

## ACTUALIZACIÓN EN LEPROSIS: EPIDEMIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA, CLASIFICACIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Guerra Figueroa, Stefany Elizabeth<sup>1</sup>

Gómez Romero, Karen Yesenia<sup>2</sup>

Recibido : 03/08/20

Aceptado 12/11/20

### RESUMEN

La lepra es una enfermedad crónica causada por el *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis*, afecta nervios periféricos, piel y ocasionalmente es sistémica. En 2000 se dejó de considerar un problema de salud pública; pero es endémica en 11 países, y en América se sigue reportando casos. Se clasifica dentro de las Enfermedades Infecciosas Desatendidas (EID). El estigma y discriminación que prevalecen en la concepción cultural, junto a la suposición errónea de su erradicación, promueven el subdiagnóstico o su detección tardía y dificulta el tratamiento. El objetivo del presente estudio fue actualizar los conocimientos previos acerca de esta enfermedad, para ello se realizó la búsqueda sistemática de literatura, utilizando descriptores y bases de datos especializadas. Finalmente, se efectuó un narrativo de los resultados. En El Salvador aún se reportan casos, la mayoría en San Salvador y San Miguel, la fisiopatología continúa en estudio, encontrándose cada vez más correlaciones genéticas e inmunológicas, la clasificación utilizada se mantiene desde 1980, la poliquimioterapia sigue siendo el tratamiento de elección y se espera el desarrollo de una vacuna. Se concluye que la erradicación de la lepra depende del desarrollo científico y el compromiso para lograr su detección temprana, incentivando un apropiado estudio desde la formación médica básica y evitar, por tanto, desestimarla en la práctica médica, ante dermatosis y manifestaciones clínicas compatibles con lepra.

**Palabras clave:** Enfermedad de Hansen, lepra, multibacilar, multidroga, *Mycobacterium leprae* paucibacilar, El Salvador.

1 Universidad de El Salvador, Doctorado en Medicina. guerrafigueroa@hotmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-6349-1546

2 Universidad Evangélica de El Salvador, Doctorado en Medicina, Docente facultad de medicina Universidad Evangélica de El Salvador. karen.gomez@uees.edu.sv ORCID ID: 0000-0002-5109-5762.

## UPDATE ON LEPROSY: EPIDEMIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT.

### ABSTRACT

Leprosy is a chronic disease caused by *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepromatosis*, it affects peripheral nerves, skin and is occasionally systemic. In 2000, it was no longer considered a public health problem, but it is endemic in 11 countries, and cases continue to be reported in the Americas, which is why it is currently classified within neglected infectious diseases. The stigma and discrimination that prevail in the cultural conception, together with the erroneous assumption of its eradication, promote underdiagnosis or late detection, and make treatment even more difficult. The objective of the present study was to update the previous knowledge about this disease. For this, a systematic literature search was carried out, using descriptors and specialized databases. A narrative of the results was finally made. In El Salvador cases are still reported, the majority in San Salvador and San Miguel, the pathophysiology continues to be studied, finding more and more genetic and immunological correlations, the classification used has been maintained since 1980, multidrug treatment continues to be the treatment of choice and progress is being made in the development of a vaccine. The true eradication of leprosy depends largely on scientific development and the commitment to its early detection. Encouraging its appropriate study from basic medical training so much dismissal in medical practice, exercising clinical suspicion against dermatoses and clinical manifestations compatible with leprosy.

**Keywords:** Hansen's disease; Leprosy; multibacillary; multi-drug; *Mycobacterium leprae* paucibacillary, El Salvador.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hansen o lepra es una micobacteriosis clasificada dentro de las enfermedades granulomatosas crónicas, causada por el bacilo intracelular obligatorio *Mycobacterium leprae*, descubierto por Gerhard Hansen en 1873 (1). Afecta la piel y los nervios periféricos, siendo una de las principales causas de neuropatía periférica después de la diabetes mellitus. En 2000 se dejó de considerar un problema de salud pública; sin embargo, es endémica en 11 países, y en América se siguen reportando casos, formando parte de las Enfermedades Infecciosas Desatendidas (EID), definidas como un conjunto de enfermedades de origen infeccioso que en la actualidad persisten

exclusivamente en las comunidades más pobres y postergadas del mundo, donde frecuentemente se agrupan y sobreponen (2).

