

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Lepra. Enfermedad milenaria aún vigente

Leprosy. A millenary disease still in force

Barba Evia José Roberto*

Palabras clave:

Lepra, *Mycobacterium leprae*.

Keywords:

Leprosy,
Mycobacterium leprae.

RESUMEN

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa, la cual es endémica en países que se encuentran en vías de desarrollo dentro de los que se incluye México. A pesar de tratarse de un milenario padecimiento, hoy en día sigue vigente debido al número de casos nuevos reportados cada año, por lo que es importante el diagnóstico precoz tanto de los afectados como de sus contactos y convivientes, con el objetivo de proporcionar el tratamiento de manera oportuna y con ello prevenir las discapacidades y la estigmatización social de estos enfermos.

ABSTRACT

Leprosy is an infectious contagious disease, which is endemic in developing countries, including México. Despite being a millenary disease, today it is still in force due to the number of new cases reported each year, so it is important to get an early diagnosis of both individual cases and their contacts and family, in order to provide timely treatment and thereby prevent disabilities and social stigmatization of these patients.

* Coordinador clínico de turno de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Responsable sanitario del Banco de Sangre del Instituto Médico Panamericano, S.A. de C.V.

Correspondencia:
José Roberto Barba Evia
Calle 37 A Núm. 318 entre 24 y 26, Fracc. Monte Albán, 97114, Mérida, Yucatán, México.
E-mail: dr_barba@hotmail.com

Recibido: 04/04/2021
Aceptado: 16/08/2021

INTRODUCCIÓN

La lepra, o enfermedad de Hansen, puede definirse como una micobacteriosis clasificada dentro de los padecimientos granulomatosos crónicos que afectan fundamentalmente a la piel y al sistema nervioso periférico. Es causada por el bacilo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) también denominado bacilo de Hansen en honor a su descubridor. Las manifestaciones clínicas e histológicas de este mal dependerán de la capacidad inmunológica del paciente en el momento de adquirir la infección, o durante el desarrollo de la evolución natural de la misma, mientras que su cronicidad se debe a dos factores: el primero se refiere al tiempo de multiplicación; como ocurre con otras micobacterias, es un proceso de fisión binaria que requiere de 12 a 14 días, siendo el más largo reportado en cualquier bacteria, y el segundo se refiere al largo periodo de incubación, ya que se ha demostrado que el bacilo puede permanecer hasta 45 días en

el medio ambiente bajo condiciones óptimas de temperatura y humedad.¹⁻⁵

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la lepra una de las enfermedades tropicales desatendidas, cuya característica común es que afecta mayoritariamente a aquellos países más desfavorecidos económicamente en los cuales predomina gente con «necesidades básicas insatisfechas», es decir, en pobreza extrema, por lo que está extendida en naciones en vías de desarrollo de Asia, África y Latinoamérica, en tanto que en estados desarrollados es considerada una afección de baja prevalencia. En la actualidad, la implementación de la multiterapia ha demostrado lograr una disminución importante en el número de casos en regiones donde es considerada endémica, sin embargo, la existencia de infecciones nuevas es indicativa de que todavía existe la transmisión de esta enfermedad.^{1,6}

ETIOLOGÍA

Como ya se mencionó, el agente causal es *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen),

Citar como: Barba EJR. Lepra. Enfermedad milenaria aún vigente. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (1): 18-33. <https://dx.doi.org/10.35366/101567>



el cual taxonómicamente se clasifica en el orden Actinomycetales, familia Mycobacteriaceae, género Mycobacteria. Se trata de un bacilo ácido-alcohol-resistente (BAAR), grampositivo, no formador de esporas, el cual presenta forma de bastoncillo (recto o ligeramente curvo con lados paralelos y extremos redondeados), de 1 a 8 μm de longitud y de 0.2 a 0.5 μm de diámetro. Debido a que se trata de un microorganismo intracelular obligado, presenta tropismo hacia células del sistema reticuloendotelial (histiocitos o macrófagos tisulares) donde se agrega para formar conjuntos bacilares intracelulares agrupados de manera paralela unos a los otros, formando las denominadas globias. También presenta preferencia por las células del sistema nervioso periférico, con predilección por las células de Schwann tanto mielinizadas como no mielinizadas, adonde se une al dominio G de la cadena $\alpha 2$ de la laminina 2, componente exclusivo de la lámina basal de los nervios periféricos. Hasta la fecha, no ha sido posible cultivar este bacilo *in vitro* lo mismo en medios artificiales como tisulares, pero puede reproducirse a gran escala en el cojinete plantar de algunos animales como el armadillo de nueve bandas, el chimpancé y el ratón, lo que ha facilitado la realización de estudios inmunológicos, genéticos y de tratamiento. La primera secuencia del genoma (1,600 genes) fue completada en el año 2001, lo que reveló que está constituido por 3,268,203 pares de bases que lo convierte en la micobacteria más pequeña del género. La mitad de este pequeño genoma contiene 1,167 genes que codifican proteínas, mientras que el resto consta de 438 pseudogenes y regiones no codificantes (*Figura 1*).^{4,7-9}

Su estructura molecular le proporciona a esta micobacteria su capacidad patógena, principalmente la pared celular y la cápsula. Su membrana celular se encuentra constituida por dos capas: una interna que es una cobertura electrodensa y una externa electrotransparente, al tiempo que la cápsula se encuentra formada por una gran cantidad de lípidos, siendo los dos más importantes el dimicerotato de tiocerol y el glucolípido fenólico I, el segundo se constituye como el factor de virulencia mejor caracterizado y es blanco de una intensa respuesta humoral mediada por anticuerpos tipo IgM, esto debido a que se comporta como un antígeno de superficie específico de especie. El lipoarabinomanano es otro componente importante de la pared celular y se integra como un antígeno para el macrófago. Una vez que el bacilo penetra en la célula, presenta una replicación lenta hasta que en algún momento los linfocitos T reconocen la presencia de los antígenos de la micobacteria, iniciando la reacción inflamatoria crónica. Esta micobacteria presenta predisposición por alojarse en sitios fríos del cuerpo (temperatura

entre 27 y 30 °C), como son: piel, lóbulos auriculares, mucosa nasal, pómulos, zonas acrales, glúteos, polo anterior del ojo y nervios periféricos superficiales.^{2,4,5,7,8,10}

HISTORIA

La palabra *lepra* proviene del vocablo griego λέπρα que significa «escama» y del verbo λέπειν que significa «pelear», traducción de la palabra hebrea *tsarath* (*tzara'at*) o *zaarath*, la cual seguramente fue utilizada para denominar diversas afecciones distintas a la lepra.^{3,11}

El origen exacto de este padecimiento se desconoce, sin embargo, los registros más antiguos sobre lepra están consignados en los llamados Papiros de Berlín 3038, que datan de la época de Ramsés II del Imperio Medio de Egipto (2160-1700 a.C.) y que fueron descubiertos a principios del siglo XIX en la necrópolis de Menfis, Saqqara. Por otra parte, evidencia basada en estudios paleopatológicos de restos óseos, con una antigüedad aproximada de 3,000 a 2,000 años a.C., en los cuales se observaron cambios esqueléticos relacionados con los producidos por la lepra en cavidades bucales y nasales, así como en extremidades, han permitido a los investigadores rastrear casos de lepra en la antigua China, Egipto e India. Este mal también se menciona en los principales libros religiosos como la Biblia, en el Antiguo Testamento (1850 a.C.), específicamente en el libro de Job (2,7:8), en el cual se relata cómo el mismo Job contrajo la enfermedad, o en el Libro de los Números (13,1) así como en el libro sagrado de la India *Susrutha Samhita* (600 a.C.), en el que se designa con el nombre de *Kushtha* a una forma de lepra identificable con la forma lepromatosa, y con el nombre de *Ratvaka* para otra forma que podría corresponder a las formas neurales. Sin embargo, a pesar de estos antecedentes, no se puede concluir con certeza si lo que antiguamente se denominaba «lepra» realmente era la aflicción que hoy conocemos como tal,

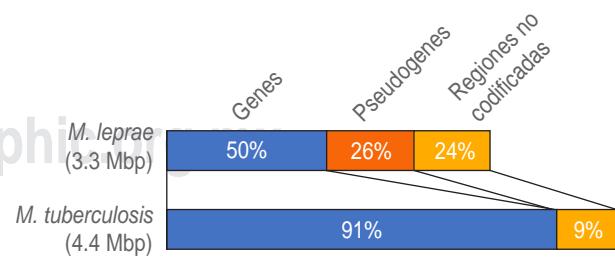


Figura 1: Comparación del porcentaje de genes funcionales, pseudogenes y regiones no codificadas del *M. leprae* y *M. tuberculosis*. Sólo la mitad del genoma del *M. leprae* contiene genes funcionales. Tomado y modificado de: Suzuki K et al.⁸

o si se trataba de otras dermatosis con manifestaciones clínicas aparatosas, como pénfigo, psoriasis o dermatitis atópica extensa. Diversos investigadores estiman que este padecimiento inicialmente se originó en África Oriental o el Cercano Oriente, y luego se extendió a otras partes del mundo como resultado de las migraciones. Otros consideran que inició en la India, de donde se expandió hacia el oeste a través de Egipto y hacia el este a través de China hasta llegar a Japón. Posteriormente fue introducida a Europa por las tropas de Alejandro Magno entre los años 327 y 326 a.C. después de regresar de las campañas de la India (Pella 356 a.C. y Babilonia 323 a.C.), mientras que, en las últimas cinco centurias, los norteafricanos la introdujeron en África Occidental, al tiempo que en el continente americano fue introducida por los conquistadores europeos.^{3,11-16}

