

La leprología al inicio del Siglo XXI

Dra. Obdulia Rodríguez*

La lepra, padecimiento médico social por excelencia que se consideró durante siglos como un flagelo de la humanidad y que ahora se incluye junto con la tuberculosis entre las “enfermedades de la pobreza”, a pesar de lo que afirman los medios de comunicación y las autoridades sanitarias de muchos países, no se ha erradicado, existe todavía, es más, en el momento actual, como lo demuestra la contraportada de la Revista francesa *Medecine Tropicale*¹ (*Figura 1*) se le considera al igual que a la tuberculosis, una enfermedad emergente.

No me detendré en describir sus características clínicas e histopatológicas, pero sí en algunas de las aportaciones científicas que han contribuido al mejor conocimiento de ella y en aquellos aspectos, a los que considero debe enfrentarse la leprología actual, para evitar que en el futuro, en lugar de avanzar se retroceda.

Hasta principios del siglo pasado se ocuparon de esta enfermedad algunos dermatólogos y uno que otro especialista en medicina tropical. En la década de los 30 surgen los leprólogos propiamente dichos, muchos de ellos sanitarios sin preparación dermatológica y dermatólogos con poco o ningún conocimiento de salud pública, pero fueron estos últimos los que hicieron de la lepra uno de los motivos principales de su ejercicio profesional y a los que debemos las mejores descripciones clínicas e histopatológicas del padecimiento.

A partir de esa década hubo un gran avance en el conocimiento de esta enfermedad, los dos hechos que consideramos inician ese avance, porque contribuyeron a modificar las ideas ancestrales de que era extremadamente contagiosa e incurable, fueron por una parte, el reconocer la existencia de dos tipos, “formas polares” (Rabello Jr., 1938)² (*Figura 2*), diametralmente opuestos y totalmente antagónicos: progresivo y espontáneamente incurable uno, el **Lepromatoso** y regresivo y naturalmente curable el otro, el **Tuberculoide** y por otra, el que GH Faget y col. (*Figura 3*) utilizaron en 1941,^{3,4} el primer fármaco sulfónico el **Promín** y demostraran su eficacia en el tratamiento del padecimiento.

En 1960 Shepard⁵ (*Figura 4*) logró inocular el bacilo en la almohadilla plantar del ratón, pero fuera del sitio

inoculado no se observó manifestación macroscópica alguna; en 1966 Rees⁶ (*Figura 5*) después de deprimir la inmunidad celular de los ratones, radiándoles o extirpándoles el timo, consiguió a los 10 meses de la inoculación, que la infección se diseminara por las vías linfática y sanguínea a la nariz, piel del rabo, ganglios linfáticos, médula ósea y troncos nerviosos.

En 1971, Kircheimer y Storrs⁷ (*Figura 6*), con bacilos procedentes de pacientes lepromatosos no tratados, lograron su inoculación y diseminación en el armadillo de nueve bandas (*Dasyurus novemcinctus* Linn), que se convirtió en el animal de elección para el estudio experimental de la lepra. Permitió entre otras cosas tener microorganismos suficientes para realizar los primeros estudios bioquímicos y la purificación del ADN del *Mycobacterium leprae*.

A partir de 1969 en que Nishiura y col.,⁸ observaron a la microscopía electrónica (*Figura 7*) la estructura en banda del bacilo, se ha podido tener un mejor conocimiento de su morfoestructura y de su viabilidad. Se tiene la evidencia de que contiene una proteína de 30 kilo daltons y proteínas ocultas aparentemente vinculadas con su peptodoglicano y un anticuerpo monoclonal potencialmente útil para el estudio de su ultraestructura y que como el del *Mycobacterium tuberculosis*, tiene la



Figura 1. Portada y contraportada de la Revista *Medecine Tropicale*.

* Directora, Centro Dermatológico Pascua.

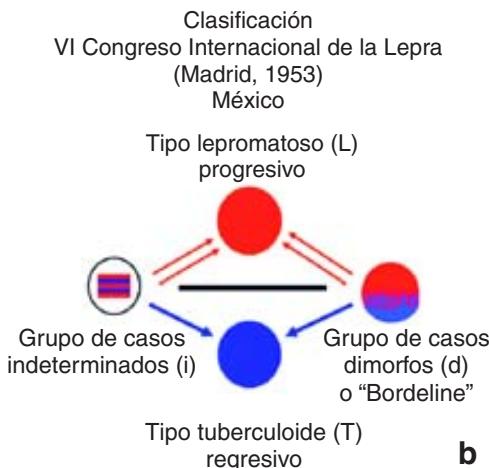


Figura 2. a) Dr. Eduardo Rabello Jr. a la izquierda del Prof. Latapí. **b)** Clasificación Internacional vigente.



En 1941 G.H. Faget utiliza el promín y demuestra su eficacia en el tratamiento de la lepra

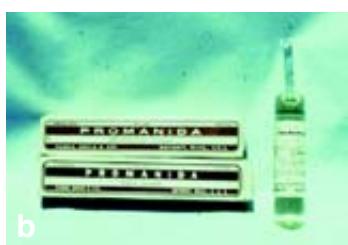


Figura 3. a) Dr. Guy H Faget. **b)** Promín.



Figura 4. Dr. Charles Shepard logró inocular en 1960 el *M. leprae* en la almohadilla plantar del ratón.

propiedad de inhibir la fusión fagosoma lisosoma en las células fagocíticas.

