

Lepra: enfermedad milenaria y actual

Nora María Cardona-Castro¹, Gabriel Bedoya-Berrio²

RESUMEN

El desconocimiento de la lepra es común en la población general al igual que entre los médicos y el personal de la salud. Se cree que esta enfermedad ya no existe; tal vez su imagen bíblica y milenaria refuerce la idea de su eliminación. Sin embargo, la lepra continúa siendo un problema de salud pública en varios países; entre los más afectados están India y Brasil. Después del inicio de la poliquimioterapia (PQT) en la novena década del siglo XX la prevalencia de la lepra disminuyó considerablemente pero no ocurrió lo mismo con la incidencia, lo que se atribuye al poco impacto de dicho tratamiento sobre el control de la transmisión y a la existencia de un reservorio aún no identificado con exactitud. Los convivientes de los leproso tienen alto riesgo de sufrir la enfermedad en cualquier momento de la vida, pero hasta ahora no se ha podido determinar cuáles convivientes infectados desarrollarán la enfermedad. En Colombia se informan de 400 a 550 casos de lepra cada año, lo cual sugiere que la transmisión del *Mycobacterium leprae* continúa a pesar de que el país está considerado en la fase de poseliminación. Este artículo presenta una revisión histórica de la lepra desde los primeros informes disponibles hasta los avances moleculares más recientes. Incluye cómo ha evolucionado la comprensión de la enfermedad, su caracterización clínica, las medidas de control y saneamiento, el tratamiento y la epidemiología.

PALABRAS CLAVE

Lepra; Lepra/Historia; Lepra Multibacilar; Lepra Paucibacilar; Mycobacterium leprae

SUMMARY

Leprosy: an ancient and present-day disease

Ignorance about leprosy is common both in the general population and among physicians and health personnel. It is believed that this disease no longer exists. Perhaps its image as a biblical and ancient scourge reinforces the idea of its elimination. However, leprosy continues to be a public health problem in several countries; among the most affected are India and Brazil. After multidrug therapy

¹ Médica especialista en Medicina de Laboratorio, Maestría en Enfermedades Infecciosas. Investigadora de enfermedades tropicales desde 1991 en el Instituto Colombiano de Medicina Tropical - Universidad CES, Medellín, Colombia.

² Biólogo, MSc. Profesor titular, Instituto de Biología. Jefe del Grupo GENMOL, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Correspondencia: Nora María Cardona; ncardona@ces.edu.co

Recibido: julio 07 de 2010

Aceptado: septiembre 8 de 2010

(MDT) started during the ninth decade of the XX century prevalence of leprosy dramatically decreased. Incidence, however, did not follow the same trend, probably because of the low impact of MDT on transmission, and the existence of an as yet unidentified reservoir. Familial contacts of leprosy patients are at high risk of suffering the disease at any moment in their lives. So far it has not been possible to determine which ones of the infected contacts will develop the disease. Between 400 and 550 cases of leprosy are reported every year in Colombia. This fact suggests that transmission of *Mycobacterium leprae* still occurs despite the country being classified as in the postelimination phase. This article presents a historical review on leprosy from the earliest available reports to the more recent advances in the molecular understanding of the disease and its agent. It includes how the comprehension about it has evolved, its clinical characterization, public health control measures, therapy and epidemiology.

KEY WORDS

Leprosy; Leprosy/history; Leprosy. Multibacillary; Leprosy. Paucibacillary; Mycobacterium leprae

INTRODUCCIÓN

«La Lepra es una enfermedad muy enigmática».¹

La lepra es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica producida por *Mycobacterium leprae* que afecta la piel y el sistema nervioso periférico.² No es solo una enfermedad, sino también sinónimo de desfiguración y exclusión de la sociedad lo cual supone una inmersión en la pobreza; la imagen de esta enfermedad se ha mantenido a través del tiempo; aún hoy se la asocia con mutilaciones, deformidad física y segregación.³

HISTORIA

Los registros más antiguos sobre la lepra están consignados en los llamados *Papiros de Berlín 6619*, que datan de la época de Ramsés II (2160-1700 a. C.) del Imperio Medio Egipcio y fueron descubiertos a principios del siglo XIX en la necrópolis de Menfis, Saqqara.⁴

En el Antiguo Testamento de la Biblia, el libro de Job (2, 7:8) relata cómo el mismo Job contrajo la enfermedad:

«¡Salió Satán de la presencia de Yahvé e hirió a Job con una ulceración maligna desde la planta de los pies hasta la coronilla de la cabeza, rascábase con un tejón y estaba sentado sobre ceniza!»; también en el Libro de los Números (13,1) aparece la descripción de la lepra: «Cuando tenga uno en su carne alguna mancha escamosa, o un conjunto de ellas, o una mancha blanca, brillante y se presente así en la piel de la carne la plaga de la lepra, será llevado a Aarón. El sacerdote examinará la plaga y si viere que los pelos se han vuelto blancos y que la parte afectada está más hundida que el resto de la piel, es plaga de lepra». El nombre que los hebreos le dieron a esta enfermedad era *Tsarath* o *Zaarath*, sin embargo, se sabe que esta palabra se usaba no solo para denominar lo que ahora conocemos como lepra, sino que incluye muchas enfermedades de la piel.¹ En el libro Indio *Susrutha Samhita* (600 a. C.) se designa con el nombre de *Kushtha* una forma de lepra identificable con la forma lepromatosa, y con el nombre de *Ratvakta* otra forma que correspondería a las formas neurales.⁵

La lepra se diseminó en el mundo antiguo con las migraciones y las guerras; a la ruta de conquista de Alejandro Magno (Pella 356 a. C. - Babilonia 323 a. C.) desde Macedonia hasta la India y luego de regreso pasando por Egipto y por el Oriente Próximo, se le atribuye la diseminación de la lepra en estas regiones.⁴

Hipócrates (430-360 a. C.), el *Padre de la Medicina* modificó la nosología de muchas enfermedades basándose en la observación clínica. Su escrito sobre la lepra permitió diferenciarla de otras enfermedades cutáneas: «En la primavera son frecuentes la lepra, el vitiligo, las erupciones con ulceraciones». En la época de Hipócrates se la denominaba también leontiasis o lepra leonina.¹ La palabra *lepra* fue usada por los médicos griegos y más tarde por los romanos, para denominar dos enfermedades cutáneas, la mayoría de tipo escamoso y consideradas diferentes: la elefantiasis de los griegos y la elefantiasis de los árabes;^{1, 4} es posible que esta diferenciación se deba al espectro clínico, a la raza y color de piel de los griegos y egipcios que provoca diferencias clínicas de las lesiones, o a otro tipo de enfermedad cutánea que consideraban lepra.⁴ Lucrecio (siglo I a. C.) escribió *De rerum natura* (De la naturaleza), en el cual incluyó alusiones a temas médicos. Refiriéndose a la lepra dijo: «Es una enfermedad la elefancia que nace hacia las márgenes del Nilo, no en otra parte, en medio del Egipto».¹

