

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA

"TRATAMIENTO DE LA LEPRA CON BCG"

Testis que para obtener el Diploma
de Especialista en Inmunología --
Clínica y Alergia presenta el M.C.

JESUS HUMBERTO DEL REAL SANCHEZ

HOSPITAL GENERAL, C.M.N. .I.N.S.S.

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO DE 1980.

[Handwritten signature]

TESTIS CON
FALLA DE ORIGEN

ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION.

La Lepra continua siendo en México un problema de salud pública, una enfermedad en la que poco se piensa, porque se cree -- que ya prácticamente no existe o se tienen ideas muy equivocadas -- acerca de su realidad, aunque se desconocen las cifras exactas, -- se calcula que existen entre 50 y 100 mil leprosos en el país (1, 2). A pesar de que la enfermedad se conoce desde hace siglos, poco se sabe acerca de la patogenia que permita llevar un control adecuado del padecimiento (1,2,3,4,5,6,7), que afecta a más de 12 millones de personas en el mundo (5,18).

La lepra es una enfermedad general, infecciosa, sistémica, -- no hereditaria ni transmisible a través de la placenta, se adquiere por exposición adecuada con manifestaciones clínicas en piel, -- troncos nerviosos periféricos, órganos y vísceras, de evolución -- crónica que tiene como agente causal al *Micobacterium Leprae* (2).

El *Micobacterium Leprae* fué descubierto por Gerard Henri Armauer Hansen en 1873, es un bacilo intracelular ácido alcohol resistente que mide aproximadamente de 1.5 a 6 micras de largo por 0.2 a 0.4 micras de ancho, se agrupa en forma de masas o globias, -- su virulencia es escasa y es muy lábil (1). No se ha podido cultivar in vitro, solo se ha logrado una leve infección en armadillos y la susceptibilidad de estos animales fué del 40% (8), esto representa una gran dificultad para estudiar las características inmunológicas del *Micobacterium Leprae* (8), que permitan estudiar ampliamente la relación parásito huesped, que traen consigo las variantes del padecimiento (6,7,9).

La lepra se ha estudiado desde diferentes puntos de vista -- (clínico, histológico, bacteriológico, inmunológico etc.); uno -- de los problemas para estos estudios, lo constituyen las diferentes clasificaciones de la enfermedad que permitan una mejor extrapolación de las datos obtenidos por los diferentes investigadores ya que la mayoría de los autores anglosajones (3, 6, 7, 9), usan la clasificación de Ridley-Jopling (10), mientras que los investigadores latinoamericanos utilizan la clasificación Internacional

CLASIFICACION INTEGRAL DE LA LEPRO
ESCUELA DERMATOLOGICA MEXICANA
 (José Barba Rubio)

	<u>Clinica</u>	<u>Bacteriol.</u>	<u>Inmunol.</u>	<u>Histopatol.</u>	<u>Evolución</u>	<u>Aspecto Sanitar.</u>
"L"	Características típicas nod. o difusa.	R. L. C. X X X R. M. N X X X	Mitsuda (-)	Estructura lepromatosa, cél. de Virchow.	No curación espontánea	Casos -- trasmisibles.
"T"	Características típicas leprides.	R. L. C X (-) R. M. N (-)	Mitsuda X X X	Estructura tuberc. cel. epitelioides cel. gigantes	Curación espontánea.	Casos no transmisibles.
"I"	Manchas hipocrómicas Anestésic. Anhidrót. Alopécicas	R. L. C (-) R. M. N (-)	Mitsuda (-)	Infiltrado plasmocitario inespecífico.	Curación espontánea.	No transmisibles ? Pueden de finirse a "L" o "T"
"D"	Aspecto semejante al tuberculoides.	R. L. C X X R. M. N X X	Mitsuda (-)	Estructura lepromatosa y bosquejos de est. tde	Se definen como "L" No curación	Casos - trnasmisibles.