Por otra parte, cuando los inmunólogos la empezaron a considerar como un modelo patológico e inmunológico válido, para estudiar la relación huésped-paciente, la lepra se convirtió en motivo de investigaciones de toda índole, algunas incluso altamente sofisticadas y se llegó a pensar que la inmunología iba a jugar un papel muy importante en la lucha contra esta enfermedad.

En relación con lo anterior cabe señalar, que ya en 1988, en el XIII Congreso Internacional de la Lepra en La Haya, en su Conferencia Magistral sobre el "Instrumental inmunológico para el control de la lepra", Paul E M Fine,⁹ de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, después de revisar en forma brillante y objetiva, dicho instrumental, consideró que la inmunología comparada con la quimioterapia, había contribuido poco en el control de la lepra.

Gracias a la biología molecular, Brennan y Barrow¹⁰ demostraron en 1980 la actividad serológica de algunos fragmentos lípidos del bacilo, en 1981 Hunter y Brennan^{11,12} identificaron dos glicolípidos fenólicos, de los cuales el I es específico del *M. leprae*. Se han podido clonar 5 antígenos inmunodominantes y 2 han sido secuenciados; la bioquímica ha demostrado que el *Mycobacterium leprae* depende aparentemente de las purinas del huésped y que es capaz de sintetizar sus propias pirimidinas, ácidos grasos de novo y usar la derivación glicoxilada. Sin embargo, la fosfotransacetilasa parece ser deficiente: el acetato se encuentra incorporado en los lípidos únicamente en la micobacteria intracelular, en tanto que el palmitato lo está dentro del glicolípido fenólico I y es oxidado fácilmente.



Figura 5. Dr. J.W. Rees obtuvo en 1966 la diseminación de la lepra en el ratón quitándoles el timo y radiándolos.

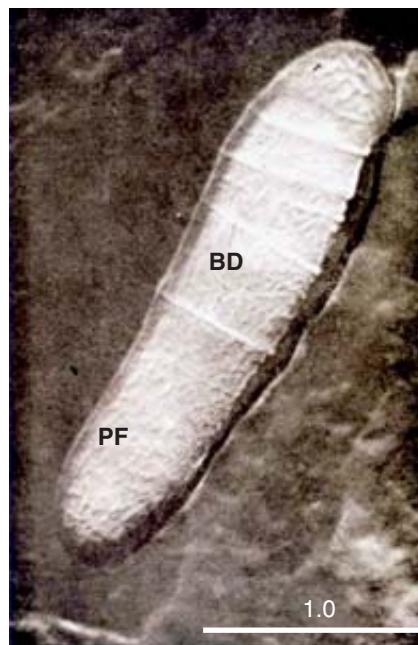


Figura 7. Electromicroscopia del *M. leprae*.



Figura 6. Drs. Kircheimer (derecha) y Storrs (izquierda) 1971 logran inocular la lepra en el armadillo de 9 bandas.

Estos avances y los estudios genéticos realizados a partir de 1985 (Clark-Curtis y col.,¹³ Cole et al.,^{14,15} Honore¹⁶) han permitido conocer el genoma del *M. leprae* (*Figura 8*) Honore en el 2002 comunicó que al analizar dicho genoma encontró que sólo tiene un cromosoma circular que difiere del de otras bacterias en cuanto a su tamaño (3.2 Mb) y a su contenido en G + C (57.8%); que únicamente la mitad de la secuencia contiene genes proteíncodificables y la otra sólo pseudogenes y secuencias no codificables.

Esos hallazgos indican que el genoma del *M. leprae* ha sufrido una evolución reductora muy importante, que le ha dejado únicamente un grupo mínimo de genes funcionales para vivir, lo que explica que sea un microorganismo intracelular obligatorio y el que hayan desaparecido en él, las numerosas vías enzimáticas presentes en el *M. tuberculosis*, las diferencias que existen entre estos dos bacilos.

“El análisis genómico del bacilo de la lepra, permite comprender –señala Honore¹⁶– las bases moleculares de su resistencia a diferentes antibióticos e identificar blancos potenciales para el uso de nuevos tratamientos”. Es posible que permita también el cultivo del *M. leprae*, tan deseado, porque facilitaría la demostración de la viabilidad o no, de los bacilos persistentes en pacientes tratados y la obtención definitiva de una vacuna.

He anotado ya que el promín fue el primer fármaco sulfónico eficaz en el tratamiento de la lepra, tenía dos

inconvenientes: que se administraba por vía endovenosa y que era muy caro, por fortuna poco tiempo después hubo otros, la diasona, la diamidina, el sulphetron que eran orales, más baratos e igualmente eficaces. En todos ellos el radical activo era la 4,4' diamino difenil sulfona, mejor conocido como DDS o Dapsona (*Figura 9*) que no se utilizó desde el principio por el temor de ocasionar hemólisis severas, pero a partir de 1948 en que Floch¹⁷