Las manifestaciones clínicas son variadas y dependen de la capacidad inmunológica del individuo en el momento de la infección. La organización mundial de la salud (OMS) creó la estrategia mundial contra la lepra 2016–2020 con el objetivo fortalecer la implicación del gobierno de los países afectados, la coordinación, alianzas y la detención temprana (3).

Actualmente en El Salvador la incidencia de la enfermedad de Hansen es baja y se realizan esfuerzos en conjunto con la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para la creación, seguimiento de recomendaciones sobre el manejo clínico, terapéutico y rehabilitación de casos crónicos incapacitantes. La suposición errónea de su erradicación, el estigma que prevalece en la concepción cultural, promueven el subdiagnóstico y dificulta el tratamiento de esta enfermedad. El objetivo del presente estudio fue actualizar los conocimientos previos en cuanto a su epidemiología, fisiopatología, clasificación, diagnóstico y tratamiento justificada por la práctica médica que exige la búsqueda sistemática de información actualizada a través de la investigación para dar respuestas a las interrogantes que surgen durante la atención de pacientes con dermatosis y manifestaciones clínicas compatibles con lepra.

## METODOLOGÍA

Se realizó la revisión de la literatura científica actual sobre lepra por medio de búsquedas bibliográficas en bases de datos Pubmed y Cochrane utilizando los términos de búsqueda "leprosy" OR "Mycobacterium leprae" en combinación con "Skin Manifestations" AND "Dermatology". Se incluyeron 11 artículos realizados en varias regiones de América y tres en la India. Referentes a estudios transversales, revisiones sistemáticas y bibliográficas en inglés y español publicados en los últimos 10 años. Además se realizó la revisión de cuatro libros y 12 documentos referentes a guías y lineamientos técnicos internacionales y nacionales de lepra, luego se efectuó una revisión bibliográfica de tipo narrativo del análisis del contenido de la literatura consultada.

## Resultados

### Epidemiología

La enfermedad de Hansen o Lepra afecta a cualquier raza, a todos los tipos de piel y colores de piel. Posee un índice de contagio bajo, no mayor de 5%. Se ha

observado una mayor frecuencia en relación con la pobreza, promiscuidad, falta de servicios sanitarios y la desnutrición por lo que constituye un problema prioritario en países subdesarrollados (3).

La lepra a pesar de ser catalogada por la OPS como un EID, posee gran potencial de eliminación gracias a intervenciones existentes costo-efectivas. De acuerdo al análisis epidemiológico que se hizo para El Salvador a partir del reconocimiento de la determinación social en salud y desafíos planteados para cada EID, se categorizó como una infección en fase de eliminación (4). La eliminación de la lepra como un problema mundial de salud pública se logró en 2000. Esta meta se definió como una prevalencia registrada de menos de 1 caso de lepra por 10 000 habitantes (1).

En el caso de El Salvador, desde 2012 hasta el año 2018, se han reportado un total de 22 casos (5), mientras que los departamentos y municipios más afectados durante este periodo fueron: San Salvador, El Paisnal, Aguilares; San Miguel, Milagro de la Paz; Chalatenango, Nueva concepción; Santa Ana Masahuat y Sonsonate, Caluco (6). Desde la creación del programa nacional para el control de la lepra en el Ministerio de Salud de El Salvador (MINSAL) en 1995, se ha logrado el mantenimiento de una incidencia baja, ya para 2014 su tasa de prevalencia fue casi constante, manteniéndose en el rango de 0.1 a 0.2 x 10,000 habitantes (4).