- "L" Tipo "L" = lepra lepromatosa
- "T" Tipo "T" = lepra tuberculoides
- "I" Grupo "I" = lepra indeterminada
- "D" Grupo "D" = lepra dimorfa (interpolares)

Con algunas modificaciones esta es la Clasificación Internacional de la Lepra aceptada en el VI Congreso Internacional de Lepra en Madrid, en 1953.

En el aspecto inmunológico se han realizado estudios tendientes a demostrar el grado de protección que padecen los individuos que padecen lepra, estos estudios se han encaminado a valorar por diferentes métodos, la inmunidad humoral, celular y la fagocitosis (11,12,13,14,15,16,17).

Una de las prioridades de la OMS, es la relacionada con la investigación hacia el descubrimiento de nuevos procedimientos para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad de Hansen (4,5,18).

En 1939, Fernández en la Argentina, comunicó la observación de que los niños negativos a la prueba de la Lepromina (Mitsudane negativos) se positivizaban a ésta prueba al recibir el BCG, dado que en la lepra, la reactividad a la lepromina se asocia con una mayor resistencia de la enfermedad, se propuso que la aplicación del BCG podría conferir cierta inmunidad contra la enfermedad (19).

La sugestión de Fernández fue acogida por los leprólogos de todo el mundo, quienes realizaron observaciones del efecto protector del BCG en poblaciones con formas muy diferentes de lepra, en números variables y en tiempos también distintos que reportaban eficacias variables entre 85 y 95 % (19).

Las diferencias en la planeación experimental hicieron que la OMS auspiciara investigaciones controladas en distintas partes del mundo, con el objeto de valorar la eficacia profiláctica del BCG; los estudios fueron llevados a cabo en Uganda, Nueva Guinea y Burma. Las conclusiones de estos estudios fueron, que no era recomendable la vacunación a nivel nacional, en los países donde predominase la lepra de tipo lepromatoso y en las zonas donde la forma tuberculosa fuese la dominante, la naturaleza reversible de esta variedad no hacían atractiva la vacunación masiva (18,20)

Después de más de 30 años la diamino-difenil-sulfona (DDS) continúa aún siendo el medicamento básico en el tratamiento básico de la lepra, disponiéndose de otros que han mostrado ser poco

satisfactorias, por lo que deben buscarse nuevas alternativas que permitan un mejor manejo de los pacientes leproso (18).

Basados en numerosos reportes encaminados hacia la estimulación inespecífica de la respuesta inmune con BCG en forma repetitiva en cáncer, sobre todo en melanomas (21, 22, 24) y en forma específica-inespecífica en lepra (4, 26, 27, 39), este trabajo de investigación está encaminado a valorar la utilidad terapéutica del BCG en los pacientes con lepra lepromatosa y ver la posibilidad de virar-hansenianos de tipo lepromatoso a tuberculoide (desde el punto de vista histopatológico) y, si estos cambios tenían alguna correlación clínica.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo fue llevado a cabo en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS, habiendo iniciado con 16 pacientes y terminado 7, debido a que 9 de ellos abandonaron el tratamiento, algunos por los cuadros de eritema nodoso que desencadenaron durante la aplicación del BCG, y otros por razones que se ignoran. El cuadro número 1 resume algunas de las características de los pacientes.

Cuadro número 1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Paciente Número	Edad del paciente	Diagnóstico Clínico	Evolución aparente	Tiempo de tra- tamiento con DDS
1	55 años	LL-N	6 años	6 años
2	51 "	LL-N	6 "	6 "
3	26 "	LL-N	5 "	1 "
4	54 "	LL-N	8 "	7 "
5	34 "	LL-N	9 "	1 "
6	40 "	LL-N	4 "	3 "
7	54 "	LL-N	4 "	2 "

LL-N = Lepra lepromatosa nodular.