Debido tanto a los cambios óseos severos producidos por la reacción inflamatoria, como por el aspecto físico de los enfermos, aquejados por la presencia de manchas, tubérculos y lepromas, característica de los llamados «rostros de leprosos» (facies leprosa), llevó a que la enfermedad se le denominara leonina por el aspecto de cara de león, pero como la infección igualmente produce hipertrofia de las capas dérmicas y subdérmicas, semejante a la piel de un elefante, también se le llamó elefantiasis. Por la gravedad de las manifestaciones de la condición, en los primeros tiempos de la historia se explicó ésta como consecuencia de un terrible castigo de Dios al mal y al pecado, esto llevó a considerar a los leprosos como personas «impuras», a quienes se les prohibía la entrada a las ciudades, por lo que el pueblo judío, como una medida preventiva adoptó el aislamiento y retiro de la sociedad a los enfermos, con lo que se permite suponer que la consideraban como una dolencia de tipo contagioso, siendo esta una de las primeras medidas de salud pública que persistió hasta mediados del siglo XX.^{3,12-14}

En Grecia, a principios del siglo III a.C., Straton, discípulo del médico Erasístrato (300-250 a.C.), describió con precisión una lepra de baja resistencia, a la que llamó elefantiasis. La palabra «graecorum» se añadió más tarde para diferenciarla de la elefantiasis arabum (conocida como *filariasis bancroftian*).¹⁷

Hipócrates (430-360 a.C.) citó la lepra en su escrito sobre aforismos, en donde comienza a diferenciarla de otros padecimientos cutáneos, y es en esta época que a este mal se le denominaba por igual leontiasis o lepra leonina.^{11,12}

Lucrecio (siglo I a.C.) escribió el «*De rerum natura*» (De la naturaleza), en el que se incluían alusiones a temas médicos. De la lepra dijo: «*Es una enfermedad la elefancia que nace hacia las márgenes del Nilo, no en otra parte, en medio del Egipto.*»¹¹



Figura 2: Jesús curando leprosos 1864.

Tomado de: <https://i.pinimg.com/564x/ce/ec/0a/ceec0a095ef-3f4615f4313ec402d8125.jpg>

Posteriormente, Cristo fue protagonista de importantes alusiones a la lepra referidas en el Nuevo Testamento, como la parábola en la que cura a diez leprosos (Lucas 17:11-19) (*Figura 2*).¹¹

La medicina después de Cristo genera documentos que se refieren a la lepra y la describen de múltiples formas. Algunas descripciones médicas confiables fueron escritas por médicos formados en Alejandría, así como por eruditos como el médico griego Areteo de Capadocia (siglo II al III d.C.), quién le cambió el nombre a la lepra por el de elefantiasis; además de que denominó tubérculos a los elementos cutáneos prominentes que aparecían en este padecimiento; dichas lesiones aún conservan este nombre.^{11,17}

Durante el reinado de Constantino, a principios del siglo IV en Roma, se fundó el primer hospital para leprosos.¹⁷

En el siglo VI, el Rey Rotárico Pepino El Breve y Carlomagno, emitieron una ley lombarda la cual consideraba a los leprosos «muertos-vivos», por lo que, cuando eran diagnosticados perdían todos sus bienes, obligándolos a acogerse únicamente a la caridad humana, mientras que civilmente se consideraban muertos, por lo que no podían

heredar, testar, comprar o vender, ni servir como testigos por la posibilidad de que contagiaran a los sanos.^{11,12}

Se crean leproserías en el año 583, en la asamblea de obispos en el Concilio de Lyon, por lo que los enfermos vivían aislados del resto de la sociedad y sólo recibían diariamente alimento y cuidados con poca frecuencia.^{12,14}

En el año 1120 se funda la Orden de San Lázaro en Jerusalén para el cuidado de las personas con lepra. En esta época se consideraban contagiosas, además de la lepra, otras siete enfermedades: peste bubónica, tuberculosis, epilepsia, sarna, erisipela, ántrax y tracoma.^{3,12}

En 1179, el Concilio de Letrán estableció que la lepra no era motivo para aislar al enfermo de sus familiares.³

En 1321, el Rey de Francia Felipe V reprimió el complot organizado por leprosos para conseguir el retorno a una vida normal, por lo que ordenó que fueran capturados y asesinados.¹²

Guy de Chauliac (1300-1367) compuso el tratado de cirugía denominado «*Chirurgia magna*», en el que hace observaciones clínicas muy atinadas sobre los leprosos, insistiendo en su carácter contagioso sobre todo durante las relaciones sexuales.¹²

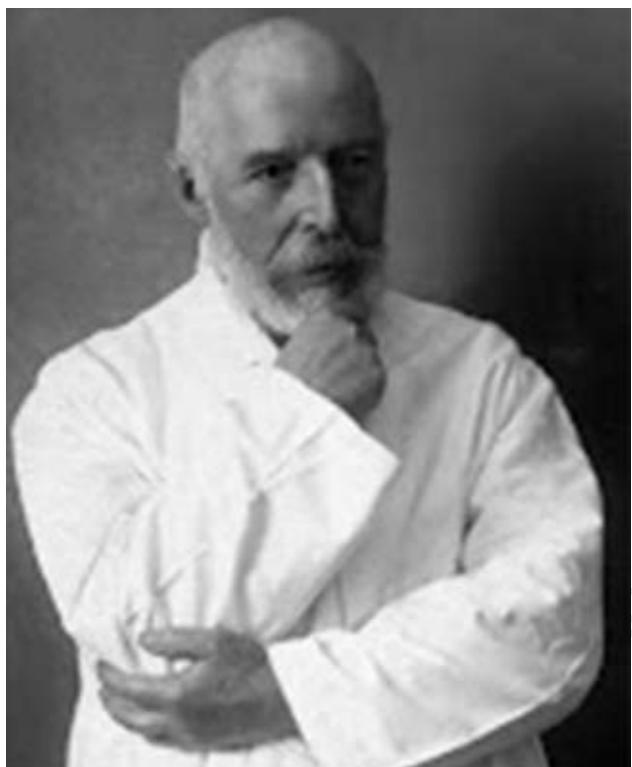


Figura 3: Gerhardt Armauer Hansen (1841-1912).

Tomado de: <http://leprosyinfo.blogspot.com/2011/11/interesting-facts.html>

En 1854, Frederic John Muat publica en el *Indian Annals of Medical Science* el uso de aceite de chaulmoogra en el tratamiento de la lepra.¹⁸

En 1873 se inicia el periodo científico de esta enfermedad, cuando el médico noruego Gerhardt Henrik Armauer Hansen (*Figura 3*) descubre el bacilo causante de la lepra. Roberto Koch, en 1879, mejoró los métodos de coloración, encontrando una gran cantidad de cuerpos en forma de bastoncitos en células de tejido leproso, mientras que el bacteriólogo alemán Albert Neisser demostró de manera convincente la presencia de bacilos en material leproso.^{12,19}

En México, aunque se ha reconocido que la lepra fue un padecimiento introducido por los españoles durante la conquista, o bien por inmigrantes asiáticos antes de la llegada de Colón, se han considerado otros tres mecanismos de ingreso de este mal: el flujo de esclavos, la inmigración china en el siglo XIX y el comercio con Filipinas. En la *Tabla 1* se resumen los acontecimientos históricos más relevantes de esta enfermedad en este país.³

En 1897, durante el I Congreso de Berlín se establece la naturaleza infecciosa de dicha afección y se inicia el registro exhaustivo de los casos, al tiempo que el patólogo alemán Rudolph Virchow indicó la probable existencia de lepra precolombina, esto con base en los hallazgos arqueológicos de figurillas antropomórficas provenientes de Perú, sin embargo, posteriormente se determinó que tales deformidades correspondían a casos de leishmaniasis.^{3,19}

El investigador japonés Mitsuda, en 1923, desarrolló la reacción que lleva su nombre, para lo cual preparó una suspensión de bacilos de Hansen, los cuales obtuvo de lepromas que esterilizó con calor y ácido fénico. Posteriormente, inyectó 0.05 mL de la preparación por vía intradérmica para observar la reacción que resultaba a los 21 días, observando que en los pacientes que presentaban las formas más graves de la enfermedad (lepromatosas) la reacción era negativa, ya que sólo se producía un pequeño edema sin la presencia de eritema o pápula, mientras que en los sujetos sanos y aquellos que cursaban con la forma más benigna (tuberculoide), la reacción fue de mayor intensidad.¹²

Más tarde, en 1943, Faget en los Estados Unidos descubre la dapsona (diaminodifenil sulfona) y junto a la sulformetoxina se introducen como la medicación antilepra, lo que sin duda puso fin al mito de la incurabilidad de la misma, por lo que a partir de este año las sulfonas sustituyeron al aceite de chaulmoogra en el tratamiento de la lepra.^{14,17,19}

El Dr. Faget, neumólogo estadounidense, con el propósito de combatir la tuberculosis utilizó Promin, un medicamento de administración intravenosa, no observando efectividad alguna del fármaco al cabo de algunos