Cristo es protagonista de importantes alusiones a la lepra referidas en el Nuevo Testamento, como la parábola donde cura a diez leprosos (Lucas 17:11-19) o la curación del pobre Lázaro (Lucas 16:19-31). La curación de la lepra que Jesús hizo en estos pacientes ha sido interpretada como una curación física o como una curación simbólica debido a que se suponía que las almas de estos leprosos eran pecadoras y Jesús las purificó.^{4,6} La medicina después de Cristo genera documentos que se refieren a la lepra y la describen de múltiples formas. El médico griego Areteo de Capadocia (siglo II d. C.) contemporáneo de Galeno y sucesor de Hipócrates, le cambió el nombre a la lepra por el de elefantiasis; además agregó un elemento clínico muy importante que denominó *tubérculos*, los cuales define como elementos cutáneos levantados que aparecían en esta enfermedad; dichas lesiones aún conservan este nombre.⁷

Entre otros nombres que ha recibido la lepra de acuerdo con las épocas y regiones están: leontiasis, lepra leonina, lepra de la Edad Media, lacería, mal rojo de Cayena, enfermedad de Crimea, mal de San Lázaro, lepra tuberculosa de Alibert, lepra negra y lepra blanca.¹ Las palabras lazareto y lazareto se derivan de San Lázaro el patrón de los leprosos, mendigo de la parábola del rico Epulón, no el hermano de María y Marta, el resucitado de Betania (Juan 11:1,2).¹ Otra palabra para significar leproso es *Gafos* (Lucas 16:19-31): "¡Gafos que rogáis por vuestra curación, no os equivoquéis. Vuestro santo es el pobre Lázaro a quien el rico Epulón dejaba a su puerta sin limosna y cuyas úlceras lamían los perros!"¹

El estigma y segregación que ha traído la lepra se conocen desde los primeros reportes de la enfermedad. El aislamiento voluntario o exigido es un fenómeno que ha persistido hasta nuestros días apoyado en leyes, decretos y medidas de salubridad.³ La ley lombarda del siglo VI, dada por el Rey Rotarico, Pepino El Breve y Carlomagno decía que los leprosos eran muertos-vivos, perdían todos sus bienes obligándolos a acogerse a la caridad pública; civilmente se consideraban muertos, no podían heredar, testar, comprar o vender y tampoco servir de testigos, por la posibilidad de contagiar a los sanos.¹ En el año 583 la asamblea de obispos reunidos en el Concilio de Lyon creó las leproserías: los enfermos eran aislados del resto de la sociedad y fuera de los muros de la ciudad y de los conventos. Se creía que la causa del mal era la comida o el aire dañado y por esta causa, en el Concilio de Orleans, la Iglesia decidió ocuparse de la alimentación y vestido

de los leprosos para ayudar a curar el mal.¹ Gregorio de Tours (560 d. C.) fundó la orden de San Lázaro para llevar pacientes a estos *leprosarios*. En esta época se consideraban contagiosas ocho enfermedades: peste bubónica, tuberculosis, epilepsia, sarna, erisipela, ántrax, tracoma y lepra. A los enfermos se les prohibía entrar a las ciudades y dedicarse a vender alimentos o bebidas.⁸

Del siglo XI al XV tuvieron lugar las Cruzadas; la idea de que los países cristianos se unieran para luchar contra el Islam se debió al Papa Gregorio VII (1073-1085) y la puso en práctica el Papa Urbano II (1088-1099). Cuando los cruzados enfermaron de lepra, dicho mal dejó de ser castigo divino o pecado para convertirse en una enfermedad santa. Sin embargo, se sabe que el diagnóstico de lepra incluía el de la sífilis, pues no hay referencia cierta de esta enfermedad hasta el siglo XV, lo cual sugiere que los cruzados con diagnóstico de lepra podrían sufrir sífilis.⁹

El confinamiento de los leprosos y la pérdida de sus derechos civiles se aceptaban como consecuencia del castigo divino, pero esto no fue siempre así. En 1321 el rey de Francia, Felipe V llamado el *Largo* reprimió un complot que organizaron los leprosos para conseguir el retorno a una vida normal. Estaban resueltos, según se dijo, a envenenar las fuentes de agua de las poblaciones; a esta manifestación de inconformidad se la denominó *Sublevación de los leprosos*. El Rey ordenó capturarlos y los que confesaron (alrededor de 600) fueron quemados vivos; al resto se lo encerró aún más estrictamente y muchos fueron asesinados.⁴

El canónigo y médico de los Papas de Avignon Guy de Chauliac (1300-1367, Francia) hizo apuntes de la lepra: «Tienen las cejas y los párpados hinchados, presentan caída de cejas y pestañas, que son reemplazadas por pelos más finos. Los tabiques nasales se ulceran, tienen la voz nasal, pústulas en la cara, adelgazamiento de los músculos en la mano, sobre todo en el pulgar, se quejan de enfriamiento de las extremidades, presencia de erupciones, insensibilidad de las piernas, picazón, ulceraciones de la piel. La lepra es de carácter contagioso, sobre todo durante las relaciones sexuales; la lepra confirmada es fácil diagnosticarla, en especial cuando las úlceras se hacen profundas y deforman totalmente el rostro, se enrojecen las mejillas, nariz y labios y los párpados desaparecen".¹ La lepra alcanzó su mayor prevalencia en Europa, para empezar a declinar a partir del siglo XVI. Persistió en las costas del Mediterráneo,

Rusia y Escandinavia y fue introducida al Nuevo Mundo por los españoles. Los casos se incrementaron debido al tráfico de esclavos que provenían de África.⁵

DISPERSIÓN DE LA LEPROSA

La lepra parece haberse originado en África Oriental o en el Cercano Oriente y se diseminó con las migraciones humanas. Los europeos y los africanos del norte la llevaron a África Occidental y a América en los últimos

500 años. Monot y colaboradores¹⁰ lograron hacer un estudio del origen y diseminación de la lepra, identificando cuatro haplotipos denominados SNP (por la sigla en inglés de *single nucleotide polymorphism*) 1, 2, 3 y 4 en el ADN de *M. leprae*. El SNP tipo 1 se encontró en Asia, la región Pacífica, y el oriente de África; el SNP tipo 4, en África Occidental y la región Caribe, el SNP tipo 3, en Europa, norte de África y las Américas; el SNP tipo 2 se detectó en aislados de Etiopía, Malawi, Nepal, Norte de India y Nueva Caledonia (Figura n.º 1).