De los 7 pacientes que terminaron el estudio, 4 eran de sexo masculino y 3 del sexo femenino, cuya edad variaba de 26 a 55 años. Todos los pacientes tenían diagnóstico clínico de lepra lepromatosa nodular hecho por el Servicio de Dermatología y corroborado por la imagen histopatológica, todos ellos bajo tratamiento con DDS -- por lo menos durante el último año.

Como control se tuvieron 8 pacientes con características semejantes a las de los pacientes en estudio. En parte el mismo grupo en estudio, sirvió como control desde el punto de vista clínico, -- al comparar sus condiciones clínicas un año antes de la aplicación del BCG, en el que solo se encontraban con DDS, y un año después-- en el que además de la DDS, habían recibido BCG.

Los pacientes iniciaron su estudio a principios de 1977, habiendo seguidos desde el punto de vista inmunológico, histopatológico y clínico, durante 1 año, que son los resultados que aquí se reportan, planeándose revisiones anuales para ver el efecto del -- BCG en la lepra lepromatosa a largo plazo.

Antes de iniciar la administración del BCG, a los pacientes se les practicaron las siguientes intradermoreacciones: lepromina, -- PPD y Candidina, para valorar la hipersensibilidad retardada, así como determinación de inmunoglobulinas y toma de biopsias de la -- piel de los sitios afectados, además de exámenes generales que nos permitiesen valorar las condiciones clínicas de los pacientes y poder observar algunas alteraciones consecutivas a la administración del BCG.

Otro de los aspectos importantes llevados a cabo antes de iniciar el estudio fue: explicar a todos los pacientes el tipo de tratamiento que se pretendía utilizar, los probables efectos indeseables y riesgos que ello implicaba, así como sus posibilidades de curación o mejoría, estando todos ellos de acuerdo.

El cuadro número 2 resume el esquema general del estudio, en el que pueden observarse la secuencia de los diferentes exámenes -- practicados.

APLICACION DEL B. C. G.

<u>PRIMER PERIODO.</u> - Aplicación de altas dosis: de una a dos se manas cada aplicacion, durante uno a dos meses.	<u>SEGUNDO PERIODO.</u> - Aplicación de dosis bajas: aproximadamente cada dos semanas, durante ocho - meses.
---	--

TOMA DE BIOPSIAS

Antes de iniciar el primer período de aplicación del B. C. G.	Durante la aplica ción del primer perío do del B. C. G. (de la 3a a la 6a aplicación).	Después de ter minar el primer período de aplica cion del B. C. G.
---	--	--

Se tomaron ademas, biopsias de las primeras pruebas de la LEPRO MINA: la primera a los 15 dias y la segunda a los 30 dias de su -- aplicación.

APLICACION DE INTRADERMOREACCIONES CON: LEPROMINA, PPD 4 UNID. Y CANDIDINA, ASI COMO DETERMINACION DE INMUNOGLOBULINAS

Antes de iniciar el primer período de aplicación del B. C. G.	Durante la aplica ción del primer perío do del B. C. G.	Después de termi nar el primer perío do del B. C. G.
---	---	--

LEPROMINA

Se considero positiva cuando la induración era mayor de 5 mm.

P.P.D. 4 UNID.

Se considero positiva cuando la induración era mayor de 10 mm.

CANDIDINA

Se considero positiva cuando la induración era mayor de 10 mm.

APLICACION DEL BCG. - Se administró BCG proporcionado por los Laboratorios Glaxo, en dos períodos de manera repetitiva; en el -- primero se aplicaron dosis altas y en el segundo dosis bajas como tratamiento de sostén.

a) **Primer período:** Se administró por el método de escarificación dérmica o técnica del parche, para cada aplicación se diluyeron dos ampulas del liofilizado del BCG de los laboratorios Glaxo en 10 ml. de agua bidestilada, esta preparación se suficiente para vacunar a 100 personas contra la tuberculosis (100 décimas). - Durante este primer período se administraron 6 aplicaciones en total; inicialmente se había planeado administrarla cada semana, - pero en algunos pacientes hubo que espaciar su aplicación por la presencia de eritema nodoso, de tal forma que el espacio de tiempo de aplicación varió de 1 a 6 semanas. El tiempo total de este período varió de 2 a 3 meses.