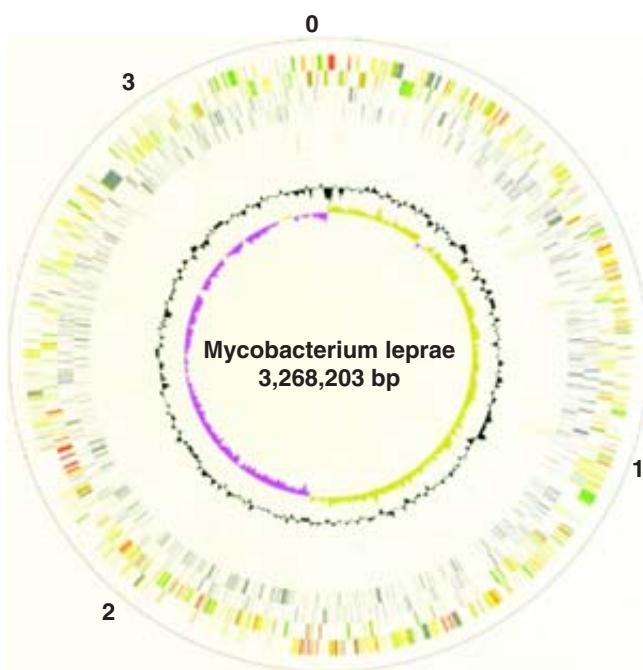


Figura 8. Genoma de la lepra.

en la Guayana Francesa, Lowe^{18,19} (*Figura 10*) en Nigeria y Souza Lima en Brasil, comprobaron que esto ocurría sólo en raras ocasiones, se consideró el medicamento de elección.

Durante más de 30 años fue el único fármaco que se manejó en todos los países endémicos y por lo tanto en el nuestro. Era barato, fácil de administrar y prácticamente sin efectos colaterales. Sus inconvenientes eran que se tenía que dar por tiempo indefinido, que en ocasiones daba lugar en las primera semanas de tratamiento a reacción leprosa y que se podía presentar resistencia.

Esa última eventualidad en muchas ocasiones se exageró o se malinterpretó, ocurría cuando se daba en dosis bajas y si los pacientes la tomaban en forma irregular, con la salvedad de que al dárselas de nuevo, si la dosis era la adecuada y ellos eran constantes, la mayoría respondía favorablemente (*Figuras 11 y 12*).

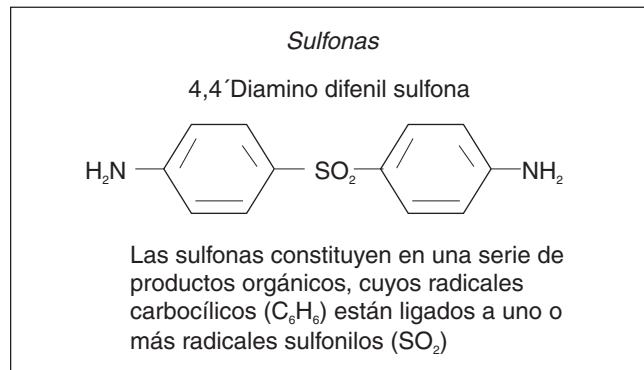


Figura 9. Fórmula de la diamino difenil sulfona (dapsona).



Figura 10. Dr. J. Lowe y primera dapsona que se comercializó.



Figura 11. a) Lepra lepromatosa nodular. b) A los 2 años de tratamiento exclusivamente con DDS.



Figura 12. a) L. lepromatosa difusa tratada durante 2 años con DDS. b) 10 años después, sólo con atrofia residual.

Esa resistencia y la aparición de otros medicamentos como la clofazimina sintetizada en 1954 por Vicent Barry y utilizada en la lepra por Brown y Hogerzeil^{20,21} en 1962 y la rifampicina obtenida por Sensi en 1957 por fermentación del *Streptomyces mediterranei* y cuya actividad antileprosa fue comprobada en 1963 por Oromolla,^{22,23} (Figura 13) dieron lugar a que la OMS recomendara en 1982 la poliquimioterapia (PQT).²⁴

Rifampicina, clofazimina y dapsona durante 2 años en los multibacilares (MB): Lepromatosos, dimorfos lepromatosos e indeterminados mitsuda negativos (Figu-

ras 14 y 15) y rifampicina y dapsona durante 6 meses para los paucibacilares (PB): Tuberculoides, dimorfos e indeterminados mitsuda positivos (Figuras 16 y 17).

En 1989 en que prácticamente todos los países endémicos habían adoptado ya esos esquemas, así como la respuesta favorable y la buena tolerancia a la poliquimioterapia hizo que la OMS²⁵ difundiera la consigna de la “Erradicación de la lepra para el año 2000”. Ese optimismo excesivo y en cierto modo irreflexivo, fue visto con reservas por quienes se ocupaban directamente del problema en países endémicos, como lo manifestó Paul Brand en su



Rifampicina
1963 Opronolla
Comunica su actividad
antileprosa

Figura 13. Dr. DVA Opronolla.

Conferencia Magistral en el XIV Congreso Internacional de la Lepra, que tuvo lugar en Orlando, Florida, en 1993.

Brand²⁶ señaló la discrepancia que existe entre los Sunitaristas y los Leprólogos militantes, hizo ver que si bien es cierto que con la poliquimioterapia se había logrado disminuir la prevalencia, la incidencia se había estabilizado y seguía habiendo casos nuevos de la enfermedad ...la lepra -dijo- ha sido un terrible flagelo y podrá serlo de nuevo si declaramos prematuramente la victoria sobre ella como hicimos con la tuberculosis y el paludismo. En los años

Multibacilares (MB)		
Lepromatosos, dimorfos lepromatosos e indeterminados mitsuda negativos		
• Rifampicina	600 mg	}
• Clofazimina	300 mg	
• Dapsona	100 mg	Una vez al mes supervisada
+ Dapsona y clofazimina	100 mg 50 mg	Diario autoadministrada
Duración del tratamiento: no menos de 2 años o hasta la negativización baciloscópica		

Figura 14. Esquema de PQT para multibacilares (MB).