Tabla 1: Breve historia de la lepra en México.¹

1528	Por iniciativa de Hernán Cortés, se funda el primer lazareto (Hospital de San Lázaro) en la Nueva España
1572	El Dr. Pedro López funda el segundo Hospital de San Lázaro
1851	El Dr. Lucio publica el «Opúsculo sobre el mal de San Lázaro o elefantiasis de los griegos»
1910-1930	El Dr. Jesús González Urueña presenta su trabajo «Manera de iniciar en México la profilaxis antileprosa»
1937	El dos de febrero se funda el dispensario antileproso «Ladislao de la Pascua»
1938	Se inaugura el Sanatorio Pedro López como el único leprosario oficial. En este mismo año el Dr. Rabello introduce los conceptos de formas polares, dividiendo a la enfermedad en cuatro tipos: lepromatosa, tuberculoide, dimorfa y casos indeterminados; mientras el Dr. Fernando Latapí redescubre la variedad difusa
1939	Se establecen dispensarios y leproserías en zonas endémicas de las ciudades de México y Guadalajara
1946	Se utiliza por primera vez el Promin
1948	Se funda la Asociación Mexicana de Acción Contra la Lepra A.C. (AMALAC)
1951	El dispensario antileproso Ladislao de la Pascua, se convierte en el Centro Dermatológico Pascua
1955	Los dispensarios restantes se convierten en centros dermatológicos
1960	La Secretaría de Salubridad y Asistencia crea el <i>Programa Nacional para el Control de la Lepra</i> , cuyo principal objetivo es la identificación del mayor número de casos para proporcionarles tratamiento
1965	El Dr. Latapí y su grupo confirman la utilidad de la talidomida, como tratamiento de elección para revertir las reacciones leprosas
1971	Se establecen brigadas en 39 unidades móviles las cuales, algunos años después, son entregadas junto con los expedientes de los pacientes a los Servicios Coordinados de Salud Pública
1980	50 años después de la formalización del Servicio Federal de Profilaxis de la Lepra, la endemia no solamente persistió, sino que en algunas regiones se incrementó, debido al abandono del programa y de los pacientes

meses de tratamiento, pero sí en aquellos pacientes que además padecían lepra. Esta efectividad ocasionó que se sintetizaran nuevos derivados y análogos: diazona, sulfetrona, prometazina y promizol y, dos años después, en 1948, se demostró su eficacia, tolerancia y bajo costo. Es a partir de este año que se impone el criterio de polaridad de la enfermedad, con dos clases opuestas en sus características clínicas.^{3,7}

En 1951, el médico danés Moller Christensen realiza estudios de esqueletos en un cementerio medieval en Dinamarca, observando alteraciones óseas propias de la lepra. Después de su descubrimiento, fue posible identificar radiográficamente cambios que se convirtieron en patognomónico de la lepra en pacientes vivos.¹⁷

El Dr. Charles Shepard, en el año 1957, logró la reproducción del bacilo de Hansen en los repliegues adiposos de las patas del ratón blanco.¹²

Durante el Seminario de Belo Horizonte en 1958, se llega a las siguientes conclusiones: el aislamiento de los enfermos no era una medida eficiente y tampoco existe vacunación ni profilaxis específica.³

Posteriormente, se reportan casos resistentes de lepra en 1982, por lo que la OMS sugirió la multidrogoterapia (MDT) que consistía en dapsona, rifampicina y clofazimina. En mayo de 1991, se aprobó la resolución WHA44.9, en la cual se declara el compromiso de la OMS para seguir promoviendo todas las medidas de lucha, en especial la poliquimioterapia así como la localización de casos, con

la finalidad de la eliminación mundial de la lepra como problema de salud pública, reduciendo su prevalencia a un caso por 10,000 habitantes, antes del año 2000. Sin embargo, en agosto de 2010, a pesar de estos esfuerzos y de acuerdo a expertos de la misma OMS, refieren que anualmente se detectan 219,826 enfermos nuevos de lepra en todo el mundo.^{14,20}

Las últimas dos décadas han sido testigo de un progreso significativo en el estudio de la genética del bacilo de la lepra, lo que ha contribuido al conocimiento de la afección. En el año 2000, científicos del Instituto Pasteur de París, lograron secuenciar el genoma de *M. leprae*. En 2005, nuevamente, un grupo de científicos del mismo Instituto recrean un escenario de posible propagación de la enfermedad basado en pruebas de ADN del *M. leprae* en 175 muestras provenientes de 21 países, donde obtuvieron cuatro polimorfismos denominados SNP (*single nucleotide polymorphism*): SNP tipo 1, la cepa más rara, se encuentra en Etiopía, Nueva Caledonia y Nepal, y está relacionada con migraciones asiáticas; el SNP tipo 2 está presente en Asia y las costas del Pacífico de África Oriental (Madagascar y Mozambique); el SNP tipo 3 prevalece en Europa y América asociado con la colonización española; y el SNP tipo 4 está ubicado en el Caribe y África Occidental relacionado con el tráfico de esclavos.^{8,11,21}

Finalmente, en el año 2008, el equipo formado por Han y colaboradores identificó una nueva especie de

micobacteria, conocida como *M. lepromatosis*, que se aisló de dos pacientes fallecidos que presentaban lepra lepromatosa difusa. Este tipo de lepra fue reportado inicialmente en México por Lucio y Alvarado, conocido como el fenómeno de Lucio. Los resultados de la secuenciación del genoma completo revelaron que *M. leprae* y *M. lepromatosis* son bastante similares en términos filogenéticos.¹⁶

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad endémica (más de un caso por 10,000 habitantes) en todos los continentes, así, en el año 1985 era un problema de salud pública para más de 122 países. Esta prevalencia ha descendido de manera significativa a partir del año 1991, debido a varios factores como son: un mejor diagnóstico, tratamiento farmacológico más efectivo e incremento del nivel social y cultural de la población de riesgo. Sin embargo, en años recientes, continúa siendo un problema sanitario en países ubicados en zonas tropicales y subtropicales. En 2009, 16 países notificaron 1,000 o más casos, lo que representó 93% del total de infecciones reportados en aquel año. Los países y eventos reportados fueron: India (133,717 casos), Brasil (37,610), Indonesia (17,260), Bangladesh (5,239), la República Democrática del Congo (5,062), Etiopía (4,417), Nepal (4,394), Nigeria (4,219), Myanmar (3,147), República Unida de Tanzania (2,654), Sudán (2,100), Sri Lanka (1,875), Filipinas (1,795), China (1,597), Madagascar (1,572) y Mozambique (1,191).⁸

La tasa de prevalencia mundial actualmente es de 1.4 por cada 100,000 habitantes, mientras que para México la endemia se considera que es de nivel medio con una prevalencia de 0.5 por cada 100,000 habitantes (se han reportado 32,000 infecciones con predominio en tres regiones: centro occidental, península de Yucatán y nororiental).¹⁰

La distribución de las distintas formas de la enfermedad es irregular; por ejemplo, la LT es más prevalente en la India, mientras que la LL predomina en México.¹⁰

Esta enfermedad afecta a personas de cualquier raza y edad, pero es excepcional antes del año de vida y poco frecuente hasta los tres a cuatro años, predominando las formas benignas: lepra indeterminada (LI) y lepra tuberculoide (LT). La lepra lepromatosa (LL) no se presenta antes de los cinco años, pero con la edad aumenta su frecuencia. De acuerdo a lo anterior, la lepra infantil (considerada de 0 a 15 años), no se diagnostica con frecuencia, esto a pesar de que el bacilo se adquiere muchas veces en esa franja etaria, considerando el largo periodo de incubación (de cinco

a 15 años para la LL y de dos a cinco años para la LT); por lo que las manifestaciones generalmente aparecen después de los 15 y antes de los 35 años; sin embargo, existen estimaciones de que hasta 20% de los casos corresponden a menores de 10 años, en quienes la incidencia es igual para uno y otro sexo, pero a partir de la adolescencia existe predominio en varones y continúa con esa tendencia en la edad adulta, en una relación de 2:1.^{2,10,13,22}

CLASIFICACIÓN

A lo largo de la historia esta enfermedad ha tenido múltiples clasificaciones (*Tabla 2*). Hasta antes del año 1943, de acuerdo a las lesiones cutáneas más evidentes las infecciones se clasificaban en: tuberculosos, maculosos, nerviosos, maculonastésicos y mixtos.⁷

Durante el quinto Congreso Internacional de Lepra en La Habana en 1948, se aceptó por primera vez la existencia de dos formas clínicas polares: LL (multibacilar) y LT (paucibacilar). Esta clasificación es útil para identificar a aquellos individuos que son infectantes, así como para describir con precisión la epidemiología, determinar el pronóstico y establecer el tratamiento.^{4,13}

En el año de 1953, durante el Congreso Internacional de la Lepra, en Madrid, surge una clasificación que se utilizó durante muchos años, en la cual se toman en cuenta los parámetros clínicos, baciloscopicos, inmunológicos e histopatológicos. En esta clasificación se incluyen dos tipos polares: LT (Th1/mediada por inmunidad celular) y LL (Th2/mediada por anticuerpos), así como dos grupos de casos potencialmente variables en función del tiempo de evolución y del estado inmunológico del paciente: un grupo de eventos indeterminados (inicio de la lepra) y otro de tipos dimorfos o interpolares (inmunología dudosa).^{3,7}

En 1997, con la finalidad de facilitar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, la OMS la divide en paucibacilar (incluye las formas clínicas LI, TT y dimorfo-tuberculoide o BT) y multibacilar (formas clínicas LL, dimorfo-lepromatoso o BL y dimorfo-dimorfo o BB). Esta clasificación se conoce como operacional de la OMS, y se basa en el número de lesiones presentes sin importar el tamaño ni los aspectos histológicos de las mismas.^{7,11}

Actualmente se utiliza, además de la clasificación operacional de la OMS, la de Ridley y Jopling (1962). En resumen, estos estudios (*Figura 4*) determinan la existencia de dos grupos polares de la enfermedad de acuerdo a la forma en la que se comporta el aspecto inmunológico: TT y LL, y entre ellos se encuentra un grupo

Tabla 2: Evolución de la clasificación clínica de la lepra.