b) **Segundo período:** Se inició 30 días después de haber terminado el primer período de aplicación del BCG, en esta ocasión, el método fue la aplicación subcutánea de una décima de ml. cada dos semanas en la piel de la cara externa de hombros y brazos; -- primeramente se había inyectado por vía intradérmica 20 décimas de ml., aplicada en 3 botones, dosis con la cual desencadenaron cuadros de eritema nodoso intenso muy semejante al observado en la reacción leprosa, con necrosis y ulceración en el sitio de la aplicación, disminuyendo entonces la dosis a 1 décima de ml. cada 2 semanas durante 8 meses.

INTRADERMOREACCIONES. - Se llevaron a cabo utilizando LEPROMINA integral, 4 unidades de PPD y CANDIDINA; las lecturas del PPD y Candidina se hicieron a las 48 horas de su aplicación, considerándose positivas cuando la inauración era mayor de 10 mm., - la lectura de la Lepromina se hizo a los 30 días después de su aplicación, habiéndose tomado biopsias a los 15 y 30 días.

DETERMINACION DE INMUNOGLOBULINAS. - Se hizo por inmunodifusión radial utilizando placas de Behringwerke AG.

BIOPSIAS. - Se efectuaron biopsias; a) Antes de iniciar la primera aplicación del BCG, b) Durante la aparición del eritema nodoso, c) Al final del primer período de aplicación del BCG. Se efectuaron además biopsias de las primeras leprominas a los 15 y 30 días después de su aplicación.

RESULTADOS.

MANIFESTACIONES REACCIONALES CONSECUTIVAS AL BCG.

Primer período de aplicación del BCG. - Todos los pacientes desencadenaron la aparición de eritema nodoso durante este período, en su mayoría posterior a la tercera aplicación del BCG (pacientes 1, 2, 4 y 7) mientras que otros lo hacían posterior a la cuarta aplicación (pacientes 3 y 5), el paciente número 6 lo hizo posterior a la sexta aplicación. La mayoría de los pacientes tuvieron ataques al estado general, viéndose incapacitados por períodos variables de 5 a 20 días, con excepción del número 7.

Segundo período de aplicación del BCG. - Nuevamente la mayoría de los pacientes volvió a presentar eritema nodoso consecutivo a la aplicación intradérmica del BCG, pero en esta ocasión las manifestaciones generales fueron más severas, con necrosis y ulceroación en el sitio de aplicación del BCG, nuevamente el paciente número 7 se vio poco afectado. Al disminuir la dosis y la vía de administración, los pacientes toleraron bien la aplicación del BCG.

MODIFICACIONES CLINICAS. - Al final del tratamiento con BCG la mayoría de los pacientes había experimentado mejoría clínica, calificándose de buena en 5 pacientes (1, 2, 3, 4, 5), regular en 1, (paciente número 6), el paciente número 7 no mostró ningún cambio mientras que el número 3 que desde que se aclaró su enfermedad había tenido frecuentes manifestaciones reaccionales sin que pudiera ser controlada con la terapia a base de DDS, después del tratamiento con BCG y DDS hubo una mejoría notable en las condiciones generales de la paciente.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

INTRADERMOREACCIONES. - a) **Lepromina:** La mayoría de los pacientes se positivizaron durante la administración del período del BCG, pasando de un promedio de 3.4 a 6.1 mm. de induración al final del primer período; b) **PPD:** Algunos pacientes presentaron hipertermia posterior a su aplicación, cuando la reacción era intensamente positiva, habiendo aumentado el diámetro de induración en un 200 % posterior a la aplicación del BCG, en la mayoría de los pacientes; c) **Candidina:** Esta fué la intradermoreacción que presentó menores cambios, ya que solo hubo un aumento promedio de 20 %. El cuadro número 3 resume los resultados de estas pruebas.