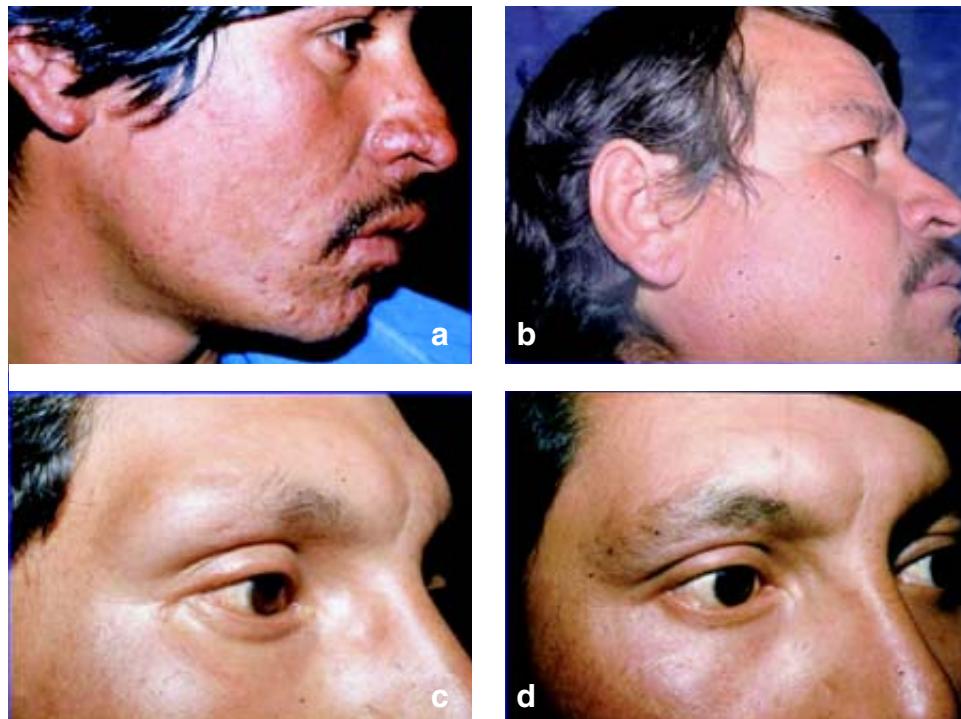


Figura 15. a) *L. lepromatosa nodular*. b) A los 3 años de tratamiento con PQT para MB. c) *L. lepromatosa difusa*. d) A los 3 años de tratamiento con PQT para MB.

Paucibacilares (PB)		
Tuberculoïdes, dimorfos tuberculoïdes e indeterminados mitsuda positivos		
• Rifampicina	600 mg	{
• Dapsona	100 mg	Una vez al mes supervisada
• Dapsona	100 mg	Diario autoadministrada
Duración del tratamiento: 6 meses o hasta la desaparición de las lesiones. Tuberculoide infantil: no requiere tratamiento		

Figura 16. Esquema de PQT para paucibacilares PB.



Figura 17. a) *L. tuberculoïde*. b) al mes de tratamiento con PQT para PB.

siguientes ante la oposición de la mayor parte de los leprólogos,^{27,28} la OMS se vio obligada a cambiar esa consigna por la de “Eliminación de la lepra para el año 2000” seguida de la expresión: como problema de salud pública en los países endémicos, si se lograba que hubiera menos de 1 enfermo por 10,000 habitantes (*Figura 18*).

Esto último fue desde el principio motivo de gran preocupación, porque como lo señala Bobin²⁹ el término eliminación es confuso, sobre todo si no se toma en cuenta la frase que sigue a la consigna, como ha ocurrido en muchos sitios en donde consideran eliminación como sinónimo de erradicación. Si a esto se agrega el peligro que existe cuando las metas son fijas de que el personal que trabaja oficialmente en los programas tiende a alcanzarlas y cumple las recomendaciones gubernamentales y de la OMS al pie de la letra, como ha ocurrido en la India²⁷ y en varios países de África³⁰ en los que si los pacientes abandonan el tratamiento los consideran curados y los dan de baja en los registros y así han logrado disminuir la prevalencia.

En México sin haber caído en esas falsedades epidemiológicas, existen Servicios de Salud en los que una vez que un paciente multibacilar completa el esquema de 2 años de tratamiento lo consideran curado, aun cuando sus baciloscopias sean positivas, basados en el argumento expresado por los expertos de la OMS de que esos bacilos no son viables. Como hasta ahora el *M. leprae* no se ha podido cultivar, la viabilidad o no, sólo se podría demostrar por la inoculación en el ratón, procedimiento difícil de aplicar en la práctica, es más prudente por lo tanto continuar el tratamiento hasta la negativización baciloscópica.

La OMS ha señalado pero sin hacer énfasis en ello, que si bien la prevalencia ha disminuido, no así la incidencia. Es un hecho comprobado que en todos los Servicios de Salud, en que existe personal leprológicoamen-

1989 OMS

“Eradicación de la lepra para el año 2000”

1994 OMS

“Eliminación de la lepra para el año 2000”

Como problema de salud pública en países

Endémicos: menos de un caso por 10,000 habitantes.

