

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

Quimioterapia de la lepra para los programas de lucha

Informe de un
Grupo de Estudio de la OMS

Organización Mundial de la Salud
Serie de Informes Técnicos
675



Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1982

ISBN 92 4 320675 3

© Organización Mundial de la Salud, 1982

Las Publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SPAIN

82/5331 - Gráficas Reunidas - 3000

INDICE

	Página
Introducción	8
1. El problema	9
1.1 Resistencia a la dapsona	9
1.2 Resistencia secundaria a la dapsona	10
1.3 Resistencia primaria a la dapsona	12
1.4 Resistencia secundaria a otros medicamentos antileproso bactericidas	15
1.5 Persistencia de <i>M. leprae</i>	16
1.6 Dificultades que ofrece el tratamiento recomendado en el quinto informe del Comité de Expertos de la OMS en Lepra	17
1.7 Situación actual	19
2. Medicamentos para regímenes combinados	20
2.1 Dapsona	21
2.2 Rifampicina	22
2.3 Clofazimina	22
2.4 Etionamida y protionamida	23
3. Regímenes quimioterápicos recomendados	23
3.1 Tratamiento de la lepra multibacilar	23
3.2 Tratamiento de la lepra paucibacilar	26
4. Aspectos operativos	28
4.1 Detección de casos	29
4.2 Medios de laboratorio	29
4.3 Distribución de medicamentos	30
4.4 Atención médica	31
4.5 Registros y observación ulterior	31
4.6 Educación sanitaria	31
4.7 Equipo y medicamentos	32
4.8 Recursos de personal y financieros	32
4.9 Planificación y evaluación	32
4.10 Capacitación	33
5. Investigaciones necesarias	33
Nota de agradecimiento	35
Referencias bibliográficas	35

**GRUPO DE ESTUDIO DE LA OMS SOBRE QUIMIOTERAPIA DE LA
LEPRA PARA LOS PROGRAMAS DE LUCHA**

Ginebra, 12-16 de octubre de 1981

*Miembros **

- Dr. R. B. Adiga, Jefe, Junta para el Desarrollo de Servicios Antileproso, Ministerio de Salud, Pachali, Katmandú, Nepal
- Dr. H. A. Ahmed, Director, Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud, Kartum, Sudán
- Dr. M. Christian, Jefe, Epidemiología y Lucha, Centro Schieffelin de Investigaciones y Formación en Lepra, Karigiri, India (*Relator*)
- Dr. K. G. Das, Subdirector General de Servicios de Salud (Lepra), Dirección General de Servicios de Salud, Nueva Delhi, India (*Vicepresidente*)
- Dr. K. V. Desikan, Director, Instituto Central Antileproso Jalma, Taj Gang, Agra, India
- Dr. Lé Kinh Dué, Clínica de Dermatología y Venereología, Hospital Bach Maik, Hanoi, Viet Nam
- Dr. G. A. Ellard, Instituto Nacional de Investigaciones Médicas, Londres, Inglaterra
- Profesor J. H. Grosset, Profesor de Bacteriología, Facultad de Medicina Pitié-Salpêtrière, París, Francia
- Dr. R. R. Jacobson, Jefe, Servicios Clínicos, Centro Nacional de la Enfermedad de Hansen, Carville, LA, Estados Unidos de América
- Dr. Lim Kuan Joo, Centro Nacional de Lucha Antileprosa, Sugei Buloh, Selangor, Malasia
- Dr. Kyaw Lwin, Director Adjunto (Lucha Antileprosa), Departamento de Salud, Ministerio de Salud, Rangún, Birmania
- Profesor M. F. Lechat, Jefe, Servicio de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad Católica de Lovaina, Bruselas, Bélgica (*Presidente*)
- Dr. D. L. Leiker, Real Instituto Tropical, Amsterdam, Países Bajos
- Dr. L. Levy, Departamento de Medicina Comparada, Universidad Hebrea-Escuela de Medicina Hadassah, Jerusalem, Israel
- Dr. Roushdy Mohareb, Director de la Lucha Antileprosa, Ministerio de Salud, El Cairo, Egipto
- Dr. S. J. Nkinda, Médico Jefe de la Lucha Antituberculosa y Antileprosa, Ministerio de Salud, Dar-es-Salaam, República Unida de Tanzania
- Dr. D. V. A. Opromolla, Médico Jefe, Hospital Lauro de Souza, Lima, Bauru, São Paulo, Brasil
- Dr. D. M. Owili, Director, Centro de Investigaciones Alupe, Busia, Kenya
- Profesor S. R. Pattyn, Instituto de Medicina Tropical Príncipe Leopoldo, Amberes, Bélgica
- Dr. J. K. Seydel, Departamento de Química Médica y Farmacéutica, Instituto de Investigaciones Borstel, Borstel, República Federal de Alemania
- Dr. Teera Ramasoota, Director, División de la Lepra, Bangkok, Tailandia