La OMS, en 2016, presentó la estrategia mundial contra la Lepra 2016-2020: «Avancemos rápidamente hacia un mundo sin lepra» (3). En vista de que El Salvador notificaba anualmente entre uno a dos casos por año a pesar del trabajo de vigilancia epidemiológica y en respuesta a las nuevas directrices creadas por la OMS en 2016. En tanto, el MINSAL a través del Programa Nacional de Lepra, solicitó a la OPS/OMS asistencia técnica para revisar y actualizar las recomendaciones sobre manejo clínico, terapéutico y rehabilitación de casos crónicos incapacitantes, con énfasis en la implementación del esquema de tratamiento con múltiples medicamentos y en las recomendaciones para bús-

queda de contactos. Para ello se desarrollaron talleres de actualización con médicos, dermatólogos, patólogos y personal de laboratorio, a quienes se informó de la importancia del análisis clínico para el diagnóstico de la enfermedad de Hansen (7). Las recomendaciones del manejo integrado posibilitarán que el país comience la eliminación de la Lepra como un problema de salud pública (8).

## Etiología

La enfermedad de Hansen es causada por los bacilos *Mycobacterium leprae*, y *Mycobacterium lepromatosis* (en adelante, "M." como abreviatura de género "*Mycobacterium*"). El *M. leprae* pertenece a la clase *Actinomycetales*, orden *Mycobacteriales*, familia *Mycobacteriaceae*. Es aerobio, inmóvil, no esporulado, su membrana plasmática es conformada por proteínas, glicolípido fenólico, arabinoglicanos, peptidoglicanos y ácidos micólicos; estos últimos responsables de su ácido alcohol resistencia (9). El *M. leprae* se caracteriza por no ser cultivable en medios artificiales debido a su reducido genoma y efectos derivados en su metabolismo (10).

## Transmisión

El enfermo bacilífero es la principal fuente de transmisión del *M. leprae*, siendo la vía respiratoria puerta de salida y entrada a través de secreciones nasales o esputo. La transmisión cutánea es posible por contacto directo con nódulos multibacilares ulcerados (11). Además, se han descrito casos de inoculación por contaminación de pequeñas heridas o por medio de instrumentos utilizados para tatuar (12).

Existe evidencia de la presencia de *M. leprae* en tejido placentario y en cordón umbilical de recién nacidos desde 1928; así, también, se ha aislado el bacilo en leche materna y se sabe que es posible la transmisión por esta vía; sin embargo, en la actualidad se considera poco común y multifactorial (13). En otras secreciones como lágrimas, sudor, orina, heces, bilis, semen y mucosas genitales, se ha aislado el bacilo por lo que se consideran medios potenciales de transmisión (14), (15).

## Fisiopatología

El *Mycobacterium leprae* al entrar al organismo es fagocitado y destruido por los polimorfonucleares. En la enfermedad de Hansen el bacilo logra evadir esta barrera defensiva, por lo que es fagocitado por macrófago, el complejo bacilo-macrófago se aloja en la piel, en las mucosas y alrededor de vasos sanguíneos y los nervios (16). En 2020 han surgido nuevos hallazgos en cuanto a la fisiopatología de la enfermedad de Hansen, Cristina et al. Indica que existe interferencia entre el metabolismo celular y las respuestas inflamatorias / inmunes y explica cómo estas pueden influir entre sí.

Después de la invasión, el *Mycobacterium Leprae* interfiere en las vías oxidativas de la célula, e induce la acumulación de lípidos (fosfolípidos oxidados y ésteres de colesterol) los cuales son utilizados por *M. leprae* como fuente de nutrientes; Es por medio de estos mecanismos y cambios en la fisiología de la célula que el bacilo propicia su replicación y supervivencia (17).

## Inmunología

El trasfondo genético interviene en el tipo y magnitud de las respuestas inmunes a la infección (18). Se ha descrito la existencia de un factor natural de resistencia o «Factor N» presente en aproximadamente 95% de la población, determinado por la ausencia de genes que la micobacteria necesita para reprogramar la célula (19).

La forma de la enfermedad que se desarrolle, entre las que se definen las formas estables o polares: lepra lepromatosa (LL) y tuberculoide (LT), y en dos grupos de casos inestables y dimorfos: lepra indeterminada y lepra borderline tuberculoide, borderline lepromatosa y borderline borderline dependerá del mecanismo inmunogenético que se active. Pudiendo ser anérgico o hiperérgico. Los casos tuberculoideos (LT) tienen una fuerte respuesta Th1, mientras que la Lepra lepromatosa se caracteriza por poseer una respuesta inmunológica humoral tipo Th2 (19). Recientemente Hugo

Vincentin et. al, evidenció que los ligandos KIR (células asesinas naturales que contienen receptores con dominios tipo inmunoglobulina) y el HLA actúan como factores de riesgo en el desarrollo de lepra lepromatosa y borderline (20).