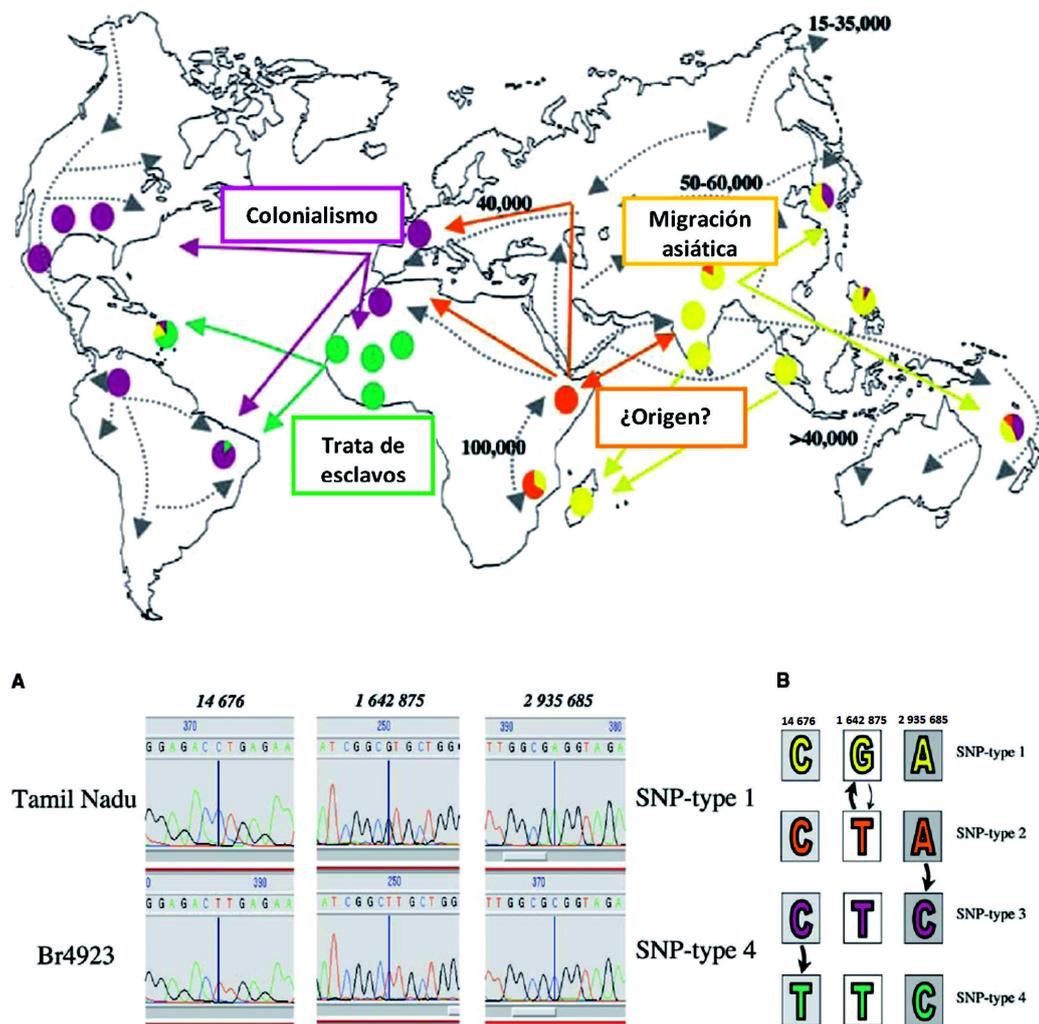


Figura n.º 1.

Origen y diseminación de la lepra y los diferentes SNP utilizados para diferenciar las cepas según el origen geográfico (Adaptada de la referencia 10)

DESCUBRIMIENTO DE LA BACTERIA

Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912, Oslo, Noruega) descubrió en 1873 el bacilo productor de la lepra, lo que constituyó el primer avance científico en la comprensión de esta enfermedad. Hansen informó en biopsias de piel de los enfermos "Tejidos con formas bacilares que teñían con osmio".¹¹ Hansen se graduó de médico en 1866 y ejerció su profesión en las islas Lofoten, luego trabajó en el hospital de leproso de Bergen en 1868. El jefe de Hansen, Daniel Cornelius Danielssen, había convertido a Leyden en un centro para la investigación de la lepra. Consideraba que esta enfermedad era hereditaria porque él mismo se la había inoculado sin contagiarse.^{1,11} Después del descubrimiento del bacilo, Hansen propuso una legislación que establecía medidas preventivas aislando a los pacientes infectados. Se la ratificó en 1877 y 1885. La lepra fue responsable de la instauración de las primeras medidas de control de las enfermedades, denominadas como *sanidad*, las cuales requieren la invención de leyes reguladoras y la disponibilidad de recursos para lograr dicho control.¹¹

Alrededor de 1920 se erradicó la lepra en Noruega después de un período de declive que había empezado en 1850, época en la que había más de 8.000 casos.¹¹ Roberto Koch, en 1879, mejoró los métodos de coloración y encontró gran cantidad de cuerpos en forma de bastoncitos en las células del material leproso. Finalmente, el bacteriólogo alemán Albert Neisser, en 1879, demostró en forma convincente la presencia de bacilos en biopsias.^{1,11}

Después de 137 años del descubrimiento de *M. leprae* no se han podido superar las mayores dificultades para trabajar con este bacilo, ya que no crece en cultivos axénicos; la explicación de este fracaso microbiológico se entendió después de obtener la secuencia de su genoma en 2001.¹² Se descubrió la pérdida de genes indispensables en las vías metabólicas comparando el genoma de *M. leprae* con el de *M. tuberculosis*.^{12,15} Solo fue posible analizar esta bacteria cuando descubrieron que se podía usar el armadillo de nueve bandas, *Dasypus novemcinctus*, como modelo animal y fuente de *M. leprae* para experimentación;¹⁴ lo mismo ocurre con el mono Mangabey (*Cercocebus torquatus*).¹⁵ A partir de estos modelos animales se sabe que el tiempo de multiplicación de *M. leprae* es de 10-12 días; esta tasa de multiplicación lenta está de acuerdo con el período de incubación

prolongado de la enfermedad, que es aproximadamente de 3 a 20 años.¹⁶ *M. leprae* es un patógeno intracelular obligado, ácido-alcohol resistente, mide 8 x 0,3 micras, pertenece al orden *Actinomycetales*, familia *Mycobacteriaceae*, género *Mycobacterium*, especie *leprae*.¹⁶

EVOLUCIÓN DE LA CLASIFICACIÓN CLÍNICA

El amplio rango de enfermedades incluidas en el diagnóstico de lepra, y sus diferentes presentaciones clínicas, producen confusión y cambios en las descripciones de la enfermedad.¹ La tabla n.º 1 muestra las diferentes clasificaciones que ha recibido la lepra a través de la historia. El inicio de la dermatología como especialidad médica tiene sus orígenes en el Hôpital Saint-Louis de París, y fue ahí donde Pierre Louis Alphée Cazenave, dermatólogo francés (1795-1877), estudió los síntomas y signos de la lepra y describió las alteraciones de la sensibilidad.^{1,17}

Una vez descubierto el bacilo, Roger y Muir clasificaron la lepra como: A-neuroanestésica bacteriológicamente negativa, B-bacteriológicamente positiva y BA-bacteriológicamente positiva asociada a lesiones neurales.¹⁸ A fines del siglo XIX Virchow descubrió el granuloma lepromatoso con la célula que lleva su nombre y, conservando las mismas formas clásicas, las llamó lepra cutánea y nerviosa.^{1,4,18} La primera Conferencia Internacional de Lepra fue convocada por el Leonard Wood Memorial en 1931 en Manila, y desde ese año se sigue celebrando cada dos años un congreso internacional en el cual se discuten los principales avances en el tema.¹ Ridley y Jopling (años 60) propusieron una clasificación que tuviera en cuenta la interacción bacilo/hospedero; incluyeron en ella las formas lepromatosa (LL), tuberculoide (TT), *borderline* *borderline* (BB), *borderline* lepromatosa (BL) y *borderline* tuberculoide (BT); concluyeron que a mayor efectividad de la respuesta inmune menor era la sintomatología. Este esquema concuerda con los hallazgos clínicos, inmunológicos y patológicos y sus subdivisiones se correlacionan con el número de bacilos ácido-alcohol resistentes en la dermis expresados en forma logarítmica por el índice bacteriológico (IB), el cual califica en un rango de 0 a 6. Este puntaje del IB lo usaron los clínicos para determinar la dosis de antimicrobianos y tener una idea pronóstica.¹⁹ En el Congreso Internacional de Leprología en Bergen 1973 se recomendó usar en las publicaciones la clasificación de Ridley-Jopling (TT, BT,