Figura 18. Consignas de la OMS.

te entrenado, se siguen observando casos nuevos y hay que recordar el criterio de que una enfermedad transmisible, disminuye en una comunidad, sólo cuando se reduce la incidencia^{28,31} y el optimismo generado por los resultados de la poliquimioterapia se basan, no en la disminución de ésta, sino de la prevalencia.

Existen algunas otras recomendaciones de los expertos de la OMS que resultan objetables por las consecuencias funestas a las que están dando lugar, por ejemplo:

1. Definir como caso de lepra³² a la “persona que muestra signos clínicos de la enfermedad con o sin confirmación bacteriológica y que requiere quimioterapia...” (Figuras 19, 20, 21 y 22).
2. Al comprobar que en muchos lugares no existe la posibilidad de realizar baciloscopias,³³ o que los resultados de éstas no son confiables, aconsejar que la clasificación de los casos se base únicamente en la clínica, que se consideren paucibacilares cuando tengan entre 1 y 5 lesiones y cuando presenten más de 5

Definición de caso de lepra (OMS)

“Persona que muestra signos clínicos de lepra, con o sin confirmación bacteriológica del diagnóstico, y que requiere quimioterapia”



Figura 19. *Leishmaniasis anérgica, clasificada clínicamente como lepra lepromatosa nodular, baciloscopía negativa.*

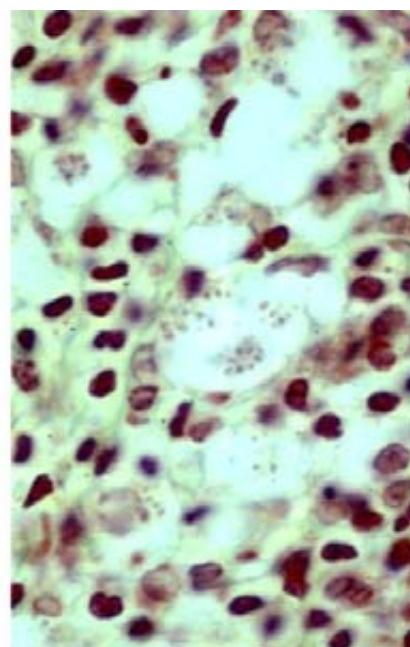
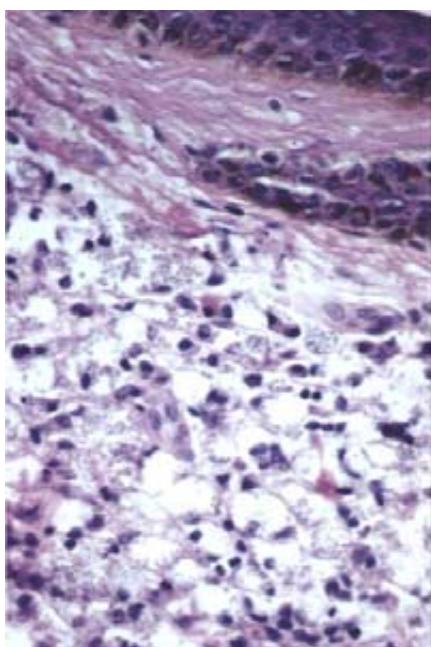


Figura 20. *Histopatología del caso anterior, presencia de leishmanias.*

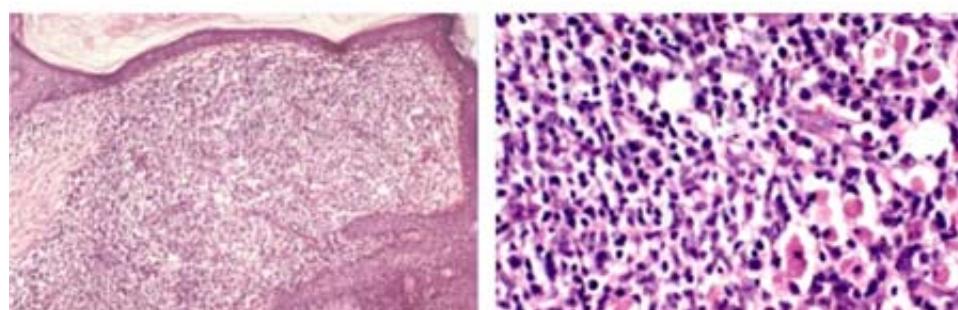


Figura 21. Linfoma diagnosticado como lepra lepromatosa nodular tratado durante 6 meses con PQT para MB, no hicieron baciloscopía.