Clasificación propuesta por Ridley y Jopling (1962-1966)	Clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1982	Clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1988
Toma en cuenta cuatro parámetros: clínico, histológico, respuesta inmune del paciente al bacilo e índice bacteriológico.	Toma en cuenta solamente el índice bacteriológico.	Toma en cuenta solamente el parámetro clínico.
Clasifica la lepra en 5 grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indeterminado (I)</li> <li>• Tuberculoide (T)</li> <li>• Borderline Tuberculoide (BT)</li> <li>• Borderline Borderline (BB)</li> <li>• Borderline Lepromatoso (BL)</li> <li>• Lepromatoso (L)</li> </ul>	Clasifica la lepra en dos grupos: <p><b>Lepra Paucibacilar</b>                      Caracterizada por tener un índice bacteriológico inferior a 2+.</p> <p><b>Lepra Multibacilar</b>                      Caracterizada por tener un índice bacteriológico superior o igual a 2+.</p>	Clasifica la lepra en dos grupos: <p>Lepra Paucibacilar                      Caracterizada por presentar hasta cinco lesiones cutáneas y / o solo un tronco nervioso involucrado.</p> <p>Lepra Multibacilar                      Caracterizada por presentar más de 6 lesiones cutáneas y/o más de un tronco nervioso involucrado.</p>

**Tabla 1. Clasificación de la lepra. Fuente: (21)**

La clasificación de la lepra propuesta por Ridley y Jopling entre 1962-1966 sigue siendo la más ampliamente utilizada actualmente por su mayor especificidad de acuerdo a los parámetros incluidos en su evaluación (21).

## Manifestaciones clínicas

### Lepra indeterminada

Corresponde a la etapa más temprana de la lepra. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por una o más maculas hipopigmentadas pobremente

demarcadas, anestésicas, alopecicas y anhidróticas. Las lesiones usualmente se encuentran situadas en el tronco, mejillas, región anterior del cuello y glúteos (18). Ver figura 1 (18).



**Figura 1. Lepra indeterminada.**

## Lepra Lepromatosa

Se manifiesta por múltiples maculas eritematosas, pápulas, nódulos y placas; Ampliamente distribuidas, usualmente simétricas. Topografía más frecuente: rostro, glúteos y extremidades inferiores (18). Se divide en dos tipos clínicos principales: nodular y difusa; la lepra lepromatosa nodular se caracteriza por nódulos que pueden ir precedidos de lesiones como manchas eritematosas o hipocrómicas. De predominio supraciliar e interciliar, mejillas,

nariz, pabellones auriculares, tronco, nalgas y extremidades. En casos avanzados los nódulos se ulceran deformando la región facial y aparece la facies leonina (22). La lepra lepromatosa difusa consta de dos fases de presentación clínica, una suculenta y otra atrófica; la fase suculenta como una infiltración difusa generalizada, en el rostro genera aspecto de mixedema o cara en “luna llena”, con piel lisa, brillante y turgente, con el tiempo o por el tratamiento la piel se atrofia, tiene aspecto seco, plegado y escamoso: fase atrófica (18). Ver figura 2 (18).



Figura 2. Lepra Lepromatosa Nodular y Lepra Lepromatosa Difusa.

## Lepra Tuberculoide

Clínicamente se caracteriza por lesiones asimétricas, escasas, situadas en cara, tronco, glúteos y miembros, constituidas por placas nodulares, infiltradas, escamosas, de forma circular, ovals o anulares, de tamaño variable, aspecto brillante, liquenoide, duros y firmes. Ver figura 3 (18). El paciente manifiesta una disminución en la sensibilidad en el sitio de las lesiones (23).