BB, BL y LL) para una mejor comprensión.^{18,19} En 1982 la Organización Mundial de la Salud (OMS) se enfrentó a un cambio radical en la terapia de la lepra, por la posibilidad de la poliquimioterapia (PQT). Las dosis y los regímenes se asignaron con base en la clasificación de Ridley-Jopling que definía como paucibacilares (PB) los pacientes clasificados como lepra indeterminada (I), TT y BT, en tanto que se consideraban multibacilares (MB) los casos BB, BL y LL. Según este método de clasificación,

un valor del IB de 2 o más en cualquier muestra indicaba terapia para MB mientras que un valor menor de 2 indicaba terapia para PB.¹⁹ Este método generó confusión y desde 1988 se acepta que un IB positivo en cualquier muestra es ya criterio suficiente para indicar tratamiento para MB. En los sitios donde no se pueda hacer el IB, la OMS considera que un paciente con cinco o menos lesiones debe recibir tratamiento PB y uno con más de cinco lesiones, tratamiento MB.^{20,21}

Tabla n.º 1. Evolución de la clasificación clínica de la lepra

Época (Referencia)	Clasificación	Descripción
Siglo XVI (1,40)	Lepra negra Lepra blanca	Manchas, tubérculos, lesiones en nariz, boca, laringe Anestias múltiples
Pierre Louis Alphée Cazenave, Hôpital Saint-Louis de Paris (21)	Fimatoide Afimatoide	Derivado del griego <i>fime</i> que significa tubérculo Sin tubérculos
Danielssen y Boeck, Noruega (12)	Elefantiasis anestésica o hiperestésica	Signos neurológicos como base para la clasificación
Hansen y Looft, Noruega 1881 (1,12)	Tuberosa Máculo-anestésica	Tubérculos Signos de piel sin tubérculos, máculas y signos neurológicos
Neisser 1881 (1)	Tuberosa Cutánea Nervorum	Tubérculos Macular Signos neurológicos
Virchow (1,4,22)	Lepra cutánea	Descubre el granuloma que lleva su nombre, adiciona este hallazgo histopatológico a la descripción clínica
E. Leloir 1929 (1)	Sistematizada tegumentaria Sistematizada nerviosa Lepra mixta o completa	Solo lesiones cutáneas Solo lesiones neurales Lesiones cutáneas y nerviosas
Roger y Muir 1925 (22)	A: neuroanestésica, IB negativa B: bacteriológicamente positiva BA: bacteriológicamente positiva asociada a lesiones neurales	Se tienen en cuenta el índice bacilar y los signos clínicos de la piel y neurales
Conferencia Internacional de Lepra, Manila, Leonard Wood Memorial, 1931(59)	Cutánea (C) Nerviosa (N) Mixta (CN)	Lesiones cutáneas, tubérculos, máculas Anestesia localizada Lesiones cutáneas y neurales
Congreso Internacional de Lepra, El Cairo, 1938 (60)	Lepromatosa Nerviosa Mixta	Lesiones cutáneas, tubérculos, máculas Tres variedades: neural tuberculoide, neural simple y neural anestésica Lesiones cutáneas y neurales
Francisco E. Rabello y José Fernández, 1938 Clasificación Sudamericana (61)	Lepromatosa y Tuberculoide <i>Incaracterística</i>	Primera mención de las formas polares Forma intermedia
II Conferencia Panamericana de Lepra, 1946 Río de Janeiro (62)	Lepromatosa: cinco variedades Tuberculoide: cuatro variedades <i>Incaracterística</i> o indiferenciada: tres variedades	Clasificación Panamericana

Tabla n.º 1. Evolución de la clasificación clínica de la lepra (continuación)

Época (Referencia)	Clasificación	Descripción
V Congreso Internacional de Lepra, La Habana 1948 (63)	El tipo <i>incaerístico</i> se denomina grupo Indeterminado	"Conjunto de casos todavía no definidos como lepromatosos 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 (64)	Se crea un grupo nuevo, el <i>Borderline</i> o 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 (65)	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".
Ridley y Jopling 1966 (57)	Temprana indeterminada (I) Polar tuberculoide (TT) <i>Borderline</i> tuberculoide (BT) <i>Borderline-borderline</i> (BB) <i>Borderline</i> lepromatosa (BL) Polar lepromatosa (LL)	Clínica e histología; el número de bacilos ácido-alcohol resistentes 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 (66)	TT, BT, BB, BL y LL	Se recomienda usar este sistema de clasificación y anotación para una mejor comunicación y en publicaciones
1982. Organización Mundial de la Salud (OMS) (40)	PB: I, TT, BT. MB: BB, BL, LL IB 2 o más: terapia para MB IB menor de 2: terapia para PB	Inicio de la poliquimioterapia. Las dosis y los regímenes se asignaron originalmente con base en la clasificación de Ridley-Jopling
1988 OMS (67)	IB positivo en cualquier muestra es criterio suficiente para indicar tratamiento para lepra MB	En los sitios donde no se pueda hacer el IB, la OMS considera que un paciente con 5 o menos lesiones debe recibir un tratamiento PB y si tiene más de 5 lesiones, tratamiento MB

TRANSMISIÓN

La hipótesis más aceptada es que la lepra se transmite por contacto directo con un enfermo bacilífero. El tiempo de exposición es desconocido, la vía de infección más aceptada es a través de la mucosa nasal, pero esto no se ha corroborado.²² La población en riesgo son los convivientes. En áreas endémicas se ha informado que hasta un 90% de la población infectada tiene anticuerpos contra *M. leprae* pero solo un 5-10% de esta población desarrolla la enfermedad.²³⁻²⁶ La lepra familiar es frecuente y no solo se la ha asociado con la presencia de una fuente de infección, sino también con una predisposición genética traducida en una respuesta inmune incapaz de controlarla.²⁷

DIAGNÓSTICO

La dificultad del diagnóstico se presenta en pacientes con formas clínicas incipientes y en los pacientes PB. La base del diagnóstico es la clínica, lo cual dificulta la detección precoz de la enfermedad, pues los signos y síntomas pueden ser atípicos y confundirse con muchas otras enfermedades de la piel, entre ellas otras de origen infeccioso y las autoinmunes. La experiencia clínica es fundamental para hacer el diagnóstico y acertar en la diferenciación de otras enfermedades.²⁸ La detección del bacilo en muestras de líquido extracelular de la piel, mal llamado linfa, se lleva a cabo con la coloración de Ziehl-Neelsen (ZN). La biopsia de piel coloreada con hematoxilina y eosina evidencia la afectación nerviosa

y la coloración de ZN revela los bacilos en el tejido.³⁹ Se ha utilizado la detección de anticuerpos contra el glicolípido fenólico 1 (PGL1, por la sigla en inglés de *phenolic glycolipid 1*) para el seguimiento de los pacientes MB.^{30,31} La lepromina H (obtenida a partir de lepromas humanos) y la A (obtenida de lepromas de armadillos) se han usado para evaluar la respuesta inmune celular; en los pacientes LL se ven respuestas negativas.³² Se ha empezado a usar la detección de ADN de *M. leprae* como ayuda diagnóstica en pacientes PB y ya ha sido informada como útil.^{33,34}

