor pollicis brevis, insertando el extremo distal del injerto en la falange proximal del pulgar.⁴² Los resultados de la oponensplastia tienen aproximadamente un 90 % de resultados "buenos" y "excelentes."^{42,51-53} Se ha informado que la mayoría de las complicaciones se deben a contracturas no resueltas y complicaciones intraoperatorias.⁴²

El tratamiento quirúrgico de las parálisis nerviosas combinadas del nervio cubital, mediano, y radial es muy complicado debido a la función motora remanente limitada en la extremidad superior, lo que complica la transferencia del tendón. Afortunadamente, estas parálisis triples de los nervios son poco frecuentes, especialmente con el tratamiento antibiótico moderno,²¹ que generalmente evita que la progresión de las lesiones neurales afecte el nervio radial debido a que el nervio radial se impacta después del daño del nervio cubital y mediano.¹ No obstante, estas lesiones triples de los nervios del miembro superior ocurren ocasionalmente y se emplea una opción terapéutica de dos pasos. En primer lugar, el pronador teres se utiliza como músculo donante para una transferencia de tendón al extensor carpi radialis brevis, y el flexor carpiradialis se utiliza como donante a los músculos extensor digitorum y extensor pollicis longus, aumentando así la extensión de la muñeca y la falange.²¹ El segundo paso es la oponensplastia para restaurar alguna función al pulgar.²¹

Antes de la intervención quirúrgica para la parálisis del nervio fibular, se pueden utilizar aparatos ortopédicos para prevenir la deformidad del tobillo en equinovaro. Para los casos re-

fractarios, el tratamiento quirúrgico de la parálisis del nervio fibular incluye la transferencia del tendón del tibial posterior al dorso del pie; esto puede ayudar a tratar la parálisis tanto del tibial anterior como de los músculos fibularis brevis y fibularis longus evertor.⁴³ Junto con la elongación del tendón de calcáneo, esta operación puede ayudar a corregir la deformidad del equinvaro.⁵⁴ Además, si solo los músculos fibularis longus y brevis se ven afectados por el daño del nervio fibular superficial, y el tibial anterior, inervado por la rama profunda del nervio fibular, está intacto, se puede realizar una transferencia de tendón desde el tibial anterior a los músculos fibularis longus y brevis.⁴³

CIRUGÍA DE CONTRACTURAS DE PARTES BLANDAS

Las contracturas del espacio entre el primer y segundo dedo (first web space contracture), que son contracturas de la piel y la fascia profunda del pulgar, son una contractura de las partes blandas que puede inhibir la oposición del pulgar.⁴² Esta contractura es causada por la parálisis del nervio mediano, lo que hace que el pulgar se mantenga en una posición de aducción como resultado de la parálisis de los músculos tenares.⁴² Esta contractura puede prevenirse, así como corregirse, mediante ejercicios pasivos del pulgar y férulas que mantengan el pulgar en abducción; sin embargo, si estas técnicas no revierten la contractura, se puede utilizar la cirugía para liberar el tejido blando afectado por la contractura. La liberación de las contracturas entre el primer y segundo dedo es fundamental para la efectividad de los procedimientos de oponensplastia.⁴²

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE ÚLCERAS

La parálisis del nervio tibial aumenta el riesgo de pie en garra y úlcera plantar; por lo tanto, el tratamiento quirúrgico de las parálisis del nervio tibial tiene como objetivo tratar y prevenir una mayor ulceración plantar, en contraste con otras intervenciones quirúrgicas que ponen énfasis en la función motora.⁴³ El manejo conservador de las úlceras se discutió previamente en la sección sobre el tratamiento de las úlceras; sin embargo, si el tratamiento conservador es insuficiente para curar la úlcera, la cirugía puede ser útil para el tratamiento de las úlceras, ya que a veces es necesario el curetaje del hueso infectado en la osteomielitis, así como la osteotomía y la amputación para las úlceras graves.²³ Además, los colgajos neurovasculares de piel se han utilizado con éxito en injertos de piel en áreas de ulceración repetida.²¹ En casos más severos, se puede realizar una artroplastia de resección, osteotomía y/o artrodesis (fusión ósea) para reconstruir el soporte plantar del pie y redistribuir el peso fuera del área de la úlcera.⁴³

IMPACTOS PSICOSOCIALES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA LEPROSIS

Un estudio en Benha, Egipto, encontró que el 65 % de los pacientes con lepra tenían depresión moderada y el 65 %, ansiedad severa.⁵⁵ Además, en varios estudios, se ha demostrado que la presencia de discapacidad por lepra disminuye significativamente la calidad de vida.^{55,56} La presencia de estigma percibido también disminuyó significativamente la calidad de vida de los pacientes con lepra ($p < 0,01$).⁵⁶