Época (referencia)	Clasificación	Descripción
Siglo XVI	<ul style="list-style-type: none"> • Lepra negra • Lepra blanca 	Manchas, tubérculos, lesiones en nariz, boca, laringe
Pierre Louis Alphée Cazenave	<ul style="list-style-type: none"> • Fimatoide • Afimatoide 	Anestesias múltiples
Danielssen y Boeck, Noruega	<ul style="list-style-type: none"> • Elefantiasis anestésica o hiperestésica 	Derivado del griego <i>fime</i> que significa tubérculo Sin tubérculos Signos neurológicos como base para la clasificación
Hansen y Looft, Noruega 1881	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberosa • Mácula-anestésica 	Tubérculos Signo de piel sin tubérculos, máculas y signos neurológicos
Neisser 1881	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberosa • Cutánea • Nervorum 	Tubérculos Macular
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> • Lepra cutánea 	Signos neurológicos Descubre el granuloma que lleva su nombre, adiciona este hallazgo histopatológico a la descripción clínica
E Leloir 1929	<ul style="list-style-type: none"> • Sistematizada tegumentaria • Sistematizada nerviosa • Lepra mixta o completa 	Sólo lesiones cutáneas Sólo lesiones neurales
Roger y Muir 1925	<ul style="list-style-type: none"> • A: neuroanestésica • IB negativa • B: bacteriológicamente positiva • BA: bacteriológicamente positiva asociada a lesiones neurales 	Lesiones cutáneas y nerviosas Se tienen en cuenta el índice bacilar y los signos clínicos de la piel y neurales
Conferencia Internacional de Lepra, Manila, Leonard Wood, 1931	<ul style="list-style-type: none"> • Cutánea (C) • Nerviosa (N) • Mixta (CN) 	Lesiones cutáneas, tubérculos, máculas Anestesia localizada
Congreso Internacional de Lepra, El Cairo, 1938	<ul style="list-style-type: none"> • Lepromatosa • Nerviosa 	Lesiones cutáneas y neurales Lesiones cutáneas, tubérculos, máculas Tres variedades: neural tuberculoide, neural simple y neural anestésica
Francisco E Raballo y José Fernández, 1938	<ul style="list-style-type: none"> • Mixta • Lepromatosa y tuberculoide 	Lesiones cutáneas y neurales Primera mención de las formas polares Forma intermedia
Clasificación Sudamericana II Conferencia Panamericana de Lepra, 1946, Río de Janeiro	<ul style="list-style-type: none"> • Incaracterística • Lepromatosa: cinco variedades • Tuberculoide: cuatro variedades • Incaracterística o indiferenciada: tres variedades 	Clasificación Panamericana
V Congreso Internacional de Lepra, La Habana 1948	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo lepromatoso (maligno o grave) (L) • Tipo tuberculoide (benigno o suave) (T) 	«Conjunto de casos todavía no definidos como lepromatosos, grupos Indeterminado o como tuberculoideos, pero que son como un disfraz con el cual se inicia cualquiera de los dos tipos fundamentales de la enfermedad»
VI Congreso Internacional de Lepra, Madrid 1953, Bechelli y Rotberg	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculoide • Lepromatoso • Indeterminado • Dimorfo 	Pacientes con características de lepra tuberculoide en algunas áreas y en otros aspectos clínicos semejantes a la lepra lepromatosa
Congreso Internacional de Lepra, Río de Janeiro 1963	<ul style="list-style-type: none"> • Se perfecciona la descripción de la lepra indeterminada 	«Trátase de una forma por la cual se manifiesta de preferencia la lepra precoz. Puede evolucionar para cualquier otra modalidad de la enfermedad, aunque a veces puede permanecer inalterada o regresar»

Continuación de Tabla 2: Evolución de la clasificación clínica de la lepra.

Época (referencia)	Clasificación	Descripción
*Ridley y Jopling, 1966	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculoide (TT) • <i>Borderline</i> tuberculoide (BT) • <i>Borderline borderline</i> (BB) • <i>Borderline</i> lepromatosa (BL) • Lepromatosa (LL) 	Se basa en el estado de resistencia inmunológica específica del huésped al <i>M. leprae</i> , además de aspectos clínicos e histológicos; el número de BAAR en la dermis se expresa en forma logarítmica por el índice bacteriológico (IB), el cual califica en el rango de 0 a 6
Congreso Internacional de Lepra, Bergen 1973	<ul style="list-style-type: none"> • TT • BT • BB • BL • LL 	Se recomienda usar este sistema de clasificación y anotación para una mejor comunicación y en publicaciones
Clasificación operacional OMS, 1982	<ul style="list-style-type: none"> • Lepra paucibacilar: hasta cinco lesiones cutáneas, no más de un tronco nervioso comprometido y baciloscopia negativa. MB: BB, BL, LL • Lepra multicelular: más de cinco lesiones cutáneas, más de un tronco nervioso comprometido y baciloscopia positiva • IB positivo en cualquier muestra es criterio suficiente para indicar tratamiento para lepra MB 	Inicio de la poliquimioterapia
OMS 1988		Las dosis y los regímenes se asignaron originalmente con base en la clasificación de Ridley-Jopling
		En los sitios donde no se pueda hacer el IB, la OMS considera que un paciente con cinco o menos lesiones debe recibir un tratamiento PB y si tiene más de cinco lesiones, tratamiento MB

Tomada y modificada de: Cardona CNM et al.¹¹ y Rivas AM et al.¹³

intermedio: BT si se encontraba cerca del grupo TT, BB si se localizaba en el centro de este espectro y BL cuando estaba cerca del polo LL. Posteriormente, se añadieron los casos subpolares (spBT y supBL).^{1,2,7}

En consonancia con estas clasificaciones, la lepra en su inicio suele aparecer como una forma indeterminada (LI), y posteriormente suele derivar a otra forma, presentando unas u otras manifestaciones dependiendo principalmente de la respuesta inmunitaria del paciente junto a otras condiciones añadidas como malnutrición, higiene, hacinamiento, etcétera.¹

VÍAS DE TRANSMISIÓN

No se comprende del todo cuáles son los mecanismos de transmisión del bacilo, siendo objeto de controversia la puerta de entrada. En el pasado, hubo varias creencias sobre la etiología de la enfermedad, surgiendo dos corrientes: anticontagio y contagio. Durante la Alta Edad Media y hasta el siglo XIX, la medicina europea presentó la teoría miasmática, donde se incluyen dos causas de la lepra: hereditario y factores ambientales nocivos como dietas deficientes.²¹

Charles Luis Drognat Landre (1844-1917), en su tesis doctoral realizada en Surinam con pacientes leprosos, que fuera publicada en 1867, incluyó el concepto de un componente infeccioso en la etiología de la lepra, postulando que la enfermedad se propaga únicamente por contagio de humano a humano.²¹

Los seres humanos son el principal reservorio de la infección por *M. leprae*, mientras que, en la naturaleza, la infección se ha detectado en animales, incluido el armadillo de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*) así como en varias especies de primates y roedores. Se ha sugerido que esta infección puede ser una zoonosis en regiones en las que los armadillos sirven como reservorio, esto a partir de un estudio realizado en el que se detectó una alta incidencia presente de la misma cepa genotípica de *M. leprae* tanto en armadillos salvajes como en pacientes con la enfermedad en el sur de Estados Unidos. La lepra tiene un poder de contagio bajo, ya que se ha demostrado la presencia de portadores sanos en el rango de 5 a 10% en poblaciones endémicas, lo que significa que la mayoría de las personas afectadas no son infectantes, probablemente porque los bacilos permanecen dentro de células infectadas; sin embargo, los pacientes

multibacilares sin tratamiento, excretan *M. leprae* a través de la mucosa nasal, o por la piel que presenta heridas, nódulos o lepromas ulcerados, esto debido a que los enfermos pueden albergar el bacilo viable hasta por 24 horas, en su nariz o en la capa córnea de su piel, desde donde continuamente lo eliminan, amplificando con ello su dispersión al nuevo huésped.

Por lo tanto, se ha estudiado como la principal vía de contagio la transmisión naso-respiratoria como una posibilidad a través de la exposición a largo plazo del sistema respiratorio a partículas aerotransportadas en gotitas de *flügge* (saliva) y esputo. Se requiere de ciertos factores de riesgo para poder infectar al huésped. Dentro de ellos, se encuentran la susceptibilidad de los individuos sanos, así como la frecuencia de contacto cercano, prolongado y repetido entre individuos sanos e infectados en condiciones de hacinamiento, siendo el riesgo de transmisión mayor dentro del núcleo familiar de cinco a ocho veces que fuera de él. Por otra parte, existen diversos estudios que sugieren que artrópodos vectores hematófagos como mosquitos (*Culex fatigans* y *Aedes aegypti*), pulgas y otros insectos, adquieren los bacilos al picar la piel expuesta de las personas infectadas y los transmiten a personas sanas, esto podría explicar la transmisión del bacilo entre el armadillo y humanos en las regiones agrícolas endémicas de Brasil; y aunque no se ha establecido una relación, tampoco se descarta esta posibilidad. Otra alternativa es la transmisión por fómites, ya que se ha descubierto que la viabilidad del *M. leprae* en armadillos muertos es de hasta 21 días y de 33 días sobre tierra en condiciones óptimas de temperatura y humedad.^{7,9,21,23-25}

Se han reportado casos de LT asociada a tatuajes principalmente en la India, así como la transmisión vertical de

madre a hijo y en menor proporción se ha sugerido que se pueda adquirir por leche materna contaminada, orina y heces. El bacilo también se ha aislado en sangre, bilis y semen, por lo que también es posible encontrarlo en tiroides, riñón, glándulas adrenales, yeyuno, íleon, hígado, bazo, ganglios linfáticos, corazón, ovarios, testículos, vesículas seminales y próstata. En México, aproximadamente 60% de los pacientes son bacilíferos.^{1,7,10,12,13,23}

PATOGENIA

Como se ha mencionado, no se conocen con exactitud los fenómenos que se producen tras la entrada del *M. leprae* en el organismo, mientras que el desarrollo de la enfermedad y su presentación clínica dependerá del estado inmunológico del huésped.^{2,8}

Cerca de 90% de las personas infectadas son capaces de contrarrestar el bacilo mediante su sistema inmunitario en un plazo cercano a un año y no presentar la enfermedad o, eventualmente, pueden desarrollar la lepra después de un periodo de incubación que generalmente varía de dos a 10 años, lo que provoca que el diagnóstico se realice de forma tardía por lo que la eliminación del bacilo no es fácil. Existe una relación entre la manifestación clínica y los perfiles de citocinas dentro de las lesiones cutáneas. Las citocinas de células T colaboradoras (Th1), como son la interleucina 2 (IL-2) y el γ-interferón, juegan un papel importante en la respuesta inmunitaria celular en la lepra paucibacilar, mientras que las citocinas Th2, donde se incluyen a las IL-4, IL-5 e IL-10, aumentan la respuesta de la inmunidad humoral que predomina en la lepra multibacilar.^{8,24,26}