* No pudieron asistir: Dr. M. Adhyatma, Director General de Enfermedades Transmisibles, Departamento de Salud, Jakarta, Indonesia; Dr. C. C. Shepard, Jefe, Departamento de Lepra Rickettsias, Centros de Lucha contra las Enfermedades, Atlanta, GA, Estados Unidos de América.

Dr. Claire Vellut, Consultor Honorario, Centro Gubernamental Antileproso Heme-
rijckx, Polambakkam, Tamil Nadu, India

Dr. Ye Gan Yun, Director Adjunto, Instituto de Dermatología, Academia China de
Ciencias Médicas, Taizhou, Provincia de Jiangsu, China

Dr. Y. Yuasa, Director Médico, Fundación Sanitaria Sasakawa, Tokio, Japón

Secretaría

Dr. S. K. Noordeen, Médico, Lepra, OMS, Ginebra, Suiza

Dr. H. Sansarricq, Médico Jefe, Lepra, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)

Dr. M. F. R. Waters, Instituto Nacional de Investigaciones Médicas, Londres,
Inglaterra (*Consultor*)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

QUIMIOTERAPIA DE LA LEPRA PARA LOS PROGRAMAS DE LUCHA

Informe de un Grupo de Estudio de la OMS

Del 12 al 16 de octubre de 1981, se reunió en Ginebra el Grupo de Estudio de la OMS sobre Quimioterapia de la Lepra para los Programas de Lucha. Los objetivos de la reunión eran:

- 1) Examinar la información acopiada desde 1976 (año en que se reunió el último Comité de Expertos de la OMS en Lepra) sobre los problemas relacionados con la quimioterapia y los regímenes quimioterapéuticos de la lepra;
- 2) recomendar, para su uso en programas de lucha contra la lepra, regímenes de varios medicamentos apropiados para los casos multibacilares, inclusive los casos nuevos, los tratados y los de farmacorresistencia, clínicamente presunta o demostrada;
- 3) recomendar regímenes para los casos paucibacilares, y
- 4) determinar las nuevas investigaciones necesarias acerca de los aspectos clínicos y operativos de la quimioterapia antileprosa.

En nombre del Director General, inauguró la reunión el doctor A. Zahra, Director de la División de Enfermedades Transmisibles. Advirtió que los programas de lucha contra la lepra se encuentran en una importante encrucijada en lo que respecta a la detención de los progresos de esta enfermedad, sobre todo en el contexto de alcanzar el objetivo de salud para todos en el año 2000. Recientemente se ha reavivado el interés por la lucha antileprosa y los gobiernos se han comprometido a realizarla mediante las resoluciones que han adoptado en la Asamblea Mundial de la Salud con vistas a contener esta antigua calamidad.

Aunque se han hecho algunos progresos en la ampliación de los programas de lucha contra la lepra, existen dos limitaciones, la resistencia a la dapsona y la persistencia bacteriana, que están causando graves problemas operativos y un sentimiento de inseguridad en lo que respecta al futuro de los programas antileproso. Por consiguiente, existe la necesidad urgente e imperiosa de formular recomendaciones sobre regímenes terapéuticos universalmente aplicables basados en investigaciones realizadas en el mundo entero y teniendo en cuenta las limitaciones operativas y logísticas que imponen las actividades en el terreno.