Cuadro Número 3. RESULTADOS DE LAS INTRADERMOREACCIONES

Paciente Número	LEPROMINA			PPD 4 U.			CANDIDINA		
	1a	2a	3a	1a	2a	3a	1a	2a	3a
1	3mm	9mm	7mm	7mm	20mm	16mm	3mm	6mm	6mm
2	4"	3"	6"	6"	6"	11"	3"	18"	10"
3	3"	5"	4"	10"	20"	28"	3"	3"	3"
4	3"	6"	6"	3"	20"	15"	8"	6"	6"
5	4"	5"	6"	5"	17"	12"	8"	5"	6"
6	4"	4"	6"	5"	18"	12"	5"	8"	6"
7	3"	4"	8"	5"	25"	22"	5"	5"	6"
Promedio	3.4	4.8	6.1	5.8	17.7	16.5	5.0	7.2	6.1

DETERMINACION DE INMUNOGLOBULINAS. - La mayoría de los pacientes presentó una elevación de la IgG, solo el paciente número 1 presentó cifras normales. La IgA, en general estuvo en cifras normales, con excepción de los pacientes 1 y 5. La IgM se elevó en 6 de los 7 pacientes, estando unicamente normal en el paciente número 1. Las determinaciones de IgD e IgE fueron normales en todos los pacientes. El cuadro número 4 resume los resultados.

Cuadro Número 4. DETERMINACION DE INMUNOGLOBULINAS

Paciente No.		Primera	Segunda	Tercera
1	IgG	1,680 mg/100 ml.	1,540	1,860
	IgA	78 mg/100 ml.	74	80
	IgM	89 mg/100 ml.	82	88
	IgD	0 Unid. Int.	0	0
	IgE	0 Unid. Int.	0	0
2	IgG	3,320 " "	1,700	2,440
	IgA	410 " "	310	290
	IgM	230 " "	208	260
	IgD	20 " "	28	30
	IgE	0 " "	0	0
3	IgG	2,400 " "	2,300	2,520
	IgA	329 " "	260	282
	IgM	350 " "	360	376
	IgD	0 " "	0	0
	IgE	0 " "	0	0
4	IgG	2,520 " "	2,550	2,440
	IgA	410 " "	480	372
	IgM	394 " "	436	290
	IgD	40 " "	62	41
	IgE	0 " "	0	0
5	IgG	2,900 " "	2,620	3,000
	IgA	34 " "	24	30
	IgM	208 " "	256	316
	IgD	50 " "	48	56
	IgE	0 " "	0	0
6	IgG	2,800 " "	2,080	3,360
	IgA	348 " "	334	246
	IgM	204 " "	220	180
	IgD	10 " "	9	0
	IgE	0 " "	0	0
7	IgG	2,520 " "	2,480	2,120
	IgA	152 " "	158	142
	IgM	520 " "	470	398
	IgD	58 " "	100	51
	IgE	0 " "	0	0
Promedios	IgG	2,591 " "	2,178	2,385
	IgA	251 " "	234	206
	IgM	285 " "	290	272
Normales en Nuestro La- boratorio.	IgG	800 a 1,680 mg/100 ml.	(1,240)	
	IgA	140 a 420 mg/100 ml.	(280)	
	IgM	50 a 120 mg/100 ml.	(85)	
	IgD	hasta 105 Unid. Int.		
	IgE	hasta 800 Unid. Int.		

BIOPSIAS.- Las imágenes histológicas de las biopsias de todos los pacientes, antes de iniciar la aplicación del BCG, eran de lepra lepromatosa; y las tomadas de los sitios donde habia aparecido el eritema nodoso, mostraron resultados variables: 2 de ellas con reacción inflamatoria con tendencia a mostrar una estructura tuberculoide, el resto mostraba imágenes mal diferenciadas. En las biopsias de las leprominas, todos los pacientes mostraron un infiltrado crónico con tendencia a formar nódulos y en los pacientes 1 y 2 habia un franco aspecto tuberculoide.