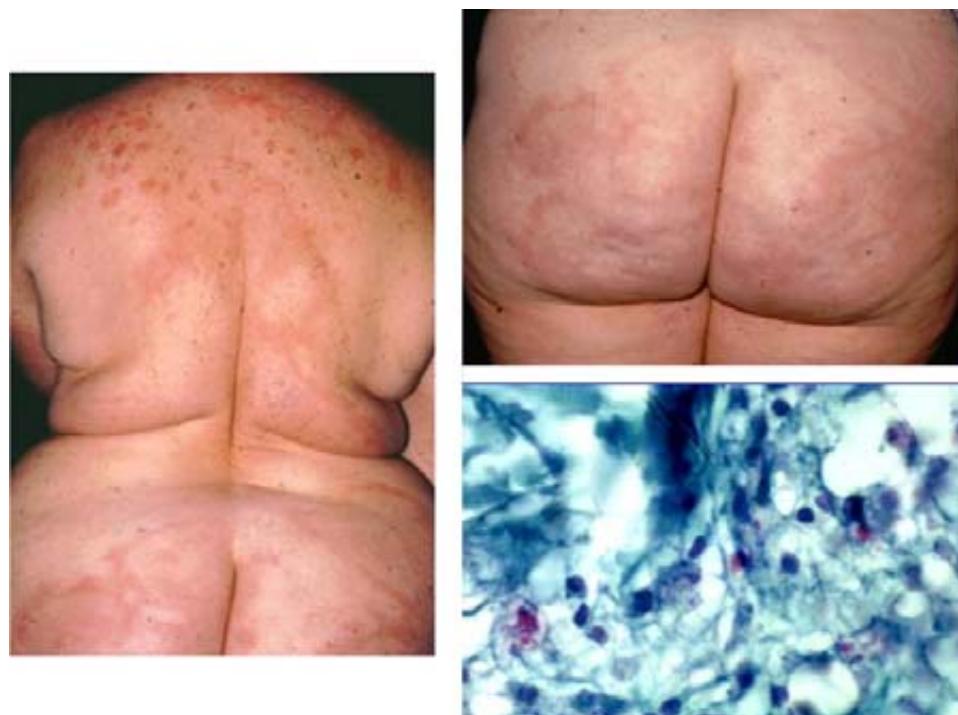


Figura 22. Diagnosticado como probable linfoma, las lesiones eran hipoestésicas, la baciloscopía positiva y la estructura histológica lepromatosa: LL de elementos circunscritos (L. nodular).

se les clasifique como multibacilares (*Figuras 23, 24 y 25*). Proceder de esta manera nos parece una temeridad, habrá errores en la clasificación, se dará a los pacientes un esquema de tratamiento inadecuado y presentarán más pronto o más tarde, manifestaciones del tipo de lepra al que pertenecen y continuará en forma larvada la cadena de transmisión.^{30,34}

3. Considerar curado al caso multibacilar que ha completado el esquema de 2 años de PQT, nos consta que hay enfermos que después de 2 años de tratamiento correcto y bien controlado siguen teniendo bacilos uniformemente teñidos y en globias. Los Expertos afirman basados en experimentos realizados en el ratón, que esos bacilos no son viables y que esos pacientes deben considerarse epidemiológicamente inactivos.
4. En cuanto a los paucibacilares dan por curados a los que cubren su esquema de 6 meses de tratamiento. En relación a esto último, llama la atención que se comuniquen recaídas y más todavía, el que al recaer, lo hagan como multibacilares, no es aventurado pensar, que lo que ocurrió realmente, es que inicialmente fueron mal clasificados.

Treating Leprosy

How to Classify Leprosy

Leprosy is classified into paucibacillary or multibacillary leprosy based on the number of patches.

1-5 patches?

It is paucibacillary (PB) leprosy. Treatment:
6 PB blister packs.



More than 5 patches?

It is multibacillary (MB) leprosy. Treatment: 12 MB blister packs.

Figura 23. Cómo clasificar los casos de lepra según la OMS.

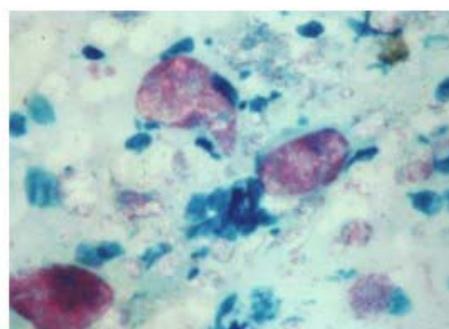


Figura 24. *L. lepromatosa nodular* (Multibacilar) sólo presentaba infiltración de lóbulos auriculares y 2 nódulos en antebrazo derecho. Baciloscopía positiva+++ y estructura lepromatosa.



Figura 25. *L. tuberculoide reac- cional o BT, con más de 5 lesio- nes baciloscopía negativa Mitsu- da positiva. Caso PB.*

Como consecuencia de este caos, hay leprólogos que recomiendan que se dé el esquema de tratamiento para multibacilares a todos los pacientes de lepra, volvemos así a la primera mitad del siglo pasado en que no se consideraba la existencia de 2 tipos polares.

5. Recomiendan que se reduzca a 12 meses la poliquimioterapia en los multibacilares y que se administre una sola dosis a los paucibacilares que presenten una sola lesión.

En relación a la reducción del tiempo de tratamiento Croft³⁵ en un artículo breve pero muy bien planteado pregunta si al hablar de eliminación de la lepra se trata de una carrera de velocidad o de un maratón, que lo primero es más fácil, pero que no debemos cegarnos, que es importante que el control de la lepra y el manejo de las incapacidades continúe... y que se mantenga el conocimiento y el entusiasmo por la lepra, que 100 metros planos se pueden correr en pocos segundos, pero que la

verdadera competencia es un maratón, que requiere más tiempo para recorrerlo.

El que se administre una dosis única a los casos que presenten una sola lesión y que según la forma de clasificar que proponen, son paucibacilares, consideramos que es una barbaridad, ya hemos señalado que la lepra tuberculoide infantil, que presenta una lesión, ni siquiera necesita tratamiento, cura espontáneamente (*Figuras 26, 27 y 28*).