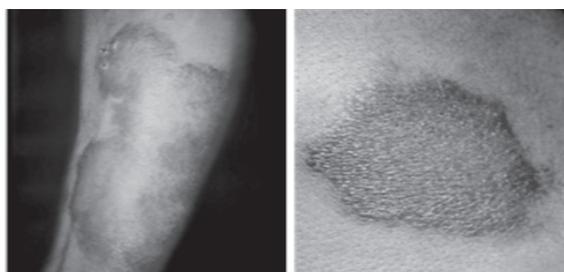


Figura 3. Lepra Tuberculoide

## Casos dimorfos, interpolares o borderline

Clínicamente pueden presentarse como maculas eritematosas, hipopigmentadas, bien delimitadas o placas infiltradas de bordes irregulares, definidos, con lesiones satélite acompañantes si se trata de lepra borderline tuberculoide. En la lepra Borderline lepromatosa predomina el aspecto lepromatoso y se caracteriza por maculas eritematosas, pápulas

y/o nódulos simétricamente distribuidos en la superficie corporal acompañados de disminución en la sensibilidad de las mismas. En los casos Borderline Borderline las lesiones clínicamente son parecidas a las lesiones vistas en el tipo de lepra borderline tuberculoide o borderline lepromatoso, las cuales tienden a ser bilaterales y simétricas. (18). Ver figura 4(18).



Figura 4. Lepra Dimorfa, interpolar o borderline.

## Diagnóstico

### Definición de caso

Persona con una o más de las siguientes características: lesiones cutáneas hipopigmentadas o eritematosas con pérdida clara de la sensación, compromiso de los nervios periféricos, demostrado por engrosamiento claro con pérdida de sensación, frotis cutáneo positivo para bacilos ácido alcohol resistentes y que no ha completado un curso entero del tratamiento (24).

Dentro de las herramientas diagnosticas más ampliamente utilizadas en lepra están: baciloscopia, leprominoreacción y estudio histológico cuyos resultados dependerán del tipo de lepra en que se presenta (Tabla2).

Método diagnóstico	Lepra Lepromatosa	Lepra Tuberculoide	Lepra Indeterminada	Grupo Dimorfo
<b>Baciloscopia</b>	Positiva con abundantes bacilos	Negativa con escasos bacilos	Sin o con escasos bacilos	Positiva, con abundantes bacilos en casos borderline y borderline lepromatoso, o negativa y con escasos bacilos En casos borderline tuberculoide
<b>Leprominorreacción</b>	Mitsuda negativa	Mitsuda Positiva	Mitsuda negativa	Mitsuda negativa
<b>Histopatología</b>	Granuloma lepromatoso Con células de Virchow con bacilos y banda subepidérmica de unna.	Granuloma tuberculoide con Células epitelioides y gigantes tipo langhans sin presencia de bacilos	Infiltrado de linfocitos e histiocitos inespecíficos rodeando vasos y anexos, casi nunca se encuentra bacilos	<b>Borderline Tuberculoide:</b> Granuloma de células epitelioides, pocas células gigantes, abundantes linfocitos  <b>Borderline Borderline:</b> Células epitelioides, pocos linfocitos, pocas células gigantes, puede haber bacilos  <b>Borderline Lepromatoso:</b> Granuloma difuso en dermis superficial y profunda, banda de unna, linfocitos, histiocitos y bacilos presentes.

**Tabla 2. Métodos Diagnósticos de Lepra. Fuente: (18)**

En la actualidad las técnicas moleculares para la identificación de *M. leprae* destacan por su mayor sensibilidad, la detección molecular del *M. leprae* se basa en el uso de cebadores específicos dirigidos al gen *pra* que codifica un antígeno proteico rico en prolina y el gen LSR/15K. Esta técnica se puede aplicar a muestras de biopsia de piel, nervios, hisopados orales, nasales y frotis sanguíneo. Permite detectar cantidades pequeñas de bacilos en los tejidos; además, es útil para demostrar la infección subclínica en los contactos, seguimiento del tratamiento,

determinar la curación de los pacientes o su resistencia a los medicamentos (25).