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LEPROA

La terapia de la lepra ha pasado por tres períodos: incurabilidad, monoterapia y poliquimioterapia.³⁵ En el Medioevo Turre⁴ resumió en tres los objetivos que debía tener un médico al tratar a un enfermo de lepra: primero, preservar a las personas predispuestas antes de que la enfermedad llegue; segundo, curar a aquellos que sufren, y tercero, paliar los daños una vez confirmada. De los métodos paliativos, el más usado fue la flebotomía para «limpiar el hígado y el bazo» de la sangre impura del leproso. También se usaron ungüentos fabricados con la propia sangre del leproso para aplicarlos en sus heridas mezclados con sangre de personas jóvenes y sanas.³⁵ Turre usaba como tratamiento carne de serpiente, basado en los usos que Avicena y Galeno le dieron con la explicación de que «un veneno expulsa a otro veneno»; sin embargo, hay imprecisiones acerca de este uso, pues Galeno recomendaba retirar la cola y la cabeza de la serpiente porque contenían la ponzoña; tal vez era una terapéutica simbólica que relacionaba el cambio de piel de la serpiente con el cambio de piel que necesitaban los pacientes.³⁵ El aceite de chaulmoogra (*Gynocardia odorata*) se usó en forma tópica o inyectada en las lesiones. La monoterapia se inició en 1941 con las sulfonas. La diamino-difenil-sulfona y el Promín[®] fueron las primeras medicaciones eficaces utilizadas inicialmente por Faget, Pogge, Prejean y Ecckels en Carville (Louisiana, EE. UU.). El estudio y la aplicación de otras sulfonas se efectuaron con diasone, promizole, sulfetrone, sulfona J51 y DDS o dapsona (diamino-difenil-sulfona) o sulfona madre de la que se derivan las sulfonas bisustituidas.³⁵ En 1948 Cochran y Lowe en la India, citados por Terencio de las Aguas³⁵ retomaron la DDS, que había sido abandonada por su toxicidad a dosis altas, pero que sin sobrepasar los 100 mg diarios sigue hoy en día dando

resultados, porque es un excelente bacteriostático.³⁵ La poliquimioterapia revolucionó el tratamiento de la lepra, y en 1981 la OMS instauró la norma del tratamiento conjugado para esta enfermedad. Los medicamentos utilizados en la poliquimioterapia para los casos de lepra MB son: rifampicina, clofazimina y dapsona por 24 a 36 meses. Para la lepra PB se combinan rifampicina y dapsona y el tratamiento se administra por 6 a 12 meses. Estos tratamientos se han acortado a un año para los casos MB y a seis meses para los PB.³⁰ Estos cambios han sido criticados por clínicos quienes aducen que en muchos pacientes la mejoría no se evidencia después de los períodos cortos de tratamiento.

LEPROA EN COLOMBIA

La lepra llegó a Colombia con los españoles; se sabe que Gonzalo Jiménez de Quesada (1509-1579), fundador de Santa Fe de Bogotá, sufría de lepra, que pudiera haber sido confundida con sífilis.³⁶ El comercio de esclavos africanos llegados a Cartagena trajo también la lepra. Desde 1806 en la isla de Tierrabomba funcionaba Caño de Loro, el primer lazareto que existió en Colombia.¹ Con la Ley 1 de 1833 el Gobierno Nacional empezó a organizar los lazaretos; la lepra se consideraba un problema grave, las estadísticas de la época eran imprecisas y el número de leprosos llegaba a 30.000 en un país de 4 millones de habitantes; por eso muchos autores consideraban a Colombia como “la gran leprosería”. Estos datos falsos presionaron el desarrollo de lazaretos en el país.³⁷ La fundación del lazareto de Agua de Dios se debió a que un grupo de 70 enfermos de lepra y sus familias fueron desterrados de Tocaima, y se vieron obligados a invadir los terrenos de la hacienda «Agua de Dios». Con la Ley C de 1864 se creó dicho lazareto por orden del Estado de Cundinamarca. Posteriormente, en 1867, el Estado Colombiano compró esos terrenos al doctor Manuel Murillo Toro para destinarlos a lazareto, y el 10 de agosto de 1870 fue la fecha de fundación.^{3,37} El lazareto de Contratación tuvo origen en 1822, cuando existía en la Real Villa del Socorro un lugar destinado a reclusorio para enfermos de lepra denominado *El Regadillo*. Ante las protestas de la comunidad se lo trasladó a un sitio apartado eligiendo para ello *El Curo* a orillas del río Suárez en la vereda Santa Rosa. Allí se asentaron los enfermos de todo el Estado Soberano de Santander, provincias de Pamplona y Tunja (Santander, Norte de Santander y Boyacá), y vivieron durante 35 a 40 años en casuchas de

paja y madera; por ese tiempo se extendió la extracción de la cáscara de quina a la parte alta de la montaña. A finales de los años 50 del Siglo XIX, el enfermo Benigno N. y los quineros descubrieron el valle que escogieron para trasladarse y que se convirtió también en centro de contratos para la extracción de quina. Así se fue identificando el lugar como *Valle de los Contratos*, *La Contrata*, que luego fue *Contratación*. Ante el traslado de los enfermos, se autorizó por decreto, en 1861, el nuevo asentamiento con el nombre de *Contratación* y lo declararon en 1906 *Corregimiento destinado para el reclusorio de enfermos de lepra*.³⁸ La lepra se vio como un obstáculo al proceso de modernización del país, como un problema para exportar productos agrícolas y para la inmigración, lo que favoreció las políticas de aislamiento, la abundante legislación, la creación y control estatal de lazaretos y el gasto en lepra de la mayor parte del presupuesto de la higiene pública. La ley 104 de 1890 les impuso a los enfermos de lepra aislamiento total y se implantaron retenes en todos los puntos estratégicos del lazareto que impedían la entrada de familiares y otras personas sanas y prohibían la salida de enfermos sin autorización previa.³⁸ La imagen de miles de leprosos abandonados por el Estado a causa de la Guerra de los Mil Días, deambulando por los caminos de Colombia, se internacionalizó rápidamente. En la Exposición de París de 1901 aparecía Colombia como el país con más casos de lepra en todo el continente americano.³ El Gobierno Nacional pidió ayuda al mismo Hansen para esclarecer estos datos, pero él nunca visitó a Colombia, asunto que lamentó e interpretó como falta de recursos del Gobierno. Sin embargo, se sabe que los médicos luchaban por su reconocimiento y no estuvieron de acuerdo con importar europeos para solucionar problemas locales. En lugar de Hansen acudió Sauton quien demostró en el Cauca que la estadística era muy exagerada. Los mismos cálculos se aplican a Boyacá: "Podemos deducir que de nuestros 5.000 leprosos, cifra a la que bajó la de 10.000, quedaría un número aproximado de 1.000 a 1.500 leprosos verdaderos, o sea la cuarta parte de los presuntos".^{3,37,38}