DISCUSION

En general se acepta que, para que un individuo desarrolle un cuadro de lepra lepromatosa, debe de existir un estado de anergia manifestado por una incapacidad del huésped para defenderse contra el bacilo de Hansen (5,1,10,29,30,3,9,7,31). Este factor de predisposición genética es llamado por algunos autores factor de Rotberg (1,2,3), la cual se ha tratado de asociar con los antígenos HL-A, puesta que en esa región del cromosoma, se localizan los genes de respuesta inmune, sin embargo las investigaciones hasta el momento no han mostrado resultados uniformes, incluyendo estudios realizados en pacientes mexicanos. (32,33,34).

En los pacientes lepromatosos, se dice que existe una dicotomía inmunológica en la cual hay una deficiencia de la inmunidad celular, mientras que la inmunidad humoral parece conservarse normal, sin embargo tambien existen anomalías en la respuesta inmune humoral, manifestadas por una serie de anomalías serológicas, como elevación de inmunoglobulinas, alteraciones en el complemento, formación de complejos inmunes, diversos autoanticuerpos, alteraciones que tratan de explicarse por un desequilibrio entre las diversas subpoblaciones celulares involucradas en la regulación de la respuesta inmune (11,5,6,9,35,17,37,7,31,1.29,16).

Aunque el micobacterium leprae y el micobacterium tuberculo-sis muestran una reactividad cruzada (25), lo que hace pensar que la aplicación del BCG pudiese estimular en una forma específica la respuesta inmune en el paciente con lepra, no existe una re-
vi-

sión completa y actualizada sobre el uso terapéutico del BCG en lepra, y los estudios reportados hasta hoy son muy heterogéneos, con poblaciones distintas, dosis y vías de administración diferentes, así como BCG proveniente de diversos laboratorios (26, 27, 28, 39).

Nuestros resultados clínicos están de acuerdo con los reportados previamente en la literatura, ya que durante el tiempo de estudio, la mayoría de los pacientes mostró una mejoría clínica importante (en relación a sus condiciones previas durante el año anterior al inicio de la aplicación del BCG y con el grupo control), lo cual correlacionó con las intradermoreacciones; el desencadenamiento de los cuadros de eritema nodoso creemos que fue producido por la formación de complejos inmunes debidos a la sobrecarga antigénica que significaba la administración continua y a altas dosis del BCG, lo que también condicionaba un empeoramiento del estado general del paciente, lo cual mejoró al disminuir las dosis. Al igual que lo reportado en la literatura nosotros encontramos una elevación de IgG e IgM mientras que la IgA permanecía normal, sin que hubiese cambios importantes consecutivos a la aplicación del BCG.

A pesar de que algunas de las biopsias parecían mostrar una estructura tuberculoide, la mayoría fueron inespecíficas, lo que también está de acuerdo con estudios previos en donde reportan una mejoría clínica importante, sin que existan cambios significativos en la histopatología de las lesiones (26, 39). Nosotros encontramos una positividad de la prueba de la lepromina en la mayoría de los pacientes lo que concuerda con lo reportado por otros investigadores (26) mientras que otros autores reportan un Mitsuda negativo a pesar de la mejoría clínica (27, 39).