### Tratamiento

La OMS, desde 1982, recomendó el uso de tratamiento multimedicamentoso combinando con rifampicina, clofazamina, y dapsona para el tratamiento de la lepra (26). Desde 2018 la OMS, recomienda el uso de los tres fármacos, tanto para pacientes Multibacilares (MB) como Paucibacilares (PB), difiriendo únicamente en la duración del tratamiento (27). (Tabla 3)

Edad	Medicamento	Dosis y Frecuencia	Duración	
			MB	PB
Adultos	Rifampicina	600 mg. una vez al mes	12 ME- SES	6 MESES
	Clofazamina	300 mg. una vez al mes y 50 mg. cada día		
	Dapsona	100 mg. cada día		
Niños 10 a 14 años	Rifampicina	450 mg. una vez al mes	12 ME- SES	6 MESES
	Clofazamina	150 mg. una vez al mes, 50mg. días alternos		
	Dapsona	50 mg. cada día		
Niños <10 años o <40kg.	Rifampicina	10 mg. /kg. una vez al mes	12 ME- SES	6 MESES
	Clofazamina	100mg. una vez al mes, 50mg dos días cada semana		
	Dapsona	2 mg. /kg. cada día		

**Tabla 3. Régimen poliquimioterapia vigente por la OMS (2018). Fuente: (28)**

En El Salvador la última actualización de los Lineamientos Técnicos para Prevención y Control de la Enfermedad Hansen se realizó en 2016 y, sin embargo, se continúa proponiendo el régimen aprobado por la OMS en 1982 (8). En Estados Unidos, por otra parte, el tratamiento actual es más extenso, se excluye la clofazamina del tratamiento de lepra

paucibacilar y todos los fármacos son a dosis diarias. El Programa Nacional de la Enfermedad de Hansen declara no seguir el régimen propuesto por la OMS en 2018, porque según evidencia es más eficaz un tratamiento más intensivo y de mayor duración (29). En la tabla 4 se muestra una comparación abreviada de los regímenes de la poliquimioterapia utilizada en el tratamiento de la Lepra.

Modificaciones Propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)			Régimen Actual En El Salvador (2016)		Régimen Actual En Estados Unidos (2018)	
AÑO	MB	PB	MB	PB	MB	PB
1982	Tres fármacos durante 24 meses	Tres fármacos durante 6 meses	Tres fármacos durante 24 meses	Dos fármacos durante 6 a 9 meses	Tres fármacos diarios durante 24 meses	Dos fármacos diarios durante 12 meses
1998	Tres fármacos durante 12 meses	Dos fármacos durante 6 meses				
2018	Tres fármacos durante 12 meses	Tres fármacos durante 6 meses				

**Tabla 4. Comparación abreviada de regímenes de poliquimioterapia para el tratamiento de la lepra. Fuente: (8), (28), (29).**

## Vacunas

La vacuna BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) al nacimiento es efectiva reduciendo el riesgo de lepra, es por esto que debe continuarse su uso en países con alta prevalencia de lepra. Actualmente se está probando una vacuna específica para lepra llamada LepVax LEP-F1 + GLA-SE compuesta por el antígeno LEP-F1 y un Receptor Glucopyranosyl lipid adjuvant: GLA, que ha mostrado reducir la severidad de la enfermedad en armadillos y ha sido probada en humanos sanos demostrando su seguridad y tolerabilidad (30).

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Hansen es un problema de actualidad, donde en la país aún se reportan casos, por lo que los médicos deben procurar una formación continua, básica pero libre de conjeturas y así un diagnóstico oportuno para prevenir complicaciones y contagios.

La vía de transmisión principal continúa siendo el contacto directo con pacientes bacilíferos por medio de la inhalación de gotículas nasales y orales, pero existen otras vías de transmisión menos acep-

tadas y difíciles de estudiar debido a características intrínsecas del patógeno como la vía de transmisión gastrointestinal, por vectores o secreciones corporales.

Los avances en la fisiopatología de la enfermedad más cuantiosos han sido a la luz de descubrimientos genéticos y procesos inmunológicos que a su vez revelan nuevas dianas terapéuticas y permiten dilucidar los mecanismos celulares que dan origen a las variadas manifestaciones clínicas de la lepra.