En cambio existen enfermos que aparentemente tienen una sola lesión, pero que al estudiarlos con el criterio leprológico clásico, tienen baciloscopía positiva, leprominorreacción negativa y su estructura histológica es

lepromatosa. Si se les da únicamente una dosis, regresará más pronto o más tarde como casos avanzados, en cambio, si se les da el esquema de tratamiento para multibacilares, que es el que realmente les corresponde, esa eventualidad no ocurrirá.

Es no sólo importante sino fundamental, en el manejo de esta enfermedad, lo relativo a la prevención de incapacidades y a la rehabilitación de los pacientes (*Figura 29*), porque si se descuida, no se puede hablar de que se les ha tratado integralmente.

Se ha observado en todas partes³⁴⁻³⁷ que el número de casos avanzados y de fácil diagnóstico ha disminui-

Enfermos con una sola lesión



Figura 26. L. tuberculoide infantil. **a)** En el momento del diagnóstico. **b)** Curación espontánea a los 2 años.

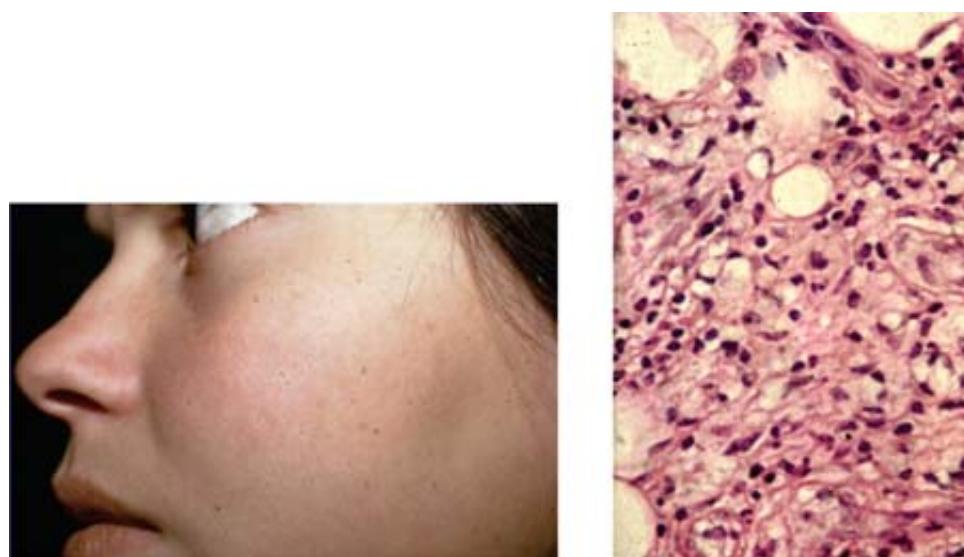


Figura 27. Aparentemente con una sola lesión en mejilla izquierda, hipoestésica, baciloscopía positiva y estructura lepromatosa en lóbulo de la oreja: *Lepra lepromatosa nodular*.



Figura 28. El caso anterior (a) clínicamente curado con PQT para MB, clasificado y tratado según la OMS estaría ahora como el caso de la foto b.



Figura 29. Casos que necesitan rehabilitación.

do considerablemente, por lo que es importante ahora más que nunca, descubrir casos incipientes. Para esto es necesario que el personal de los Servicios de Salud encargados de la atención de este problema, los médicos generales, los dermatólogos y los neurólogos, tengan la formación dermatológica y neurológica necesaria para diagnosticarlos.

Por todo esto, se considera que es indispensable que los Programas de control de la Lepra planifiquen sus acti-

vidades de capacitación. Ésta debe ser continua y extenderse a todo el personal médico y paramédico del Sector Salud, sobre todo en zonas endémicas, que no olviden que la lepra existe todavía, que hay que pensar en ella para diagnosticarla y tratarla oportuna y adecuadamente.

Es de gran importancia también, la enseñanza de la leprología en las escuelas de medicina, sobre todo en los países endémicos, así como la educación leprológica encaminada a despertar en las autoridades sanitarias, en los médicos, enfermos y sus familiares y en la comunidad en general, una actitud más natural hacia la lepra, que sin exagerar ni minimizar el peligro del contagio, comprendan la bondad del tratamiento y la necesidad de que los pacientes lo tomen con regularidad.³⁸