INTRODUCCION

En su quinto informe, el Comité de Expertos de la OMS en Lepra que se reunió en 1976, encareció la necesidad de evitar el tan temido desarrollo de farmacorresistencia y, para ello, recomendó que todos los casos activos de lepra multibacilar (LL, BL y BB en la clasificación de Ridley-Jopling), tanto si son casos no tratados previamente como si son recidivas, se traten al menos con dos medicamentos antileprosoz eficaces (1). Sin embargo, son relativamente pocos los países y los centros antileprosoz que han utilizado la terapia con más de un medicamento de modo habitual en sus programas de lucha antileprosa. Además, se ha manifestado una considerable inseguridad acerca de los regímenes medicamentozos más adecuados para la quimioterapia combinada, tanto por razones de eficacia como de viabilidad operativa. Este fenómeno se pone en evidencia por los muchos y muy diversos regímenes multimedicamentozos que se han recomendado desde 1976.

Después de expresar su satisfacción ante los progresos realizados por el Grupo Científico de Trabajo sobre Inmunología de la Lepra (IMMLEP)¹ hacia su objetivo a largo plazo de conseguir una vacuna antileprosa de eficacia comprobada, el Grupo de Estudio consideró que lo más probable es que aún se mantenga durante muchos años la estrategia clásica de la lucha contra la lepra, basada en la detección temprana y la quimioterapia eficaz. El Grupo de Estudio examinó el problema de la resistencia a la dapsona (resistencia secundaria y primaria), que en el momento actual ha adquirido caracteres de agudeza. Se examinó asimismo el problema de la resistencia a otros fármacos antileprosoz y los problemas operativos que han obstaculizado la puesta en práctica de la quimioterapia combinada.

Después de haber examinado el pequeño número de medicamentos bactericidas disponibles para el tratamiento de la lepra, el Grupo de Estudio propuso algunos regímenes medicamentozos combinados para tratar a los distintos grupos de pacientes multibacilares, y además otro régimen combinado indicado para la quimioterapia a corto plazo de enfermos paucibacilares. Además, el Grupo de Estudio recomendó diversas formas cómo podrían resolverse los problemas operativos que pueden oponerse a la aplicación práctica de los regímenes propuestos en los programas de lucha contra la lepra.

¹ El Grupo Científico de Trabajo sobre Inmunología de la Lepra actúa dentro del marco del Programa Especial PNUD/Banco Mundial /OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales.

1. EL PROBLEMA

1.1 Resistencia a la dapsona

Se debe sospechar que existe resistencia de *Mycobacterium leprae* a la dapsona cada vez que un paciente no mejore o empeore durante el tratamiento supervisado con el medicamento. La resistencia a la dapsona se puede confirmar inoculando a ratones con *M. leprae* tomado del paciente y tratando después al ratón con dapsona con el fin de determinar si este medicamento puede impedir la multiplicación de los gérmenes. Cuando el medicamento no prevenga la multiplicación de *M. leprae* en el ratón, se puede afirmar que la cepa de *M. leprae* inoculada tiene resistencia comprobada a la dapsona.

Hasta mediado el decenio de 1970 a 1980, la administración de 0,1 mg de dapsona por 100 g de alimentos en la dieta (0,0001 g %) inhibía la multiplicación de casi todas las cepas de *M. leprae* aisladas en ratones y procedentes de pacientes que no habían recibido tratamiento previo. Las cepas de *M. leprae* capaces de multiplicarse en ratones a los que se ha administrado dapsona en la concentración señalada o en concentraciones superiores se denominan «resistentes». Se considera que las cepas cuya multiplicación queda inhibida por la administración de 0,1 mg de dapsona por 100 g de dieta son totalmente susceptibles. Se consideran resistentes en grado ligero las cepas que pueden multiplicarse en ratones a los que se ha administrado 0,1 mg por 100 g, pero quedan inhibidas por 1 mg por 100 g (0,001 g %). Las cepas que se multiplican en ratones a los que se administra 1 mg por 100 g, pero cuya multiplicación se inhibe por la administración de 10 mg/100 g (0,01 g %) se consideran como resistentes en grado intermedio, y, por último, las cepas que se multiplican en ratones a los que se ha administrado dapsona en una concentración de 10 mg por 100 g de dieta, se consideran totalmente resistentes. La administración a ratones de 10 mg de dapsona por 100 g de dieta da una concentración aproximada de dapsona de 1 μ g por ml de plasma, más o menos igual a la que puede hallarse en el plasma de personas a las que se ha administrado 100 mg de dapsona.