Con el estudio de estas últimas se evidenció la complejidad y ubicuidad que puede llegar a tener el bacilo. La clasificación propuesta por Ridley y Jopling

(1962-1966) se mantiene en uso y con base a ella es posible asignar un régimen de tratamiento, que continua siendo multimedicamentoso y extenso. En El Salvador no se aplica el régimen actualizado por la OMS. No se ha aprobado aún la administración de una vacuna específica.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores refieren no tener conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Couto Dal Secco RG FKCDAM. A synopsis of the history of Hansens disease. *Wien Med Wochenschr* [Internet]. 1 Octubre 2017 [Consultado 2 Agosto 2020]; 167(1): 27-30. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10354-017-0590-2>
2. Ministerio de Salud. Plan nacional para la prevención, control y eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas. [Online].; 2014 [cited 9 Noviembre 2020]. Disponible en: [http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/planes/plan\\_control\\_enfermedades\\_infecciosas\\_desatendidas.pdf](http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/planes/plan_control_enfermedades_infecciosas_desatendidas.pdf)
3. Organización Mundial para la Salud. Estrategia mundial para la lepra 2016-2020. [Consultado 3 Agosto 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/estrategia-mundial-para-lepra-2016-2020-acelerar-accion-hacia-mundo-sin-lepra>
4. Ministerio de Salud. Plan nacional para la prevención, control y eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas. [Consultado 2 Agosto 2020]. Disponible en: [http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/planes/plan\\_control\\_enfermedades\\_infecciosas\\_desatendidas.pdf](http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/planes/plan_control_enfermedades_infecciosas_desatendidas.pdf).
5. Ministerio de Salud de El Salvador. Ministerio de Salud mantiene control de la lepra. [Consultado 3 Agosto 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.sv/download/boletin-epidemiologico-semana-38-del-16-al-22-de-septiembre-de-2018>
6. Ministerio de Salud. Boletín epidemiológico semana 38 ( del 16 al 22 de Septiembre de 2018). [Consultado 2 Agosto 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.sv/download/boletin-epidemiologico-semana-38-del-16-al-22-de-septiembre-de-2018/>
7. Organización Panamericana de la Salud. Actividades de cooperación técnica 2016-2017. [Consultado 3 Agosto 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/els/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=1826-memoria-ops-oms-16-17-compressed&category\\_slug=documentos-varios-1&Itemid=364](https://www.paho.org/els/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1826-memoria-ops-oms-16-17-compressed&category_slug=documentos-varios-1&Itemid=364).
8. Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos para la prevención y control de la enfermedad de Hansen (Lepra). [Consultado 3 Agosto 2020]. Disponible en: [http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos\\_prevenicion\\_y\\_control\\_de\\_lepra.pdf](http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_prevenicion_y_control_de_lepra.pdf).
9. Liliana MM LC. La lepra: Leprosy: pathology awareness based. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 23 Enero 2012 [Consultado 4 Agosto 2020]; 33(1): 32-43. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=40013>
10. Sasaki S TF. Mycobacterium leprae and Leprosy: A Compendium. *Microbiology and Immunology* [Internet]. 14 Noviembre 2013 [Consultado 4 Agosto 2020]; 45(11): 729-736. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1348-0421.2001.tb01308.x?sid=nlm%3Apubmed>
11. Kang S. Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. New York: Mc Graw Hill; 2019.
12. Bratschi MW. Current knowledge on Mycobacterium leprae transmission: A systematic literature review. *Leprosy Review* [Internet]. 12 Junio 2015 [Consultado 4 Agosto 2020]; 86(2): 144-155. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/281030220\\_Current\\_knowledge\\_on\\_Mycobacterium\\_leprae\\_transmission\\_A\\_systematic\\_literature\\_review](https://www.researchgate.net/publication/281030220_Current_knowledge_on_Mycobacterium_leprae_transmission_A_systematic_literature_review).
13. Zhiming Chen. Intact Mycobacterium leprae Isolated from Placenta of a Pregnant Woman, China. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 4 Agosto 2019 [Consultado 4 Agosto 2020]; 25(8). Disponible en: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/8/19-0114\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/8/19-0114_article).
14. Bernard Naafs. Factors influencing the development of leprosy: An overview. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases* [Internet]. 2 Marzo 2001 [Consultado 4 Agosto 2020]; 69(1): 26-33. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/11863266\\_Factors\\_influencing\\_the\\_development\\_of\\_leprosy\\_An\\_overview](https://www.researchgate.net/publication/11863266_Factors_influencing_the_development_of_leprosy_An_overview)
15. Abraham A. Acid-Fast Bacilli in Semen. *International Journal of Leprosy* [Internet]. 10 Septiembre 1990 [Consultado 8 Noviembre 2020]; 58(3): 466-468. Disponible en: <http://ila.ilsr.br/pdfs/v58n3a03.pdf>.