Los resultados obtenidos son alentadores, pero el reducido número de casos y el tiempo de observación no permiten establecer un valor estadístico. Este tipo de estudios debería continuarse, uniformando criterios (población en estudio, dosis y vías de administración, tiempo de observación, etc.), a fin de poder establecer la utilidad terapéutica del BCG en la lepra.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Saúl, A.: *Lecciones de Dermatología*. Francisco Mendez Cervantes, Editor. Sexta Edición, México, D.F. 1976, p. 149.
- 2.- Barba Rubio, J.: *Monografía de la Lepra*. Instituto Dermatológico de Guadalajara. 1978
- 3.- Rea, T.H., and Levan, N.E.: *Current concepts in the immunology of leprosy*. *Arch. Dermatol.* 113: 345, 1977.
- 4.- Convit, J., and Ulrich, M.: *General ideas concerning a vaccine against leprosy; Basis for discussion during the eleventh International Leprosy Congress*. *Int. J. Lepr.* 46: 61, 1978. (Editorial)
- 5.- Bullock, W.E.: *Immunology and the therapeutics of leprosy* -- *Ann. Inter. Med.* 91: 482, 1979. (Editorial).
- 6.- Turk, J.L., and Wters, M.F.R.: *Leprosy*. En Samter, M. (editor) *Immunological Diseases*. 3rd Edition 2 Vol. Little Brown Company, Boston, 1978, Vol. I p. 627.
- 7.- Godal, T.: *Immunological aspect of leprosy present status*. - *Prog. Allergy*. 25: 211, 1978
- 8.- Storrs, E.E.: *Leprosy in armadillo: New model for biomedical reserch*. *Science*. 183: 851, 1974.
- 9.- Turk, J.L., and Bryceson, A.D.M.: *Immunological phenomena in leprosy and related diseases*. *Adv. Immunol.* 13: 209, 1971.
- 10.- Ridley, D.S., and Jopling, W.H.: *Classification of leprosy - according to immunity: A five grup system*. *Int. J. Lepr.* 34: 255, 1966.
- 11.- Bullock, W.E., and Fasal, P.: *Studies of immune mechanisms - in leprosy, "in vitro" immune response*. *J. Immunol.* 106: 888, 1971.
- 12.- Saha, K., Chakraborty, A.K.: *Serum complement profile in human leprosy with immune complex diseases*. *Int. J. Lepr.* 45: 327, 1977.

- 13.- Faver, W.R., Leiker, D.R., and Cornane, R.H.: Immunoglobulin bearing cells in leprosy. *Acta Dermatovener. (Stockolm)* 56: 319, 1976.
- 14.- Salazar-Mallen, M., Zamora, A.C., y Montes, J.M.: Estudios - sobre la inmunidad de la lepra. *Alergia*. 18: 185, 1971.
- 15.- Ramos Zepeda, R., y Ortega Araiza, N.: Transformación blastoi de de linfocitos en pacientes con lepra lepromatosa estimula dos con PHA. Enviado para su publicación.
- 16.- Zambrano Villa, S., Reyes Alcaraz, E., Del Real Sanchez, J.H. y cols.: Índice de fagocitosis y rosetas "T" en algunos pade cimientos con alteraciones inmunológicas. *Alergia*. 26: 125, - 1979.
- 17.- Nath, I., Narayanan, R. B. Mehra, N.K., et al.: Suppressor -- cells in human leprosy. Mexico City XI International Leprosy Congress. 13-18 Nov. 1978: *VI* (Abstract)
- 18.- Leprosy and the community: The World Health Organization and Leprosy. *Lepr. Rev.* 47: 145, 1976
- 19.- Kumate, J.: Inmunidad Inmunización Vacunas. Ediciones Medicas del Hospital Infantil de México. México, D.F. 1977, p. 115.
- 20.- Becheli, L.M., et al.: BCG vaccination of children against - leprosy; nine-year findings of the controled WHO trial in -- Burma. *Bull. W.H.O.* 51: 93, 1974.
- 21.- Bluming, A.Z., Vogel, C.L, Ziegler, J.L., et al.: Immunologi cal effects of BCG in malignant melanoma; two modes of admi nistration compared. *Ann. Inter. Med.* 76: 405, 1972.
- 22.- Gutterman, J.U., Maulgitt, G., McBride, C., et al.: BCG sti mulation of immune responsives in patients with malignant -- melanoma; priliminaryreport. *Cancer*. 32: 321, 1973.
- 23.- Mathé, G., Florentin, I., Olsson, L., et al.: Pharmacologic factors and manipulation of immunity sytem adyuvants in can cer therapy. *Cancer Treat. Rep.* 62: 1,613, 1978.
- 24.- Kalden, J.R., Peter, H.H., and Ax, W. (editors). Internatio nal symposion on immunological reacctions to melanoma anti-- gens. *Behring Inst. Mitt.* 56:199-268, 1975.