En un estudio en Sonapur, India, solo el 1,60% de los pacientes informaron sentirse muy satisfechos con la aceptación de sus amigos, familiares y la sociedad antes de la cirugía recons-

tructiva; después de la cirugía reconstructiva, aproximadamente el 85% informó sentirse muy satisfecho con los mismos parámetros.⁵⁷

Estos estudios demuestran el inmenso impacto que el estigma debido a la lepra y la deformidad de la lepra pueden tener en la salud mental, la calidad de vida, y la integración social de un paciente. Las mejoras encontradas en la satisfacción de los pacientes con la aceptación social después de la cirugía reconstructiva para la lepra proporcionan evidencia convincente de las mejoras en la salud psicológica que pueden atribuirse a la cirugía.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión brindan una discusión adicional sobre la fisiopatología de las lesiones nerviosas y óseas en la lepra, así como una revisión de las opciones terapéuticas para estas lesiones. Debido a la notable incidencia de la lepra, el retraso en el diagnóstico y la prevalencia de la discapacidad por lepra, estas opciones terapéuticas son importantes ya que estas complicaciones tardías de la lepra continúan ocurriendo a pesar de la disponibilidad de MDT. Estudios posteriores sobre el manejo médico de lesiones óseas inespecíficas podrían ayudar a prevenir y tratar este tipo de lesión ósea, así como disminuir la necesidad de cirugía ortopédica como tratamiento de algunas lesiones osteoarticulares. Es importante destacar que la detección generalizada de la lepra en áreas endémicas y la investigación en las pruebas para la detección temprana de la enfermedad jugarían un papel importante en el diagnóstico temprano de la lepra, lo que disminuiría la incidencia del desarrollo de complicaciones tardías de la lepra en muchos casos.

REFERENCIAS

1. Moll Cervera F. Manifestaciones neurológicas y lesión nerviosa en lepra. En: Manual de Leprología. Fontilles, Lucha contra la lepra; 2013:86-98.
2. Terencio de las Aguas J. Lesiones osteoarticulares de la lepra. Revista de Leprología Fontilles. 1997;21(2):195-219.
3. Moonot P, Ashwood N, Lockwood D. Orthopaedic complications of leprosy. Journal of Bone and Joint Surgery - Series B. 2005;87(10):1328-1332. doi:10.1302/0301-620X.87B10.16596/FORMAT/EPUB
4. Gómez Echevarría JR. Introducción, etiología, transmisión, patogenia, y clasificación. En: Manual de Leprología. Fontilles, Lucha contra la lepra; 2013:70-74.
5. Dr Guy H Faget | International Leprosy Association - History of Leprosy. [Citado el 17 de agosto de 2022]. Disponible en: <<https://leprosyhistory.org/database/person29>>
6. World Health Organization. Chemotherapy of Leprosy for Control Programmes: Report of a WHO Study Group.; 1982. [Citado el 17 de Agosto de 2022]. Disponible en:<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38984/WHO_TRS_675.pdf;jsessionid=16460BC51CE-C51AB87CB6F9CE72DE156?sequence=1>
7. Bennett BH, Parker DL, Robson M. Leprosy: Steps Along the Journey of Eradication. Public Health Reports. 2008;123(2):198-205. doi:10.1177/003335490812300212