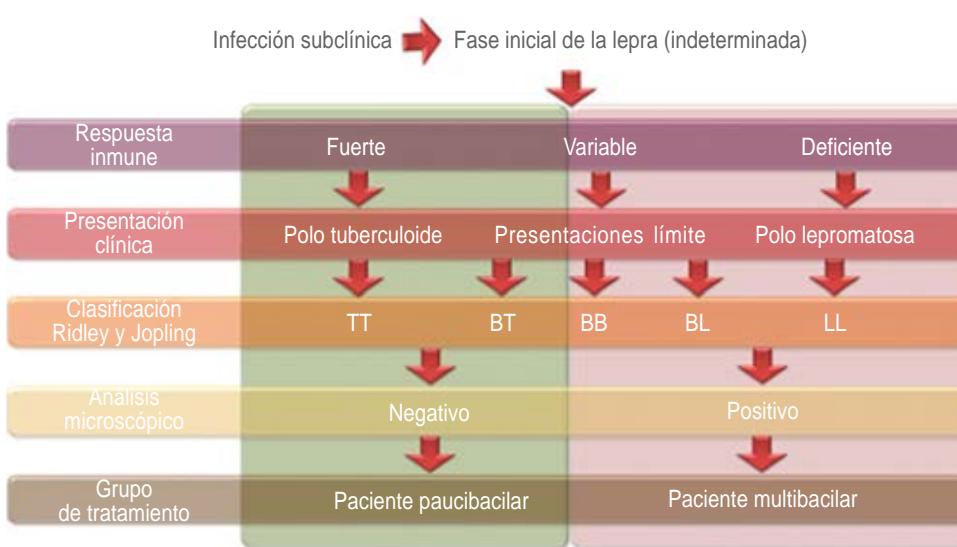


Figura 4:

Clasificación clínica, biológica y terapéutica.
TT = tuberculoide, BT = límite-límite,
BL = límite lepromatosa,
LL = lepromatosa.
Tomado y modificado de:
Reibela F et al.¹⁶

Inicialmente, el bacilo debe ser reconocido por la inmunidad innata para ser fagocitado por los macrófagos del huésped, por medio de los receptores TLR2 y TLR1, los cuales reconocen los lípidos de la pared celular del *M. leprae*. Sin embargo, algunos bacilos escapan a este ataque inicial, parasitando con éxito el fagosoma espumoso (agrandoado por la presencia de lípidos en su interior) de los macrófagos, lo que crea un entorno favorable para su supervivencia.⁸

El leprólogo brasileño Rotberg refiere la existencia de un factor de resistencia al bacilo (factor N de Rotberg), presente en 95% de la población. Actualmente, se habla de susceptibilidad genética asociada al cromosoma 10p13 localizado cerca del gen que codifica los receptores de manosa tipo 1, que funcionan como receptores fagocíticos de los macrófagos. Así mismo, se ha visto relación entre genes clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (como el gen NRAMP) localizados en el cromosoma 6 y el tipo de lepra a desarrollar.^{7,10}

CUADRO CLÍNICO

A partir de 1960, a esta enfermedad se le consideró un modelo inmunológico singular debido a que, como se ha expresado, la intensidad de la respuesta inmunitaria específica mediada por células frente a este bacilo se correlaciona con el tipo clínico e histológico de la lepra que se desarrollará, así como la evolución de la misma.

En general, dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran las siguientes:^{1,10}

1. Cutáneas: desde manchas hipocrómicas o eritematosas asimétricas o simétricas, bien o mal definidas; hasta nódulos o lepromas, máculas, infiltraciones y úlceras.
2. Cavidad oral: las afectaciones son frecuentes en la LL y rara vez en dimorfas y LT. Dentro de las lesiones características se encuentran: atrofia de la espina nasal anterior, engrosamiento de la mucosa de los senos paranasales principalmente en los etmoidal y maxilar, deterioros periodontales con aparición de gingivitis hemorrágicas insensibles al dolor, estragos labiales por presencia de lepromas conglomerados entre sí, heridas en lengua (glositis leprósica), sobre todo en enfermos avanzados donde existen lesiones infiltrativas, nodulares o lepromas, laceraciones en paladar por infiltrados, nódulos y ulceraciones que pueden llegar a la perforación preferentemente del paladar duro, puede existir lesión en los dientes y nervios pulpar, alteraciones gustativas por hipoestesias del paladar y por afectación del nervio glosofaríngeo.²⁷
3. Neurológicas: aparece engrosamiento de nervios periféricos (característica patognomónica de la lepra), palpándose los troncos nerviosos engrosados, duros y

dolorosos. Entre los troncos nerviosos que con mayor frecuencia pueden verse dañados, y cuyos signos y síntomas alertan de una posible alteración neurológica, se encuentran los siguientes: en miembros superiores, en orden cronológico y de frecuencia de afectación están el nervio cubital, el mediano y el radial. En miembros inferiores son dos los troncos nerviosos más afectados, el nervio ciático poplíteo externo y el tibial posterior. En la cara, la afectación por lepra es menos frecuente y cuando se presenta los nervios que más se dañan son el nervio facial y el trigémino.^{1,23}

4. En cuanto a las alteraciones sensitivas, el orden de afectación es de la siguiente manera: la primera afectación es la sensibilidad superficial, posteriormente la térmica, dolorosa y táctil, y finalmente se afecta la sensibilidad profunda. Esta secuela se puede presentar tanto en miembros superiores como inferiores, avanzando desde las zonas distales a las proximales. Postiores a las manifestaciones de las alteraciones de la sensibilidad superficial, se presentan las alteraciones motoras, apareciendo en partes distales, sobre todo en manos, pies y cara. Las alteraciones tróficas van a ser la consecuencia directa de las transformaciones sensitivas y motoras, acompañadas de trastornos circulatorios, así como del sistema nervioso simpático.¹

Lepra precoz/indeterminada/inespecífica/inicial o infantil. Es la fase de comienzo de la enfermedad y que, de acuerdo a la capacidad inmunológica del individuo afectado, si se deja evolucionar libremente, «caminará» dentro del espectro hacia el polo LL o LT, lo cual ocurre en alrededor de 50% de los pacientes. Las manifestaciones dependerán de la respuesta inmunitaria del huésped, las cuales consisten en la presencia de una o más máculas planas, hipocrómicas o eritematosas, mal delimitadas, acompañadas de anestesia, anhidrosis y alopecia. Generalmente se observa en nalgas, tronco, mejillas, cara anterior del cuello o en cualquier otra área de la superficie cutánea, pero excepcionalmente en las palmas, las plantas y el cuero cabelludo. En otras ocasiones, sólo se encuentran en un área con disestesia o anhidrótica, lo que causa un efecto visual en donde la piel enferma se observa, aparentemente, más limpia que la sana y cuyo contraste desaparece al lavar la región. En estos casos, nunca hay compromiso de los troncos nerviosos, las mucosas, los anexos y los órganos internos, así como tampoco son infectantes.^{7,10,13}

Lepra tuberculoide. Corresponde al polo paucibacilar de la enfermedad caracterizada porque la inmunidad celular se encuentra conservada o exacerbada, lo que se evidencia por la capacidad de cura espontánea. En esta

forma, cuando se presenta la primera penetración de bacilos, se produce una reacción de hipersensibilidad, formándose un granuloma. Se define por laceraciones cutáneas y daño nervioso, por lo que las manifestaciones se centran en estos órganos. Las manifestaciones cutáneas incluyen grandes máculas hipocrómicas o eritemato-hipocrómicas, con bordes bien definidos que a veces pueden estar infiltrados o grandes placas engrosadas e infiltradas, con muy pocos estragos (hiposensibilidad o lesiones anestésicas). El daño a los nervios generalmente se observa alrededor de las heridas cutáneas y se asocia con deterioro sensorial y/o motor cuando las manos y los pies se ven afectados. Generalmente la afectación es en cara, tronco, cara anterolateral de las extremidades y glúteos.

La lesión inicial de este tipo de lepra es la aparición de una dermatosis constituida por placas infiltradas, bien delimitadas, de forma variable, con presencia de escama en su superficie y con borde más activo, así como también la existencia de nódulos de consistencia firme, superficie brillante y tamaño variable. Todas estas lesiones son anestésicas con tendencia a la curación espontánea que deja zonas de atrofia con pérdida de los órganos cutáneos normales, como glándulas sudoríparas y folículos pilosos. En la biopsia de piel se observa la manifestación de granulomas con abundantes histiocitos epiteloides, células gigantes multinucleadas y linfocitos T CD4+ secretores de interferón- γ , siendo la ausencia o la poca relevancia de BAAR unos de los hallazgos histológicos más importantes. La afección nerviosa se produce en la fase inicial, y en este complejo cutáneo-nervioso tuberculoide se podrían encontrar uno o más nódulos que se hallan en el trayecto que recorre el nervio afectado. El daño neural es rápido, agresivo, y sin tratamiento puede dejar secuelas –como atrofia muscular– que pueden llegar a ser irreversibles. No existe afectación de las mucosas, anexos y órganos internos. La forma más extrema se manifiesta clínicamente como LT infantil, principalmente en niños menores de cinco años, en los que se observa la presencia de nódulos únicos en mejillas, que al igual que los demás pacientes, involucionarán de manera espontánea. Se ha demostrado que el HLA-DR2 se asocia a este tipo de lepra preferentemente en niños.^{4,7,10,13,16}

Lepra lepromatosa. Corresponde al polo multibacilar de la enfermedad, caracterizado por una «dicotomía inmunitaria»: la inmunidad humoral es normal, pero existe deterioro de la inmunidad celular específica; los bacilos de *M. leprae* son fagocitados inefficientemente por los macrófagos, por lo que se reproducen en el interior de estas células, donde proliferan en los tejidos convirtiéndose en células vacuoladas llenas de bacilos, observándose macrófagos espumosos y pocos linfocitos CD4+ y CD8+, sin formación de granulomas, lo que lleva a un compro-

miso extenso y multisistémico, pudiendo afectar piel, mucosas, nervios, testículos, ganglios linfáticos, bazo e hígado, por lo que desde el punto de vista epidemiológico es el tipo de lepra que supone mayor riesgo de contagio. Presenta una evolución crónica, caracterizada por la infiltración progresiva y difusa de la piel de la frente, nariz y pabellones auriculares, lo que confiere la característica «facies leonina». HLA-MT1 y HLA-DQ1 se asocian más frecuentemente con este tipo de lepra.