- 25.- Gothman-Yahr, M, and Convit, J.: Cross reactivity of mycobacterium leprae and BCG: A report on further studies. *Int. J. Lepr.* 40: 62, 1972.
- 26.- Saint-Andre, P., Louvet, M., Schlecht, B.: Stimulation de l'immunité à médiation cellulaire par le BCG dans la lèpre lepromateuse et intermédiaire. *Med. Trop.* 36: 133, 1976.
- 27.- Digoutte, J.P., Roche, J.C., Brulé, M., et al.: Traitement des lèpres lepromateuses par le BCG itératif à dose croissante. *Bordeaux Méd.* 10: 704, 1975 (Abstract).
- 28.- Ruscher, H., Sarrat, H., Grosshans, E., et al.: BCG; thérapie et lèpre: Bilan d'une stimulation immunitaire prolongée chez 117 lépreux. *Acta Leprol.* 66: 81, 1977.
- 29.- Drutz, D.J., and Graybill, J.R.: Infectious diseases leprosy. En Fudenberg, H.H., Stites, J.L., Caldwell, J.V., and Ellis - J.V. (editors) *Basic and Clinical Immunology*, 2nd édition. - Lange Medical Publications, Los Altos Calif. 1976, p. 533.
- 30.- Zweiman, B., and Levison, A.L.: Cell-mediated immunity. En Middleton, E.Jr., Reed, Ch.E., and Ellis, E.F. (editors) *Allergy Principles and Practice*. 2 Vol. The C.V. Mosby Company - Saint Louis, 1978, Vol. I. p.79.
- 31.- Fliese, E.L., Bachmann, A.E., Carosella, E.D.: Exploración de la inmunidad mediada por células en pacientes de lepra. *Temas Leprol.* 20: 3, 1977.
- 32.- Fine, P.B.N., Wolf, E., Pritchard, B.: HL-A linked genes and leprosy: A family study in Karigiri South India. *J. Infect. Dis.* 140: 152, 1979
- 33.- Escobar Gutierrez, A., y Gorodsexky, C.: Distribución de algunos antígenos HL-A en México. Estudios en población general (mestiza e indígena) atópicos y leprosos. *Rev. Invest. - Salud Pública (México)* 34: 161, 1974.
- 34.- Rea, T.H., Levan, N.E., and Terasaky, P.I.: Histocompatibility antigens in patients with leprosy. *J. Infect. Dis.* 134: 615, 1976.

- 35.- Skinsnes, O.K.: The lepromatous macrophage defect as related to vaccine development in leprosy. *Int. J. Lepr.* 44: 485, -- 1976 (Editorial).
- 36.- Malviya, A.N., Pasricha, A., and Mehta, J.S.: Significance - of serologic abnormalities in lepromatous leprosy. *Int. J. -- Lepr.* 40: 461, 1972.
- 37.- Mehra, V., Bloom, B.R., Mason, L., et al.: Studies on micro-- bacterium lepra-induced suppression of in vitro responses in leprosy patients. Mexico City. XI International Leprosy Congress. 13-18 Nov. 1978: 59 (Abstract).
- 38.- Youngchaiyud, U., Panpatana, P., Jaticavanij, V., et al.: -- Serum immunoglobulin determinations in leprosy patients. *J.- Med. Assoc. Thailand.* 58: 304, 1975. (Abstract).
- 39.- Mattos, O., Franca, J.L.M. e Neves, R.G.: Tratamento da Hanse nfase pelo BCG. *Bol. Div. Nac. Sanit. (Brasil)* 35: 87, 1976.
- 40.- Wager, O.: Immunological aspect of leprosy with special refe_ reference to autoimmune diseases. *Bull. W.H.O.*: 41: 793, 1969.