8. Neglected tropical diseases - GLOBAL. [Citado el 9 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_1>
9. Li YY, Shakya S, Long H, Shen LF, Kuang YQ. Factors Influencing Leprosy Incidence: A Comprehensive Analysis of Observations in Wenshan of China, Nepal, and Other Global Epidemic Areas. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:681. doi:10.3389/FPUBH.2021.666307/BIBTEX
10. Leprosy. [citado el 9 de abril de 2022]. Disponible en: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>>
11. Inst M, Cruz O. Historic aspects of human susceptibility to leprosy and the risk of conjugal transmission. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2012; 107(SUPPL.1):17-21. doi:10.1590/S0074-02762012000900004
12. Cambri G, Mira MT. Genetic susceptibility to leprosy-from classic immune-related candidate genes to hypothesis-free, whole genome approaches. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(JUL):1674. doi:10.3389/FIMMU.2018.01674/BIBTEX
13. Mi Z, Liu H, Zhang F. Advances in the Immunology and Genetics of Leprosy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:567. doi:10.3389/FIMMU.2020.00567/BIBTEX
14. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet*. 2004;363(9416):1209-1219. doi:10.1016/S0140-6736(04)15952-7
15. Gómez Echevarría JR. Manifestaciones cutáneas. En: *Manual de Leprología*. Fontilles, Lucha contra la lepra; 2013:76-83.
16. de Sousa JR, Sotto MN, Quaresma JAS. Leprosy as a Complex Infection: Breakdown of the Th1 and Th2 Immune Paradigm in the Immunopathogenesis of the Disease. *Frontiers in Immunology*. 2017;8(NOV):1635. doi:10.3389/FIMMU.2017.01635
17. Contreras Rubio F, Cuevas Santos J. Patología de la lepra. En: *Manual de Leprología*. Fontilles, Lucha contra la lepra; 2013:108-119.
18. Bobosha K, Wilson L, van Meijgaarden KE, *et al*. T-Cell Regulation in Lepromatous Leprosy. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(4):e2773. doi:10.1371/JOURNAL.PNTD.0002773
19. Terencio de las Aguas J. Acrotropismo de la lepra. *Revista de Leprología Fontilles*. 1962;5(6):629-633.
20. Terencio de las Aguas J. El síndrome neural hanseniano. *Revista de Leprología Fontilles*. 1964;6(2):113-135.
21. Anderson GA. The surgical management of deformities of the hand in leprosy. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*. 2006;88(3):290-294. doi:10.1302/0301-620X.88B3.17100/FORMAT/EPUB
22. Antia NH, Enna CD, Daver BM, Hanna DC. The Surgical Management of Deformities in Leprosy and Other Peripheral Neuropathies. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1994;94(2):403-404. [Citado el 11 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://journals.lww.com/plasreconsurg/Citation/1994/08000/The_Surgical_Management_of_Deformities_in_Leprosy.35.aspx>
23. Terencio de las Aguas J, Castilla Pertiñez R. Las lesiones osteoarticulares neurotróficas en la lepra. *Revista de Leprología Fontilles*. 1977;11(3):287-297.

24. Gómez Echevarría JR. Leprorreacciones. En: Manual de Leprología. Fontilles, Lucha contra la lepra; 2013:99-105.
25. Abdulkader R, Watts RA. Mycobacterial diseases. En: Oxford Textbook of Rheumatology. 4th ed. Oxford University Press; 2016:788-793. doi:10.1093/med/9780199642489.003.0103_update_001
26. Terencio de las Aguas J. Lesiones osteo-articulares de la lepra. Revista de Leprología Fontilles. 1964;6(1):9-29.
27. Job C. Pathology and pathogenesis of leprous neuritis; a preventable and treatable complication - PubMed. International Journal of Leprosy. Publicado en línea en junio 2001:S19-29. [Citado el 6 de mayo de 2022]. Disponible en Internet: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11757175/>>
28. Craig A. Nerve Compression/Entrapment Sites of the Lower Limb. Nerves and Nerve Injuries. 2015;2:755-770. doi:10.1016/B978-0-12-802653-3.00097-X
29. Ankad BS, Halawar RS. Bone involvement in leprosy: Early changes. Radiology of Infectious Diseases. 2015;1(2):88-89. doi:10.1016/J.JRID.2015.02.007
30. Gómez Echevarría J, Moll Cervera F. Afectación neurológica en la enfermedad de Hansen. Revista de Leprología Fontilles. 2002;23(4):341-351.
31. Gómez Echevarría JR, Gimeno Ochoa V, Díez Orive O. Manifestaciones radiológicas en enfermos de lepra inactivos clínica y bacteriológicamente hace más de 10 años. Revista de Leprología Fontilles. 1999;22(3):241-255.
32. Gómez Echevarría JR. Lesiones óseas. Manifestaciones radiológicas. En: Manual de Leprología. Fontilles, Lucha contra la lepra; 2013:170-175.
33. Goulart IMB, Santana MA de O, Costa WVT da, Pavelka MM, Dornelas B de C. Type 2 leprosy reaction presenting as a monoarthritis post multidrug therapy. IDCases. 2022;27:e01386. doi:10.1016/J.IDCR.2022.E01386
34. Grassel S. The role of peripheral nerve fibers and their neurotransmitters in cartilage and bone physiology and pathophysiology. Arthritis Research and Therapy. 2014;16(1):1-13. doi:10.1186/S13075-014-0485-1/FIGURES/2
35. García-Castellano JM, Díaz-Herrera P, Morcuende JA. Is Bone a Target-Tissue for the Nervous System?: New Advances on the Understanding of Their Interactions. The Iowa Orthopaedic Journal. 2000;20:49-58. [Citado el 2 de mayo de 2022. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1888751/>>
36. Ishikawa S, Ishikawa A, Yoh K, Tanaka H, Fujiwara M. Osteoporosis in male and female leprosy patients. Calcif Tissue Int. 1999;64(2):144-147. doi:10.1007/S002239900593
37. Charcot Foot - ACFAS. [Citado el 2 de mayo de 2022]. Disponible en: <<https://www.acfas.org/footankleinfo/charcot-foot.htm>>
38. Kim JH, Lee OJ, Lee JJ, Park CH. Analysis of Facial Deformities in Korean Leprosy. Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. 2013;6(2):78. doi:10.3342/CEO.2013.6.2.78
39. Shehata M, Abou-Zeid S, El-Arini A. Leprosy of the nose clinical reassessment. International journal of leprosy and other mycobacterial diseases. 1974;42(4):436-445. [Citado el 11 de mayo de 2022]. Disponible en: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4617723/>>