La idea de construir un gran lazareto nacional en la isla de Coiba (Panamá) se desechó por imposible, por oposición médica y pública y por la opinión de Hansen. En su reemplazo, una ley de 1903 ordenó la creación de un lazareto en cada uno de los departamentos para ser financiados con el impuesto a las herencias.³⁹ A partir de 1905, el Gobierno Nacional asumió la dirección de los lazaretos. El Lazareto de Agua de Dios albergó a miles de

enfermos de lepra, recibió al compositor santandereano Luis Antonio Calvo, a otros literatos, escritores, periodistas, pintores, como Adolfo León Gómez, Adriano Páez, Rosa Restrepo Mejía y Carlos Muñoz Jordán.³ En 1910 se fijaron los límites territoriales de los lazaretos y por decreto se crearon en cada uno de ellos la Oficina de Juzgado, la Notaría, el Registro de Instrumentos públicos y privados y la Personería y se ordenó la acuñación de una moneda de circulación restringida para leproarios por un valor total de 40.000 pesos y en denominaciones de 1, 2, 5, 10 y 50 centavos.³⁸ En 1913 se creó el cordón sanitario que recluyó a los enfermos y los separó del resto del país. En 1927 se reglamentaron los asilos para niños sanos nacidos de enfermos, que debían ser separados de sus padres y trasladados al municipio de El Guacamayo los varones, y las niñas a Guadalupe.³⁸ La fundación de pueblos para leprosos no solamente obedeció a las medidas de salubridad, sino que también fue parte de una lucha de los pacientes en todo el mundo por encontrar un lugar donde no los rechazaran.³

Médicos y científicos colombianos de la época estudiaron los orígenes, el tratamiento y la transmisión de la lepra; entre ellos, Juan de Dios Carrasquilla Lema presentó a la Academia de Medicina su teoría de la adquisición de la lepra por contagio y debatió la transmisión hereditaria con el trabajo *Etiología y el contagio de la lepra*. También presentó su conferencia sobre la *Seroterapia* en el tratamiento de la lepra, la cual basó en las experiencias de Richet y Hericourt sobre el tratamiento seroterápico de la sífilis, inyectando a pacientes el suero de un animal refractario, perro o asno, a quien se le había inyectado previamente sangre de un sífilítico. La Academia de Medicina de Colombia decidió remitir a la de París los trabajos de Carrasquilla.³⁹ Carrasquilla estudió el cultivo del bacilo y presentó al Tercer Congreso Científico Latinoamericano (Rio de Janeiro, 1905), como agente de la infección a la pulga *Pulex*, basado en el hallazgo del bacilo en el contenido intestinal de las pulgas que habían chupado sangre leprosa, observación hecha el día 6 de abril de 1899.³⁹

El médico veterinario y bacteriólogo Federico Lleras Acosta fundó en 1906 un laboratorio donde preparó vacunas para combatir enfermedades y enseñó Bacteriología en la Facultad de Medicina.⁴⁰ Sus trabajos más célebres fueron los intentos de cultivar el bacilo de la lepra. Lleras, inspirado en los trabajos de Lowenstein con el bacilo de Koch, cultivó sangre de enfermos de

lepra en el medio de Petraghani. Intentó obtener una reacción de laboratorio para su diagnóstico, análoga a la reacción de Wassermann y de Kahn para la sífilis, que se llamó reacción Lleras. Inoculó estos cultivos en animales de laboratorio y trató de obtener anticuerpos para elaborar sueros y vacunas.⁴¹ Durante el gobierno liberal del presidente Alfonso López Pumarejo (1934-1938) del cual formaba parte Carlos Lleras, hijo del doctor Lleras Acosta, se creó el Laboratorio Central de Investigaciones de la Lepra de cuya dirección se encargó al distinguido investigador. En 1935 Lleras afirmó que había cultivado el bacilo de Hansen, pero que aún no podía demostrar que fuese el verdadero bacilo de la lepra. En 1936 anunció haber conseguido lo que nadie antes había logrado: el cultivo del *M. leprae*.^{40,41} Los estudiantes veían en él a un Pasteur; sin embargo, algunos permanecían escépticos afirmando, como se confirmó después, que los cultivos eran contaminaciones.⁴⁰ El 12 de noviembre de 1937 la Universidad de Antioquia le otorgó el título de doctor Honoris Causa.⁴¹ Lleras partió para El Cairo a la IV Conferencia Internacional de la Lepra, pero jamás presentó sus resultados pues murió camino a Egipto, en Marsella, el 18 de marzo de 1938 cuando iba a cumplir sesenta años. La Conferencia incluyó en sus conclusiones una resolución de pesar por la pérdida de Federico Lleras Acosta y por el fracaso del cultivo de *M. leprae*. En abril de 1939, la Revista de la Academia de Medicina publicó que un gran número de investigadores creyeron haber obtenido el bacilo de Hansen en cultivo.^{40,41}

Los enfermos de lepra recobraron la ciudadanía colombiana y sus derechos en 1961 con la extinción y sustitución de los lazaretos por dispensarios, sanatorios u hospitales generales para *hansenianos*. También se crearon los municipios de Agua de Dios y Contratación, en estado de igualdad con las demás municipalidades.⁵⁸

En nuestra historia se registran actos de violencia contra focos de lepra. En Cartagena, el Pacificador Pablo Morillo ordenó quemar las chozas del lazareto de Caño del Loro en la isla de Tierrabomba y pasar por las armas a los enfermos de lepra. Más recientemente, en 1950, el gobierno de Mariano Ospina Pérez, con el propósito de la lucha antimicrobiana, después de desalojar a los enfermos, planeó y permitió el bombardeo aéreo del mismo lazareto.⁴²

Colombia es un país endémico para la lepra pero esta no es un problema de salud pública, pues su prevalencia es menor del 1/10.000; si bien la meta de esta tasa se ha

conseguido mundialmente, en Colombia aún existen regiones que no la han alcanzado, como los Santanderes, Arauca, Bolívar y Boyacá.⁴³ En Colombia no ha disminuido el número de casos nuevos anuales como se esperaba después de la instauración de la PQT en 1985.⁴⁴ La prevalencia de la lepra en Colombia en 1985 era de 5,5/10.000 y ahora es de 0,3/10.000;⁴⁴ en 2007 se reportaron en Colombia 540 casos nuevos, número similar al encontrado desde antes de instaurar la PQT y que refleja el poco impacto que esta ha tenido en el control de la transmisión; este mismo fenómeno ocurre en el ámbito mundial.^{45,46}

Como se mencionó, los armadillos pueden ser reservorios de *M. leprae*.⁴⁷ Hay poblaciones colombianas que utilizan el armadillo como alimento y con fines terapéuticos: la sangre del animal para tomarla y su grasa para aplicarla en la piel.⁴⁸ Aunque no está comprobado, se puede especular que el armadillo pudiera estar involucrado en la transmisión de la enfermedad por ser fuente de la infección.⁴⁹ En Colombia se encuentran armadillos positivos para *M. leprae*, hecho que sugiere la necesidad de futuros estudios que permitan conectar la infección del animal con la del humano.⁵⁰ Así mismo, otros reservorios pudieran ser los convivientes infectados o con lepra subclínica.⁵¹ Se han encontrado convivientes infectados en varias zonas del país; tal población debe ser examinada periódicamente para evaluar los cambios clínicos, bacteriológicos e inmunológicos y detectar precozmente la enfermedad.²⁴⁻²⁶ Debido al largo e impreciso período de incubación de la lepra, hasta ahora no se ha podido determinar cuál conviviente desarrollará lepra en el futuro y los programas de salud no incluyen el seguimiento periódico de estas personas.⁴⁵