Las lesiones en la piel de la LL se pueden manifestar como:

1. *Lepra lepromatosa nodular.* Los deterioros cutáneos iniciales observados se constituyen como una dermatosis integrada por nódulos firmes de diversos tamaños, máculas hipocromáticas de pequeño tamaño de forma aislada o que podrían confluir, pueden ser del color de la piel, tener telangiectasias en su superficie o ser eritematosas localizadas principalmente en la cara, deformándola y constituyendo la llamada «facies leonina». Otras regiones afectadas son la supraciliar e interciliar, mejillas, nariz, pabellones auriculares, tronco, nalgas, dedos de manos y pies, así como en extremidades en todas sus caras. Excepcionalmente podrían aparecer en la piel cabelluda, las palmas, las plantas y el glande. Si no se tratan, forman numerosas pápulas o nódulos de color cobre conocidos como lepromas de 20 a 100 dispuestos de manera bilateral y simétrica. Estas heridas no son anestésicas y se asocian con hipertrofia de los nervios periféricos de manera bilateral, difusa y simétrica; lo que se coliga con diversos grados de deterioro sensorial y/o motor. También podrían observarse nódulos semejantes a fibromas (nódulos histioides) y en áreas descubiertas llegan a observarse manchas hipocrómicas, placas infiltradas de diversos diámetros, eritemato-violáceos y con superficie lisa o cubierta por escamas finas. Cuando estas lesiones involucionan dejan zonas de atrofia, o cicatrices si es que sufren ulceración.^{4,7,13,16}
2. *Lepra lepromatosa difusa (de Lucio y Latapí).* Existe afectación de la piel en donde las lesiones son extensas y simétricas, y cursa en dos fases: en la primera, la piel se vuelve lisa y turgente «fascies succulenta» y en la segunda la piel se torna plegada, escamosa y atrófica, con telangiectasias y quistes de milia (facies atrófica terminal). Las localizaciones más frecuentes son la cara (mejillas, nariz, cejas), pabellones auriculares, muñecas, codos, nalgas y rodillas. Debido a la presencia de infiltrados inflamatorios perifoliculares, las cejas, las pestañas y el vello corporal se cae, mientras que en menor fre-

cuencia se cae el pelo de la cabeza y el vello púbico, mientras que el vello axilar permanece intacto. En estados avanzados, la piel de la cara y frente presentan engrosamiento y arrugamiento (facies leonina), mientras que los lóbulos de los pabellones auriculares aumentan de tamaño y muestran aspecto de péndulo. En cuanto a las mucosas, las más afectadas son la nasal y laríngea, presentándose congestión y constipación, pudiendo llegar a la ulceración o franca epistaxis de la primera; en etapas tardías la nariz toma forma de «catalejo» o «silla de montar» por destrucción del tabique cartilaginoso. En la mucosa laríngea existe infiltración de las cuerdas vocales, aparición de disfonía, laringitis e incluso dificultad respiratoria. En la conjuntiva y córnea se observan la presencia de nódulos palpebrales, conjuntivitis crónica y engrosamiento de los nervios corneales. También se puede presentar iritis, iridociclitis o bien «ojos melancólicos» u «ojos de niño», con la esclerótica azul y observación de la vasculatura. También pueden aparecer adenopatías inguinales y axilares indoloras. Es frecuente la ginecomastia mientras que, en el hombre, la afección con cicatrización del parénquima testicular causa esterilidad debido a orquitis y orquiepididimitis.^{7,10,13}

Casos *interpolares* o *dimorfos* o *limítrofes*. Poseen características inmunológicamente inestables, debido a que la inmunidad es variable con hipersensibilidad a ciertos antígenos y no existe fagocitosis de los bacilos, sino que estos se reproducen en los tejidos. Se manifiestan como una dermatosis que tiende a la simetría y que se caracteriza por abundantes lesiones de distinta morfología o placas infiltradas de formas circulares o anulares, estas últimas con bordes externos difusos e internos bien definidos, eritematosas o nodo-edematosas. Estos quebrantos dejan zonas de piel normal y evolucionan dejando áreas atróficas. Este tipo de lepra se subdivide en tres tipos (*Tabla 3*):

1. *Lepra dimorfa tuberculoide (BT)*: son los casos cercanos al polo tuberculoide, se trata de una enfermedad limitada, con inmunidad capaz de contener la infección, pero no de curarla. Clínicamente se manifiesta con múltiples daños en piel similares a la LT, es decir hipocrómicas o con un tinte eritematoso o pueden existir placas infiltradas de formas irregulares con bordes bien definidos y lesión satélite. Se observa con mayor frecuencia en mujeres.
2. *Lepra dimorfa dimorfa (BB)*: constituye el punto medio de la inmunidad y se caracteriza por ser muy inestable. Clínicamente se manifiesta con múltiples lesiones semejantes a las de los casos BT y LL. En

este tipo de lepra, la alteración de la sensibilidad y el compromiso de los troncos nerviosos son asimétricos y generalmente menos graves que en la LT.

3. *Lepra dimorfa lepromatosa (BL)*: existe una baja inmunidad celular para contener la proliferación del bacilo, pero suficiente para inducir inflamación y destrucción tisular. Los daños que predominan son de aspecto de LL, las cuales son numerosas, simétricas, difusas y eritematosas. Estos pacientes pueden presentar lesiones en «queso suizo». El daño nervioso es lento y simétrico, pero con el tiempo puede ser muy grave y producir parálisis que puede llegar a comprometer las cuatro extremidades.^{7,10,13}

COMPLICACIONES

Aunque rara vez son mortales, las complicaciones secundarias a la neuropatía pueden ser deformantes e incapacitantes.²⁸

A continuación, se mencionan las principales:

Reacciones agudas:

Durante la historia natural de la lepra, quienes la padecen podrían presentar respuestas inmunológicas, siendo éstas una importante causa de morbilidad, ya que tienen gran impacto en el curso de la enfermedad y se asocian a discapacidad. Las leprorreacciones son cuadros agudos que interrumpen la evolución crónica de la lepra, y que son debidas a los cambios en el estado inmunológico del paciente en respuesta a *M. leprae*, que pueden ocurrir antes, durante o incluso después de la finalización de la terapia con múltiples fármacos, lo que las constituye como la principal causa de lesión nerviosa y discapacidad. Se distinguen tres tipos de reacciones lepráticas:

1. *Tipo I, reacción de Jopling tipo I o reversa (T1LR)*: Se presenta en casos interpolares o subpolares (T subpolares y BT) y en 30% de los pacientes con lepra dimorfa. Consiste en una respuesta de hipersensibilidad tipo IV mediada por un aumento transitorio de la inmunidad celular, en réplica a los determinantes antigenicos del *M. leprae*, la cual, aunque destruye al bacilo, también lesionan los tejidos. Se manifiesta con exacerbación de los estragos cutáneos existentes y aparición de nuevas lesiones nodulares, nodo-edematosas e infiltradas, a veces con ulceraciones o necrosis, que al evolucionar dejan cicatrices y áreas atróficas, acompañadas de malestar general, astenia, fiebre, anorexia, edema distal y neuritis grave debido a afectación neurológica importante. En 95% de los casos de T1LR, tales manifestaciones se diagnostican

de manera simultánea con lepra o durante los dos primeros años de tratamiento multidroga.^{7,13,23,29}

- Tipo II, reacción de Jopling tipo II o eritema nudoso leproso.** Es la manifestación más común, la cual se trata de una respuesta de hipersensibilidad tipo III resultado de la exacerbación de la inmunidad humoral que lleva al depósito de complejos inmunes así como de sobreproducción de FNT-α (factor de necrosis tumoral α) por lo que se evidencia como un estado que se caracteriza por ser un desorden multisistémico, que no sólo afecta la piel, sino que podría llegar a comprometer hueso, articulaciones, ojos, nervios, hígado, testículos, riñones y el sistema hematológico; es acompañada frecuentemente de síntomas sistémicos como gran afectación del estado general, fiebre, astenia, adinamia, cefalalgia, artralgias, mialgias, anorexia y pérdida ponderal. Afecta en 50 a 60% de las formas muy bacilíferas (LL) y en 5 a 10% de los aquejados con lepra tipo *borderline* (BL), algunos lo padecen una vez y otros pueden tener episodios repetitivos. En la piel, se observa con más frecuencia la presencia del mal llamado eritema nudoso leproso (lesiones inflamatorias, agudas o subagudas, profundas, eritematosas, calientes y dolorosas) que afecta cara, tronco y extremidades. Cuando estos daños desaparecen, dejan áreas descamativas o con hipodermis. También podría aparecer el eritema multiforme (polimorfo) caracterizado por la aparición de manchas eritematosas, pápulas o ampollas que producen lesiones diana (ampolla central y bordes inflamados muy bien definidos); ubicadas principalmente en el tronco y extremidades, con evolución en una o dos semanas,

las cuales desaparecen sin dejar marcas ni cicatrices, aunque excepcionalmente también se llega a manifestar por daños tipo eritema necrotizante (muy inflamatorias y ulcerativas). Al igual que la anterior, podría ocurrir daño neural agudo y presentarse iridociclitis y orquiepididimitis junto a diferentes manifestaciones viscerales. Puede ser desencadenada por infecciones, vacunaciones, pruebas de tuberculina, embarazo o periodos agudos de estrés.^{7,13,23,29,30}