Se puede sospechar la presencia de *M. leprae* totalmente resistente cuando el paciente recidiva durante un tratamiento con dapsona en dosis diarias supervisadas de 100 mg. La presencia de una resistencia ligera de *M. leprae* no implica que el tratamiento con dapsona vaya a ser inútil sino que, por el contrario, esos pacientes pueden responder bien a un tratamiento con dosis diarias de 100 mg de dapsona, pero es

muy probable que con el tiempo lleguen a recidivar, y esta vez con *M. leprae* totalmente resistente, si se mantiene la monoterapia con dapsona.

1.2 Resistencia secundaria a la dapsona

El tratamiento de la lepra con sulfonas se inició en 1943. Aun cuando ya poco después de 1950 se empezó a sospechar la existencia de resistencia a las sulfonas, la resistencia a la dapsona propiamente dicha se demostró por vez primera mediante inoculación en la almohadilla plantar del ratón en 1964 (2). En 1966, Pettit et al. (3) calcularon que entre 5000 casos expuestos en el sanatorio antileproso Sungei Buloh, en Malasia, la prevalencia de la resistencia a la dapsona era aproximadamente del 1 por 1000. Como en ese estudio los autores alimentaron a los ratones sólo con grandes concentraciones de dapsona, esa prevalencia obtenida de 1 por 1000 es probablemente inferior a la verdadera. En un estudio ulterior, Pearson (4), utilizando concentraciones de dapsona inferiores en la dieta de los ratones, halló en el mismo centro que la prevalencia era de 2 por 1000, con una incidencia de 0,1 % aproximadamente al año. Con una incidencia así, la resistencia a la dapsona no parecía plantear un problema importante.

Después, en 1973, la prevalencia de resistencia secundaria a la dapsona entre los mismos pacientes se calculó en 25 por 1000 aproximadamente, con una incidencia de 0,3 % anual entre pacientes que habían recibido dosis completas de dapsona desde el comienzo de la terapia (5). Un segundo grupo de enfermos, tratados inicialmente con solasulfona en dosis equivalentes a unos 10 mg de dapsona diarios y que después se trataron con dapsona, mostraron una prevalencia de resistencia a la dapsona de unos 75 por 1000, con una incidencia aproximada de 0,8 % al año, lo cual demostraba que un tratamiento con dapsona en dosis bajas predisponía a los pacientes al desarrollo ulterior de resistencia a la dapsona.

En 1975, el mismo centro encontró 100 pacientes con resistencia demostrada a la dapsona (6); para 1980, el número de casos demostrados por inoculación en almohadilla plantar en el propio centro había aumentado a 166. En 1981, se ha calculado que la prevalencia de la resistencia a la dapsona en la totalidad de Malasia alcanza el 10 % de todos los casos multibacilares supervivientes tratados.¹ Como muchos

¹ *Final report of the Regional Working Group on Drug Policy and Operational Research in the Leprosy Programme*. Documento inédito ICP/BVM/005 preparado por la Oficina Regional de la OMS para la del Pacífico Occidental, Manila, 1981.

de los antiguos pacientes hospitalizados y bien tratados han fallecido ya por causas naturales, esta cifra ha de corresponder a un aumento de la incidencia así como a un mantenimiento de la prevalencia.

Pearson y sus colegas encontraron que en Etiopía la situación era aún más inquietante (7, 8). Entre los 1500 pacientes multibacilares expuestos en la zona de Addis Abeba, 295 sufrían recidivas confirmadas. Entre 53 cepas de *M. leprae* ensayadas en ratones, se encontró que 51 eran resistentes a la dapsona, lo cual suponía una prevalencia aproximada de 190 por 1000. En el curso de cada uno de los años de estudio (1973-77), se encontraron unos 50 nuevos casos de recidiva con signos directos de lepra resistente a la dapsona, con lo cual se obtenía una incidencia anual del 3 % aproximadamente. Otros estudios realizados en el ámbito nacional han dado prevalencias de 100 por 1000 en Costa Rica (9) y de 37 por 1000 en Israel (10).