16. Ploemacher T. Reservoirs and transmission routes of leprosy; A sistematic review. PLOS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 13 Febrero 2020 [Consultado 4 Agosto 2020]; 14(4): 1-27. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0008276&type=printable>.
17. Cristiana Santos de Macedo. New insights into the pathogenesis of leprosy: contribution of subversion of host cell metabolism to bacterial persistence, disease progression, and transmission. F1000 Research [Internet]. 1 Enero 2020 [Consultado 4 Agosto 2020]; 31(9). Disponible en: <https://f1000research.com/articles/9-70/v1>
18. Arenas R. Dermatología. 7th ed. Ciudad de Mexico: Mc Graw Hill; 2019
19. Bhandari J. Leprosy ( Hansen Disease). Treasure Islaand: StatPearls Publishing [Internet]. Junio May 2020 [Consultado 7 Agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559307/>.
20. Alves HV. The impact of KIR/HLA genes on the risk of developing multibacillary leprosy. PLOS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 26 Septiembre 2019 [Consultado 9 Noviembre 2020]; 13(9). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007696#pntd-0007696-t002>.
21. Tassleem Arif. Classification of leprosy-From past to present. Journal of Pakistan Association of Dermatologists [Internet]. 1 Junio 2018 [Consultado 9 Agosto 2020]; 28(1): 95-99. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/326464071\\_Classification\\_of\\_leprosy-From\\_past\\_to\\_present](https://www.researchgate.net/publication/326464071_Classification_of_leprosy-From_past_to_present).
22. Jean L B. Dermatology. 3rd ed. USA: Elsevier; 2012.
23. Amado S. Lecciones de Dermatología. 16th ed. Ciudad de Mexico: Mc. Graw Hill; 2015
24. Organización Panamericana de la Salud. Boletín Epidemiológico. [Online].; 2002 [cited 9 Noviembre 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/spanish/sha/be\\_v23n2-cover.htm](https://www.paho.org/spanish/sha/be_v23n2-cover.htm).
25. Organización Panamericana de la Salud. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social Paraguay. [Online].; 2017 [cited 9 Noviembre 2020]. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/11/963833/7-manual-diagnostico-laboratorial-version-final.pdf>.
26. Bennett BH. Leprosy: Steps Along the Journey of Eradication. Public Health Reports [Internet]. [Consultado 10 Agosto 2020]; 123(2): 198-205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2239329/>.
27. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra. [Consultado 4 Agosto 2020]. Disponible en: <http://www.paho.org/es/documentos/guidelines-diagnosis-treatment-and-prevention-leprosy>
28. Organización Mundial de la Salud. Directrices para el diagnostico, tratamiento y prevención de la lepra. [Consultado 10 Agosto 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290227007-spa.pdf?sequence=37&isAllowed=y>.
29. Health Resources and services administration. Recommended Treatment Regimens. [Online].; 2018 [cited 11 Agosto 2020]. Disponible en: <https://www.hrsa.gov/hansens-disease/diagnosis/recommended-treatment.html>.
30. Malcolm S. A phase 1 antigen dose escalation trial to evaluate safety, tolerability and immunogenicity of the leprosy vaccine candidate LepVax (LEP-F1 + GLA-SE) in healthy adults. Vaccine [Internet]. 11 Febrero 2020 [Consultado 12 Agosto 2020]; 38(7): 1700-1707. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19317025?via%3Dihub>.