- Eritema necrosante o fenómeno de Lucio.** Inicialmente fue descrito en 1952 por Lucio y Alvarado en México y, posteriormente, en el año 1948, fue nombrado por Latapí y Zamora. Esta anomalía se observa exclusivamente en pacientes de Centroamérica y México que padecen la forma lepromatosa difusa, en particular si no están tratados. Representa una vasculitis necrotizante de la piel de los afectados con LL no nodular. Se caracteriza por la presencia de brotes recurrentes de manchas de aspecto irregular y variables, color rojo vino, que se oscurecen hasta adoptar el tono negruzco, después se convierten en ampollas o escaras que dejan ulceración de bordes netos, las cuales se sitúan particularmente en miembros inferiores, pudiendo generalizarse con evolución tórpida.^{10,13,30-32} Otras complicaciones que pueden presentarse:

Extremidades: hipoestesia la cual afecta la sensibilidad al tacto, dolor y calor de cualquier nervio periférico, afectando más al cubital, que se manifiesta por retracción (en garra) de los dedos cuarto y quinto con atrofia de los músculos interóseos. Puede presentarse pérdida de la punta de los dedos, como consecuencia de la insensibilidad, los

Tabla 3: Diferencias clínicas e inmunológicas entre las distintas formas clínicas de lepra.⁴

Característica	LT	BT	B	BL	LL
Rinitis	No	No	No	Ocasional	Sí
Destrucción maxilar	No	No	No	No	Sí
Afectación ocular	No	No	No	Rara	Sí
Afectación testicular	No	No	No	Rara	Frecuente
Lesiones cutáneas	Aisladas	Múltiples, satélites	Numerosas, bilaterales	Numerosas, bilaterales, homogéneas	Numerosas y notables (facies leonina)
Anestesia	Notable	Notable	Menos que en LT	Mucho menos que en LT	Mínima
Reacción a lepromina	Notable	Leve	Variable	Negativa	Negativa
Inflamación granulomatosa	Notable	Moderada	Algunas características	No	No
Bacilos en las lesiones	Raros	Pocos	Moderado	Abundantes	Plagado

LT = lepra tuberculoide, BT= *borderline* hacia tuberculoide, B = *borderline*, BL = *borderline* hacia lepromatosa, LL = lepra lepromatosa.

Tabla 4: Interpretación de la reacción de Fernández/Mitsuda.²⁴

Sin induración	Negativo
1-2 mm	Dudosa ±
3-5 mm	Positivo +
> 5 mm	Positivo ++
> 5 mm con úlcera	Positivo +++

traumatismos, las infecciones secundarias, y en los pacientes lepromatosos, de un proceso osteolítico secundario.³⁰

Nariz: la invasión de bacilos a la mucosa nasal ocasiona su congestión, epistaxis e hipersecreción mucosa fétida, lo que favorece en 50% de los casos la presencia de infecciones sobreagregadas.^{25,30}

Ojos: es capaz de comprometer los pares craneales V y VII, manifestada por lagotalmia e insensibilidad corneal con la consecuente formación de úlceras y opacidades corneales. Por otra parte, puede existir la concurrencia de uveítis con el consiguiente desarrollo de cataratas y glaucoma por invasión de la cámara anterior.³⁰

Testículos: Los varones que padecen LL suelen tener trastornos en la función testicular, acompañados de elevación de las hormonas luteinizante y foliculoestimulante, disminución de la testosterona.³⁰

Psiquiátricas, discapacidad y estigma: Entre las enfermedades transmisibles, la lepra es la causa más frecuente de discapacidad física permanente debido a la mutilación de la mano por la pérdida de dedos; también es frecuente la ceguera. Este padecimiento, junto con sus deformidades asociadas, es responsable de la estigmatización social y discriminación tanto de estos pacientes como de sus familias, lo que provoca distintos tipos de depresión que van desde las subclínicas (depresiones reactivas) hasta situaciones de depresión mayor en estos enfermos.^{1,8,10}

DIAGNÓSTICO

Contar con médicos bien capacitados, capaces de identificar signos y síntomas en los pacientes, es crucial para un dictamen oportuno de esta enfermedad, ya que cuando se hace de manera tardía conduce a transmisión continua del bacilo, así como de mayor riesgo de discapacidad.^{8,33}

En la práctica sanitaria, en el primer nivel de atención de salud, el diagnóstico del padecimiento se basa en tres puntos esenciales:

1. Examen clínico basado en la valoración de las lesiones de la piel buscando signos cardinales como es la presencia

de una mancha hipocrómica o eritematosa e hipotéctica, ya que entre 80 y 90% de los casos, la «lepra indeterminada» comienza con esta manifestación.^{2,8,33}

2. Demostrar la hipertrofia (engrosamiento) y alteración funcional de los troncos nerviosos periféricos, lo que se constituye como un factor histológico característico de la lepra, que puede diferenciarla de otros trastornos granulomatosos.^{2,8,33}
3. Demostrar la existencia de *M. leprae* en las baciloskopias practicadas en cortes de piel o en material de biopsias para estudio histopatológico en deterioros de la mucosa de la nariz, lóbulo de la oreja y cutáneas.^{2,8,33}

Prueba cutánea o intradermorreacción con lepromina. La lepromina es un extracto crudo semiestandarizado de bacilos procedentes de nódulos lepromatosos, que se utiliza en una prueba cutánea para demostrar la respuesta inmune celular. Para esto, se inoculan 0.1 mL de lepromina intradérmicamente en la superficie flexora del antebrazo. El resultado se interpreta de dos maneras: una forma temprana (reacción de Fernández) en la cual se examina el sitio después de 24 o 48 horas, y otra tardía (reacción de Mitsuda) en la que la lectura se realiza a los 21 días. En la *Tabla 4*, se plasma la interpretación de la prueba de acuerdo a la medida del diámetro de la induración.

Una reacción de Fernández positiva indica la presencia de hipersensibilidad retardada a los antígenos de *M. leprae* y sugiere infección previa. La reacción positiva de Mitsuda puede indicar que la persona ha sido expuesta a los antígenos de *M. leprae* o que ha sido capaz de montar una respuesta específica mediada por células contra el bacilo y, por lo tanto, dicho resultado tiene valor pronóstico. Si bien es positiva en casos de lepra TT y BT, la prueba no se debe usar para el diagnóstico específico de la lepra en virtud de que existe respuesta cruzada con antígenos de otras micobacterias como *M. tuberculosis* y *M. bovis* (BCG).^{2,34}

Examen directo de micobacterias (baciloscopía). Presenta una especificidad de 100% y una sensibilidad de 50%. La baciloscopía se obtiene de la mucosa nasal, lóbulo de la oreja y/o lesiones en la piel. Para obtener muestras de la dermis, se hace una pequeña incisión de la parte afectada con una hoja de bisturí esterilizada, se extiende el plasma obtenido sobre una lámina portaobjetos y se deja secar (no son útiles las muestras de dermis con sangre). Posteriormente se fija éste y se colorea con el método de Ziehl-Neelsen para detectar BAAR. Finalmente se observa al microscopio (600-800X). La densidad de los bacilos se registra utilizando la escala logarítmica de Ridley o índice bacteriológico, reportado en cruces de 1 a 6 + (dependiendo de si son abundantes o escasas) desde 1 a 10 bacilos/100 campos, hasta más de 1,000 bacilos/campo.^{2,34}

La existencia de BAAR en el frotis de la piel sugiere la presencia de la enfermedad, sin embargo, en la forma tuberculoide o paucibacilares es muy difícil demostrar su existencia. Otra posibilidad es mediante la biopsia cutánea, la cual permite la identificación de los bacilos, así como la afección histológica de los nervios periféricos.^{8,10}

Detección de antígenos. Se trata de una prueba serológica específica, basada en la determinación de anticuerpos IgM circulantes en la sangre de pacientes multibacilares contra el glucolípido fenólico I (GLP-I) de la pared celular del bacilo. A pesar de que su especificidad es relativamente baja, presenta una sensibilidad de 85% para la variante LL y de 30% para la forma LT. En la actualidad, la infección subclínica se puede demostrar mediante el análisis molecular basado en la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), como las técnicas más utilizadas para detectar el ADN del bacilo en moco nasal.^{2,8,10,23,24,34,35}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los países no endémicos, no suele considerarse a la lepra como dictamen diferencial de lesiones cutáneas; sin embargo, debe considerarse en caso de neuropatía periférica o daños cutáneos persistentes si los afectados proceden de países en donde este mal es endémico.⁸

Cada una de las manifestaciones clínicas principales de la lepra tiene un diagnóstico diferencial distinto, así, las lesiones tuberculoideas se asocian con el eczema, la psoriasis, pitiriasis versicolor o con infecciones por dermatofitos. Las lesiones hipopigmentadas podrían confundirse con vitíligo, sarcoidosis, el granuloma de las piscinas (*Mycobacterium marinum*), granuloma anular, granuloma multiforme, granulomatosis de Wegener, sífilis terciaria, leishmaniasis cutánea, *kala azar*, enfermedad de Lyme, infecciones micóticas profundas, oncocercosis, lupus profundo o linfomas cutáneos. La reacción leprosa simula lupus eritematoso, artritis reumatoide, exantemas virales, urticaria, erupciones farmacológicas y otras respuestas vasculares como el eritema multiforme.³⁰

TRATAMIENTO (Tabla 5)

El tratamiento oportuno y eficaz es requerido, y aunque existe poca evidencia en cuanto a éste, se ha visto que es capaz de ayudar a mejorar los síntomas y prevenir la discapacidad.²⁹