Todos queremos que la lepra deje de existir, no es nuestro deseo que el enfermo siga tomando el tratamiento indefinidamente, pero no podemos dejarnos llevar por el optimismo mientras haya casos nuevos, la lucha contra esta enfermedad debe continuar, no debemos contribuir con nuestro entusiasmo a que se considere como sucede en muchos sitios, que ya no es un problema de salud y se reduzcan los recursos dedicados a combatirla como pasó con la tuberculosis y que como en ésta, haya un retroceso y en unos cuantos años la situación sea igual o peor que la que existía en 1981.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Revista Medecine Tropicale*. 2004; 64(3).
2. Rabello Jr E. Resolutions and reports of The International Congress of Leprosy held in Cairo. Cairo Congress Number. *Int J Leprosy* 1938; 6: 390.
3. Faget GH, Pogge RC, Johansen FA, Dinan JF, Prejean BM, Eccles CG. El tratamiento de la lepra con promin. Traducción al castellano del original.
4. Faget GH, Pogge RC. The therapeutical effect of promin in leprosy. *Pub Health Rep* 1945; 60: 1165.
5. Shepard CG. The experimental disease that followed the injection of human leprosy bacilli into the foot pads of mice. *J Exp Med* 1960; 112: 445-450.
6. Rees JW. Enhanced susceptibility of thymectomized and irradiated mice to infection with *Mycobacterium leprae*. *Nature* (London) 1966; 211: 657-658.
7. Kircheimer WF, Storrs EE. Attempts to establish the armadillo (*Dasyurus novemcinctus Linn*), as a model for study of leprosy. *Int J Leprosy* 1971; 39: 693-699.
8. Nishiura M, Okada S, Izumi S, Takizahwa H. An electron microscope study of the band structure the leprosy bacillus and other mycobacteria. *Inter J Leprosy* 1969; 37: 225-238.
9. Fine PEM. Immunological tools for leprosy control. Transactions of the Thirteenth International Leprosy Congress. *Int J Lepr* 1989; 57: 263.
10. Brennan PJ, Barrow WC. Evidence for special specific lipid antigens in *Mycobacterium leprae*. *Int J Leprosy* 1980; 48: 382-387.
11. Hunter SW, Brennan PJ. A novel glicolipid from *Mycobacterium leprae* possible involved in immunogenicity and pathogenicity. *Int J Leprosy* 1981; 49: 504-506.
12. Hunter SW, Brennan PJ. A novel phenolic glicolipid from *M. leprae* possible involved in immunogenicity and pathogenicity. *J Bacteriol* 1981; 147: 728-735.
13. Clark-Curtis JE, Jacobs WR, Docherty MA et al. Molecular analysis DNA and construction of genetic libraries of *Mycobacterium leprosy*. *J Bacteriol* 1985; 161: 1093-1102.
14. Cole ST, Eiglemeier K, Parkhill J et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001; 409: 10071011.
15. Cole ST, Supply P, Honore N. Repetitive sequences in *Mycobacterium leprae* and their impact on genuine plasticity. *Lepr Rev* 2001; 449-461.
16. Honore N. Le genome de *Mycobacterium leprae* de l'analyse de la sequence aux enjeux therapeutiques. *Med Trop* 2002; 62: 473-479.
17. Floch H, Destombes P. Traitment de la lepre par le diamino-diphénil-sulfone. *Bull Soc Path Exot* 1949; 42: 434-439.
18. Lowe J. Treatment of leprosy with diamino-diphenil-sulphone by mouth. *Lancet* 1950; 1: 145-150.
19. Lowe J. Sundry experiences in the chemotherapy of leprosy. *Int J Lepr* 1951; 19: 15-21.
20. Browne SG, Hogerzeil LM. «B 663» in the treatment of leprosy. Preliminary report of pilot trial. *Lepr Rev* 1962; 33: 6-12.
21. Browne SG, Hogerzeil LM. «B663» in the treatment of leprosy. Supplementary report of the pilot trial. *Lepr Rev* 1962; 33: 182-184.
22. Oppromolla DVA. Primeros resultados de la rifampicina SV en la lepra lepromatosa. *Memorias del VIII Congreso Internacional de Leprología*. Río de Janeiro, Brasil 1963: 39.
23. Oppromolla DVA. First results of the use of Rifampicin SV in the treatment of lepromatous leprosy. *Int J Lepr* 1963; 31: 552.
24. WHO Study Group Chemotherapy of Leprosy for Control Programmer. Geneva: World Health Organization. 1982; Tech Rep Ser 675.
25. WHO Report of the Fourth Meeting of the Leprosy Elimination Advisory. Group. 1998;3,7.
26. Brand P. Keynote address. Some constraints and pitfalls. Transactions of the Fourteen International Leprosy Congress. *Int J Lepr* 1993; 61: 4692-696.
27. Desikan KV. Toward elimination of Leprosy. ILA Forum 1995; 2: 4-8.
28. Kulkarni V. Will extensive use of WHO recommended MDT Regimens control Leprosy? Some reflections. *ILA Forum* 1995; 2(4): 8-13.
29. Bobin P. La lutte contre la Lépre dans le monde en 2004. Situation actuelle et perspectives. *Med Trop* 2004; 64: 235-237.
30. Rodríguez O. La lepra: ¿Realmente en descenso? *Gac Med Méx* 2003; 46-48.
31. Harboe M. Leprosy at a Turning Point? *Int J Lepr* 2000; 68: 312-318.
32. Comité de Expertos de la OMS en Lepra Sexto Informe. *Serie de informes técnicos*. 1988; N° 768.
33. WHO Guide to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem. 2000: 18.
34. De las Aguas JT. La lepra. *Pasado, presente y futuro*. 1^a de Valencia, España. Conselleria de Presidencia de la Generalitat Valenciana. 1999: 73.
35. Croft R. Leprosy elimination sprint or marathon? *Lepr Rev* 1999; 70: 428-429.
36. Grosset J. Lepre et Tuberculose des resultats opposés? *Med Trop* 1999; 59: 25-30.
37. Rodríguez O. ¿Se eliminará la Lepra en México para el año 2000? *Rev Cent Dermat Pascua* 1996; 5: 3-4.
38. Rodríguez O. VI. Lepra. *En Infecciones dermatológicas*. Libro 4. PAC Dermatología.