PREVALENCIA GLOBAL DE LA LEPPRA

La lepra continúa siendo un problema de salud pública en países en desarrollo; los más afectados son India, Brasil, Indonesia, Myanmar y Madagascar.⁵² Los programas de control de la lepra establecen como una de sus prioridades la detección y el tratamiento tempranos de los pacientes con formas clínicas aun leves, con la finalidad de disminuir sus incapacidades físicas. A pesar de esto entre el 25% y el 30% del total de los pacientes con lepra en el mundo presentan complicaciones neurológicas que llevan a la aparición de deformidades físicas notables.⁵² En 1999 la Organización Mundial de la Salud reportó una disminución del número de pacientes con lepra de seis

millones en 1985 a un millón. En América Latina la prevalencia de lepra es de 4,2/10.000 habitantes, lo cual representa el 13,6% de la población mundial de enfermos.⁵³

ERA GENÓMICA

En 2001 se informó la secuenciación del genoma de *M. leprae* llevada a cabo en la cepa originaria de Tamil Nadu (India) denominada TN e inoculada en armadillos.^{12,13} Esta secuencia cromosómica revela un caso extremo de evolución reductiva: menos de la mitad del genoma contiene genes funcionales lo cual explica claramente las propiedades y deficiencias metabólicas que presenta *M. leprae*, traducidas entre otras cosas en su incapacidad para crecer en medios axénicos.⁵⁴ El genoma de *M. leprae* tiene 3,27 Mb (G+C 57,8%) y el de *M. tuberculosis* 4,42 Mb (G+C 65,6%); estas dos micobacterias tienen 1.500 genes comunes y su análisis comparativo sugiere que ambas se derivan de un ancestro común.^{12,13} Se concluye que evolutivamente *M. leprae* perdió el 40% del genoma en comparación con el ADN cromosómico de *M. tuberculosis*.¹³

Hasta ahora se ha secuenciado el genoma de cuatro cepas de *M. leprae* originarias de diferentes continentes: la Br4923 de un paciente de Brasil, la Thai53 de un paciente de Tailandia, la NHDP63 de un paciente en Estados Unidos e inoculada en armadillo, y la TN de un paciente de la India. Estas secuencias comparten el 99,995% y difieren en 215 sitios polimórficos entre los que están SNP, VNTR y 5 pseudogenes.¹⁰ El conocimiento del genoma de estas cepas de *M. leprae* ha permitido iniciar estudios de epidemiología molecular y filogeografía con los que se han podido establecer los orígenes y diferencias particulares de las cepas que infectan diversas poblaciones.^{54,55}

En Colombia se ha utilizado la tipificación molecular de *M. leprae* de pacientes usando VNTR para diferenciar las cepas; así se han encontrado dos grupos bacterianos que evidencian diferentes orígenes de la lepra traída a Colombia. En Agua de Dios, localizada en el centro del país y colonizada por españoles, se encuentra un tipo de aislado, y en Cartagena y Barranquilla, colonizadas por esclavos africanos, se halla otro tipo de *M. leprae*.⁵⁶ Esta tipificación con VNTR coincide con los tipos de SNP descritos por Monot y colaboradores.¹⁰

En el futuro se espera que estas herramientas moleculares y epidemiológicas permitan esclarecer el

patrón de transmisión para hacer un control que lleve a la erradicación de la lepra.^{57,58}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zubiría Consuegra R, Rodríguez Rodríguez G. Historia de la Lepra Ayer, hoy y mañana. Revista Academia de Medicina. [sede Web]. Historia de la Medicina; 2010 [acceso 19 de abril de 2010]. Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/academedicina/academ25161-lepra.htm>.
2. Sasaki S, Takeshita F, Okuda K, Ishii N. *Mycobacterium leprae* and leprosy: a compendium. Microbiol Immunol 2001; 45: 729-736.
3. Obregón Torres D. Batallas contra la lepra: estado, medicina y ciencia en Colombia. Medellín: Banco de la República, Fondo Editorial Universitario EAFIT, 2002.
4. Soto Pérez de Celis E. La lepra en Europa medieval. El Nacimiento de un Mito. Elementos: ciencia y cultura 2003; 10 (49): 39-45. [acceso 1 de octubre 2010]. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/294/29494905.pdf>
5. Jacob JT, Franco-Paredes C. The stigmatization of leprosy in India and its impact on future approaches to elimination and control. PLoS Negl Trop Dis 2008; 2 (1): e113.
6. Bible Art [acceso abril 10 de 2010]. Disponible en: http://www.biblical-art.com/biblicalsubject.asp?id_biblicalsubject=720&pagenum=1
7. Biografía de Areteo [acceso abril 10 de 2010]. Disponible en: <http://www.biografiasyvidas.com/biografia/a/areteo.htm>.
8. Biografía de Gregorio de Tours [acceso abril 5 de 2010]. Disponible en: http://www.biografiasyvidas.com/biografia/g/gregorio_de_tours.htm
9. Las Cruzadas [acceso abril 10 de 2010]. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Cruzadas#Primera_Cruzada.
10. Monot M, Honoré N, Garnier T, Araoz R, Coppée JY, Lacroix C, Sow S, et al. On the origin of leprosy. Science 2005; 308 (5724): 1040-1042.
11. Irgens L. The discovery of the leprosy bacillus. Tidsskr nor Laegeforen 2002; 122 (7): 708-709.
12. Eiglmeier K, Parkhill J, Honoré N, Garnier T, Tekleai F, Telenti A, et al. The decaying genome of *Mycobacterium leprae* Lepr Rev 2001; 72 (4): 387-398.

13. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001; 409: 1007-1011.
14. Storrs EE, Walsh GP, Burchfield HP, Binford CH. Leprosy in the armadillo: new model for biomedical research. *Science* 1974; 183: 851-852.
15. Hamilton HK, Levis WR, Martiniuk F, Cabrera A, Wolf J. The role of the armadillo and sooty mangabey monkey in human leprosy. *Int J Dermatol* 2008; 47: 545-550.
16. Truman RW, Krahenbuhl JL. Viable *M. leprae* as a research reagent. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2001; 69 (1): 1-12.
17. Le musee de l'Hopital Saint-Louis [acceso abril 9 de 2010]. Disponible en: <http://sffhd.chez.com/musee/musee.htm>.
18. Sehgal VN, Jain MK, Srivastava G. Evolution of the classification of leprosy. *Int J Dermatol* 1989; 28 (3): 161-167.
19. Norman G, Joseph G, Richard J. Validity of the WHO operational classification and value of other clinical signs in the classification of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004; 72 (3): 278-283.
20. Pannikar V. Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy: 2011-2015. *Lepr Rev* 2009; 4: 353-354.
21. Pardillo E, Fajardo T, Abalos R, Scollard D, Gelber R. Methods for the classification of leprosy for treatment purposes. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1096-1099.
22. Reich CV. Leprosy: cause, transmission and a new theory of pathogenesis. *Rev Inf Dis* 1987; 9: 590-594.
23. Fine PE. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev* 1982; 4: 161-188.
24. Cardona-Castro N, Beltrán-Alzate J, Manrique-Hernández R. Survey to identify *Mycobacterium leprae*-infected household contacts of patients from prevalent regions of leprosy in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2008; 103 (4): 332-336.
25. Cardona-Castro N, Restrepo-Jaramillo S, Gil de la Ossa M, Brennan P. Infection by *Mycobacterium leprae* of household contacts of lepromatous leprosy patients from a post-elimination leprosy region of Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100 (7): 703-707.
26. Cardona-Castro N, Beltrán-Alzate JC, Romero-Montoya M. Clinical, bacteriological and immunological follow-up of household contacts of leprosy patients from a post-elimination area - Antioquia, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (6): 935-936.
27. Fitness J, Tosh K, Hill AV. Genetics of susceptibility to leprosy. *Genes Immun* 2002; 3: 441-453.
28. Lockwood DN. Leprosy elimination: a virtual phenomenon or a reality? *BMJ* 2002; 324: 1516-1518.
29. El Laboratorio en Lepra: Bacteriología y Patología. Manual de Procedimientos básicos. Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá D.C. 1995.
30. Cho SN, Yanagihara DL, Hunter SW, Gelber RH, Brennan PJ. Serological specificity of phenolic glycolipid I from *Mycobacterium leprae* and use in serodiagnosis of leprosy. *Infect Immun* 1983; 41: 1077-1083.
31. Wu Q, Li X, Yin Y, Shu H, Wei W, Liu Q, et al. A study on the methods for early serological diagnosis of leprosy and their potential use. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1999; 67: 302-305.
32. Feitosa M, Krieger H, Borecki I, Beiguelman B, Rao DC. Genetic epidemiology of the Mitsuda reaction in leprosy. *Hum Hered* 1996; 46: 32-35.
33. Scollard DM, Gillis TP, Williams DL. Polymerase chain reaction assay for the detection and identification of *Mycobacterium leprae* in patients in the United States. *Am J Clin Pathol* 1998; 109 (5): 642-646.
34. Donoghue HD, Holton J, Spielgelman M. PCR primers that can detect low levels of *Mycobacterium leprae* DNA. *J Med Microbiol* 2001; 50: 177-182.
35. De las Aguas T. Historia de la Terapéutica de la lepra. *Rev Intern Dermatol Dermocosm* 2001; 4: 117-124.
36. Gonzalo Jiménez de Quesada [acceso abril 20 2010]. Disponible en: <http://mgar.net/var/quesada.htm>.
37. Martínez AF, Guatibonza SA. Cómo Colombia logró ser la primera potencia leprosa del mundo: 1869-1916. *Colomb Med* 2005; 36: 244-253.
38. Pérez Pinzón LR. La lepra y los lazaretos en Santander. Discapacidad clínico- hospitalaria y minusvalía socio-cultural. *Salud UIS* 2005; 37: 141-151.
39. Juan de Dios Carrasquilla [acceso marzo 7 de 2010]. Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/academedia/Academ300308/Juandedioscarrasquilla1.htm>.
40. Obregón D. Federico Lleras Acosta 2004; [acceso julio 2 de 2010] Disponible en: <http://www.lablaa.org/blaavirtual/biografias/lferfed.htm>

41. Bejarano J. Rasgos biográficos del profesor Federico Lleras Acosta. *Rev Acad Colomb Ciencias Exactas, Físicas y Naturales* 1938; 5: 140-141.
42. Foro abierto De las armas biológicas a la guerra biológica en la historia de Colombia. [Acceso abril 10 2010]. Disponible en: <http://www.medilegis.com/bancoconocimiento/T/Tribunamedicav102n1/foroabierto02.htm>
43. Pinto R. El control de la lepra en Colombia. Informe quincenal epidemiológico nacional. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia, 30 mayo 2000.
44. SIVIGILA [Acceso agosto 07 2010]. Disponible en: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/home.asp>
45. Meima A, Smith WCS, van Ootmarssen GJ, Richardus JH, Habbema DF. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. *Bull World Health Org* 2004; 82 (5): 373-380.
46. Kalk A, Fleisher K. The decentralization of the health system in Colombia and Brazil and its impact on leprosy control. *Lepr Rev* 2004; 75: 67-68.
47. Clark B, Murray CK, Horvath L, Deye G, Rasnake M, Longfield R. Case-control study of armadillo contact and Hansen's disease. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78 (6): 962-967.
48. Agenda AUPEC. [acceso marzo 3 2010]. Disponible en: <http://aupec.univalle.edu.co/informes/diciembre97/boletin57/sietecarnes.html>
49. Lane JE, Walsh DS, Meyers WM, Klassen-Fischer MK, Kent DE, Cohen DJ. Borderline tuberculoid leprosy in a woman from the state of Georgia with armadillo exposure. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 714-716.
50. Cardona-Castro N, Beltrán JC, Ortiz-Bernal A, Vissa V. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA in nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*) from the Andean region of Colombia. *Lepr Rev* 2009; 80: 424-431.
51. Goulart IM, Bernardes Souza DO, Marques CR, Pimenta VL, Gonçalves MA, Goulart LR. Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 101-105.
52. World Health Organization. Report of the global forum on elimination of leprosy as a public health problem; 2006; [acceso julio 8 de 2010]. Geneva, Switzerland. Disponible en: www.searo.who.int/LinkFiles/Guidelines_1-Global_Strategy_Plan_period_06-10.pdf
53. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microb Rev* 2006; 2: 338-381.
54. Kimura M, Sakamuri RM, Groathouse NA, Rivoire BL, Gingrich D, Krueger-Koplin S, et al. Rapid variable-number tandem-repeat genotyping for *Mycobacterium leprae* clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2009; 47 (6): 1757-1766.
55. Monot M, Honoré N, Garnier T, Zidane N, Sherafi D, Paniz-Mondolfi A, et al. Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. *Nat Genet* 2009; 41 (12): 1282-1289.
56. Cardona-Castro N, Beltran-Alzate JC, Romero-Montoya IM, Melendez E, Torres F, Sakamuri RM, et al. Identification and comparison of *Mycobacterium leprae* genotypes in two geographical regions of Colombia. *Lepr Rev* 2009; 80: 316-321.
57. Ridley RS, Jopling WH. 1966. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. *Int J Lepr* 1966; 34: 225-273.
58. Parkash O. Classification of leprosy into multibacillary and paucibacillary groups: an analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 55 (1): 1-5.
59. Cochrane RG. The Campaign against leprosy. *Brit Med J* 1931; 680-681.
60. IV International Leprosy Cairo Congress. The classification of leprosy. *Int J Lepr* 1938; 6: 389-417.
61. Rabello FE. A doutrina da hanseníase na concepção dos hansenólogos de formação latina (1938-1974): um retrospecto com vistas ao futuro Congresso Internacional - México 1978. *Med Cutan Iber Lat Am* 1976; 4 (3): 217-225.
62. Informe de la Comisión de Clasificación. En: Conferencia Panamericana de la Lepra, Rio de Janeiro, 1946. *Temas Leprol* 1947; 6 (19):1-11.
63. Memoria del V Congreso Internacional de la Lepra celebrado en la Habana, Cuba. *J Am Med Assoc* 1950; 143: 1125.
64. De las Aguas JT. Historia de la lepra en España. *Piel* 2005; 20 (10): 485-497.
65. Da Silva JM. 8th International Congress of Leprology, Rio de Janeiro, 1963. Report of the panel on leprosy reaction. *Lepr Rev* 1964; 35: 37-40.

66. Jopling W. Highlights of the Tenth International Leprosy Congress, Bergen, Norway, 13-18 August 1973. Brit J Dermatol 1973; 89: 645-646.

67. Fine PEM. Immunological tools for leprosy control. Transactions of the Thirteenth International Leprosy Congress. Int J Lepr 1989; 57: 263-267.

**La Revista Iatreia agradece el apoyo
de las siguientes instituciones:**

**Fundación
Bancolombia**

**Fundación
Suramericana**

**Fundación
Fraternidad Medellín**

**Fundación Cátedra
Fernando Zambrano Ulloa**