La historia durante los últimos 70 años de la terapéutica de esta infección ha pasado por varias fases, por lo que se puede dividir en tres períodos. El primer periodo, el cual abarca desde los primeros casos de lepra hasta que aparecieron en 1941 las primeras sulfonas. El segundo periodo inicia con la utilización de la monoterapia, pero aisladamente se experimenta con otros remedios. El último periodo surge en 1982 con la aparición de la poliquimioterapia. Para 1987, se habla de fármacos de segunda elección como son: quinolonas, minociclina y claritromicina, los cuales se emplean en caso de intolerancia, contraindicaciones o resistencias a los medicamentos mencionados anteriormente.^{1,28,35}

El fármaco clave en esta enfermedad es la dapsona, la cual es una antagonista del ácido fólico. Sus efectos secundarios son raros y consisten en la aparición de hemólisis, agranulocitosis (de 0.2 al 0.4% de los pacientes), hepatitis y dermatitis exfoliativa. Otros agentes quimioterapéuticos eficaces incluyen: rifampicina, clofazimina, etionamida, protionamida, ofloxacina, minociclina, levofloxacina, esparfloxacina, moxifloxacina y claritromicina.^{8,10}

En la actualidad, existe una potencial amenaza en los esfuerzos para el control exitoso de la lepra y que tiene que ver, como ocurre con la mayoría de las terapias antimicrobianas, con la presencia de cepas resistentes a los medicamentos. La resistencia a la dapsona está asociada con mutaciones sin sentido en el gen *folP1*, mientras que la resistencia a la rifampicina es inducida por una mutación en el gen *rpoB*.⁸

CONCLUSIÓN

La lepra es una de las enfermedades infecciosas más antiguas citadas en la historia de la humanidad y de la

Tabla 5: Tratamiento recomendado por la OMS.^{1,30}

Tipo de presentación	Supervisión mensual (mg)	Tratamiento diario (mg)	Duración
Paucibacilar	Rifampicina 600	Dapsona 100	Seis meses
Multibacilar	Rifampicina 600 Clofazimina 300	Clofazimina 50 Dapsona 100	12 meses
Paucibacilar con lesión única	Rifampicina 600 Ofloxacino 400 Minociclina 100		Dosis única

medicina, siendo de las más temidas en la época preinfectiosa. En la actualidad, la lepra tiene tratamiento y cura, sin embargo, todavía hoy sigue siendo un padecimiento que afecta gravemente al cuerpo del paciente debido al diagnóstico tardío y las dificultades de acceso a la atención integral, desde la prevención hasta la rehabilitación, por lo que existe un gran número de individuos con secuelas y, debido a la falta de esclarecimiento a la población, provocan enfermedad a la mente de la comunidad, lo que hace que esta infección sea la que más estigmatización social origina, lo que se traduce en discriminación social. Si bien se trata de un mal prevalente en países tropicales y subtropicales de América, Asia y África, no es de los más graves ni de los más frecuentes pero, debido a las grandes corrientes inmigratorias de los últimos años, se justifica tenerla en consideración.^{4,18,36}

REFERENCIAS

1. Guillén RG, Samaniego RMJ, Fuster DCA. Estudio descriptivo de la lepra en residentes del sanatorio de Fontilles. *Enferm Dermatol.* 2016; 10 (27): 25-35.
2. Eichelmann K, González GSE, Salas AJC, Ocampo CJ. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104 (7): 554-563.
3. Torres GE, Vargas MF, Atoche DCE, Arrazola J, Carlos B, Arenas R. Lepra en México. Una breve reseña histórica. *Dermatología Rev Mex.* 2011; 55 (5): 290-295.
4. Chimenos KE, Pascual CM, Piñol DC, Viñals IH, Rodríguez CME, López LJ. Lepra lepromatosa: revisión y caso clínico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11: E474-E479.
5. Aranzazu N. Enfermedad de Hansen etiología, clínica y clasificación. *Dermatología Venezolana* 1994; 32 (4): 145-151.
6. Arrieta R, Garcés MT, Ordóñez N, Fadul S, Pinto R, Rodríguez G. Lepra familiar. *Biarnédica* 2001; 21: 248-255.
7. Arenas GR, Torres GE, Vargas MF, Atoche DC, Arrazola J. Lepra. Clasificación y cuadro clínico. *Dermatol Rev Mex.* 2012; 56 (1): 47-54.
8. Suzuki K, Akama T, Kawashima A, Yoshihara A, Yotsu RR, Ishii N. Current status of leprosy: Epidemiology, basic science and clinical perspectives. *J Dermatol.* 2012; 39: 121-129.
9. Chavarro PB, Yesid SC, Inírida GM. *Mycobacterium leprae's* evolution and environmental adaptation. *Acta Trop.* 2019; 197: 105041. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105041>.
10. Fleta ZJ. Lepra: aspectos clínicos y tratamiento. *Medicina Integral.* 2001; 38 (7): 309-314.
11. Cardona CNM, Bedoya BG. Lepra: enfermedad milenaria y actual. *Iatreia.* 2011; 24 (1): 51-64.
12. De Zubiría CR, Rodríguez RG. Historia de la lepra. Ayer, hoy y mañana. *Medicina.* 2003; 25 (1): 33-46.
13. Rivas AM, Gómez LM. Lepra. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008; 16 (3): 196-207.
14. Hossein Azizi M., Bahadori M. A history of Leprosy in Iran during the 19th and 20th Centuries. *Archives of Iranian Medicine.* 2011; 14 (6): 425-430.
15. Zuño BA. Revisión histórica del control de la lepra en el Perú. *Rev Med Exp.* 2001; 18 (1-2): 40-44.
16. Reibela F, Cambaud E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Médecine et maladies infectieuses.* 2015; 45: 383-393.
17. Goncalves CR, Franca K, Castillo D, AlHarbi M, Lotti T, Fioranelli M, et al. A synopsis of the history of Hansen's disease. *Wien Med Wochenschr.* 2017; 167 (Suppl 1): S27-S30.
18. Tatipally S, Srikantham A, Kasetty S. Polymerase chain reaction (PCR) as a potential point of care laboratory test for leprosy diagnosis. A systematic review. Available in: <http://dx.doi.org/10.3390/tropicalmed3040107>.
19. Urbina TJ, García SM, Letón PM, Ruiz PR. Epidemiología de la lepra a través del estudio de la frecuentación en el Hospital Especializado de Trillo durante el periodo 1943-1995. *Rev Esp Salud Pública.* 1997; 71: 363-477.
20. Burstein Z. La lepra, enfermedad paradigmática, ¿podrá ser eliminada en un futuro cercano? *Folia Dermatológica Peruana.* 2002; 13 (2): 51-56.
21. Grzybowski A, Sak J, Suchodolska E, Virmond M. Lepra: various etiologies from miasma to bacteriology and genetics. *Clinics in Dermatology.* 2015; 33: 3-7.
22. Aldama A, Guglielmone C, Rivelli V, Mendoza G. Lepra multibacilar en niños. *Pediatr. (Asunción).* 2011; 38 (3): 213-216.
23. Gómez JR, Moll F. Lepra: enfermedad olvidada. Situación actual y trabajo sobre el terreno. *Enf Emerg.* 2005; 7 (2): 110-119.
24. Fuentes J, Jiménez J, Urueta G, Fadul S, Meléndez E, Guerrero M, et al. Lepra en la isla colombiana de Providencia. *Biomédica.* 2020; 40 (Supl. 1): 26-31.
25. Muñoz MC, Leggio LK, Navas AM. Lepra lepromatosa con reacción tipo II: reporte de caso. *CIMEL.* 2017; 22 (1): 54-57.
26. Carabajal PP, Arenas R. Datos epidemiológicos en 31 pacientes con lepra. Estudio retrospectivo en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González". *Dermatología Rev Mex.* 2005; 49: 153-156.
27. Núñez Martí J. M., Marrero Calvo M. D., Salud dental en pacientes con lepra. *Fontilles, Rev Leprol.* 2018; 31 (4): 259-269.
28. Concha RM, Cossio TML, Salazar SI, Fich SF, Pérez CC, González BS. Enfermedad de Hansen: Revisión a propósito de un caso. *Rev Chil Infect.* 2008; 25 (1): 64-69.
29. Pandhi D, Chhabra N. New insights in the pathogenesis of type 1 and type 2 lepra reaction. *Indian J Dermatol Nenereol Leprol.* 2013; 79: 739-749.
30. Fragozo MLC, Villalobos CCA. Enfermedad de Hansen (Lepra): eritema nodoso leproso. Presentación de caso. *Biociencias.* 2017; 12 (1): 101-108.
31. Chaves W, Castro C, Garzón KC, Fontalvo MT, Viracacha GC, Ruano CA, Suárez JA. Eritema nudoso secundario a reacción tipo 2 como manifestación de lepra lepromatosa. Un reporte de caso. *Repert Med Cir.* 2016; 25 (4): 241-246.
32. Abhijeet Kumar Jha, Zeeshan M, Pankaj Tiwar, Anupama Singh, Prasoon Kumar R., Chaudhary R. KP. Dermoscopy of type 1 lepra reaction in skin of color. *Dermatol Pract Concept.* 2020; 10 (3): e2020083.
33. Barbosa MS, Andrade de Sousa IB, Simionatto S, Borsuk S, Beutinger MS. Recombinant polypeptide of *Mycobacterium leprae* as a potential tool for serological detection of leprosy. *AMB Expr.* 2019; 9: 201-210.
34. López AFJ. Diagnóstico y tratamiento de la lepra. *Salud Pública de México.* 1998; 40 (1): 1-10.
35. Noordeen SK. History of chemotherapy of leprosy. *Clin Dermatol.* 2016; 34 (1): 32-36.
36. Da Silva SK, Magali FC, Ribeiro SF, Fagundes CGM, Maia MF, Matumoto S. Significado de la lepra para personas que experimentaron el tratamiento en el periodo sulfónico y de poliquimioterapia1. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2015; 23 (4): 620-627.