40. Moll Cervera F. Rehabilitación y fisioterapia en enfermos de lepra. En: Manual de Leprología. Fontilles, Lucha contra la lepra; 2013:254-259.
41. Anderson G. Analysis of Paralytic Claw Finger Correction Using Flexor Motors into Different Insertion Sites: Thesis. University of Liverpool; 1988.
42. Davis TRC. Principles of Tendon Transfers of Median, Radial, and Ulnar Nerves. In: Green's Operative Hand Surgery. 8th ed. Elsevier; 2022:1189-1242.
43. Lorente Moltó FJ. La cirugía ortopédica reconstructiva en las secuelas de la lepra. En: Manual de Leprología. Fontilles, Lucha contra la lepra; 2013:228-236.
44. Körber A, Schmid E, Buer J, Klode J, Schadendorf D, Dissemond J. Bacterial colonization of chronic leg ulcers: current results compared with data 5 years ago in a specialized dermatology department. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(9):1017-1025. doi:10.1111/J.1468-3083.2010.03570.X
45. Jockenhöfer F, Chapot V, Stoffels- Weindorf M, *et al*. Bacterial spectrum colonizing chronic leg ulcers: a 10-year comparison from a German wound care center. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(12):1121-1127. doi:10.1111/DDG.12540
46. Leprosy/Hansen Disease: Management of Reactions and Prevention of Disabilities Technical Guidance. World Health Organization; 2020. [Citado el 10 de mayo de 2022]. Disponible en: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332022>>.
47. Kanaji A, Higashi M, Namisato M, Nishio M, Ando K, Yamada H. Effects of risedronate on lumbar bone mineral density, bone resorption, and incidence of vertebral fracture in elderly male patients with leprosy - PubMed. *Lepr Rev*. Published online 2006:147-153. [Citado el 2 de mayo de 2022]. Disponible en: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16895071/>>
48. Ebenezer M, Andrews P, Solomon S. Comparative trial of steroids and surgical intervention in the management of ulnar neuritis. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1996;64(3):282-286.
49. van Veen NHJ, Schreuders TAR, Theuvenet WJ, Agrawal A, Richardus JH. Decompressive surgery for treating nerve damage in leprosy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1). doi:10.1002/14651858.CD006983.PUB2
50. Palande D. Correction of intrinsic-minus hands associated with reversal of the transverse metacarpal arch - PubMed. *The Journal of Bone and Joint Surgery American volume*. 1983;65(4):514-521.
51. Anderson GA, Lee V, Sundararaj GD. Opponensplasty by extensor indicis and flexor digitorum superficialis tendon transfer. *J Hand Surg Br*. 1992;17(6):611-614. doi:10.1016/0266-7681(92)90184-4
52. Palande D. Opponensplasty in intrinsic-muscle paralysis of the thumb in leprosy - PubMed. *The Journal of Bone and Joint Surgery American volume*. 1975;57(4):489-493.
53. Anderson GA, Lee V, Sundararaj GD. Extensor indicis proprius opponenplasty. *J Hand Surg Br*. 1991;16(3):334-338. doi:10.1016/0266-7681(91)90065-V
54. Atesalp AS, Yildiz C, Kömürçü M, Basbozkurt M, Gür E. Posterior tibial tendon transfer and tendo-Achilles lengthening for equinovarus foot deformity due to severe crush injury. *Foot Ankle Int*. 2002;23(12):1103-1106. doi:10.1177/107110070202301204

55. Barakat MM, Zaki HN. Relationship between Psychological Problems and Quality of Life among Leprosy Patients. *Evidence-Based Nursing Research*. 2019;1(2):38-52. doi:10.13140/RG.2.2.27279.74404
56. Tsutsumi A, Izutsu T, Md Islam A, Maksuda AN, Kato H, Wakai S. The quality of life, mental health, and perceived stigma of leprosy patients in Bangladesh. *Social Science & Medicine*. 2007;64(12):2443-2453. doi:10.1016/J.SOCSCIMED.2007.02.014
57. Lenka D, Mohapatra A, Kar C. Impact of Reconstructive Surgery (RCS) among Leprosy Patients: A Social Appraisal. *Current Topics in Neglected Tropical Diseases*. Published online September 13, 2019. doi:10.5772/INTECHOPEN.86973