Esa era la situación cuando en 1976 se reunió el Comité de Expertos de la OMS en Lepra. Durante los 5 años transcurridos desde entonces, otros muchos países han comunicado casos de resistencia secundaria a la dapsona. Taylor et al., en 1976 (11), demostraron la resistencia a la dapsona mediante la prueba de la almohadilla plantar del ratón en una zona de la India que desde 1963 se había beneficiado de una monoterapia con dapsona correctamente administrada. Con ayuda del Grupo Científico de Trabajo sobre Quimioterapia de la Lepra¹ (THELEP), se inició una encuesta bien planificada acerca de la prevalencia de la resistencia a la dapsona en ese lugar. Según la encuesta, en la India se podían considerar expuestos a 1580 pacientes multibacilares que habían iniciado su monoterapia con dapsona al menos 5 años antes. Balraj et al. (12), valiéndose de datos provisionales, han encontrado en la misma zona una prevalencia de unos 23 por 1000. Datos más recientes de ese estudio indican que la prevalencia de resistencia secundaria a la dapsona en esa zona es muy superior: con toda probabilidad de unos 70 por 1000 (M. Christian, datos inéditos). En una zona adyacente de la India Meridional está en marcha otra encuesta de prevalencia apoyada por THELEP, y los datos preliminares señalan una prevalencia aproximada de 20 por 1000 (P. N. Neelan, datos inéditos).

Las encuestas sobre prevalencia de la resistencia secundaria a la dapsona entre poblaciones menos numerosas de pacientes multibacilares han dado los siguientes resultados: provincia Jiangsu, China, 51 por 1000 (13); Shanghai, China, 35-40 por 1000 (Ji Baohong, datos

¹ El Grupo Científico de Trabajo sobre Quimioterapia de la Lepra actúa dentro del marco del Programa Especial PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales.

inéditos); Burundi, aproximadamente 50 por 1000 (S. R. Pattyn, datos inéditos) y Mali, aproximadamente 50 por 1000 (14). Además, se han encontrado asimismo casos esporádicos de resistencia secundaria a la dapsona demostrada en almohadilla plantar del ratón en Australia,¹ Guadalupe (15), Jamaica,¹ Malawi,¹ Martinica (15), Marruecos (16), Nigeria,¹ Filipinas,² Senegal (17), Sierra Leona,¹ Singapur,¹ Tailandia,¹ República Unida de Tanzania,¹ Alto Volta (18); Estados Unidos de América (19) y Zambia.¹ También en los Países Bajos se ha encontrado cierto número de casos entre inmigrantes procedentes de Indonesia y Suriname.³

La resistencia a la dapsona se ha encontrado tanto entre pacientes tratados como entre pacientes con recidivas, trátase de lepra lepromatosa (LL) o de lepra lepromatosa *borderline* o limítrofe (BL). Probablemente pasa de 25 el número de países donde se ha encontrado ya resistencia a la dapsona y la prevalencia aumenta continuamente. Así, pues, se precisa adoptar medidas urgentes para evitar que siga progresando esta resistencia pues, de otra forma, pueden llegar a ser totalmente ineficaces los métodos de lucha antileprosa hallados en los últimos 30 años.

El tratamiento irregular o con dosis bajas de dapsona parece predisponer a los pacientes de lepra al desarrollo ulterior de resistencia a la dapsona. (También aparece resistencia a la dapsona en sujetos que reciben un tratamiento regular, pero probablemente con prevalencia muy inferior.) Aún no se conocen en su totalidad los efectos de un decenio y medio de tratamientos con dosis bajas de dapsona administrados en varios países hasta 1976. Como la regularidad del tratamiento parece influir sobre la prevalencia, puede deducirse que los pacientes tratados con arreglo a programas de lucha antileprosa mal administrados tienen más probabilidades de sufrir resistencia a la dapsona que los que se benefician de buenos programas. A eso hay que añadir que el personal de los primeros programas tiene todas las probabilidades de estar peor adiestrado y ser menos capaz de diagnosticar la resistencia a la dapsona.

1.3 Resistencia primaria a la dapsona

Cuando los pacientes con lepra LL y BL recidivan con resistencia secundaria a la dapsona, pueden infectar a sus contactos con *M. leprae*

¹ Datos inéditos de R. J. W. Rees.

² Datos inéditos de R. S. Guinto.

³ Datos inéditos de D. L. Leiker.

asimismo resistente a la dapsona, y entonces cuando en estos sujetos aparezca la enfermedad clínica, sufrirán una resistencia primaria a la dapsona. Por consiguiente, cualquier tipo de lepra puede ser primariamente resistente a la dapsona. Entre los pacientes no lepromatosos no hay ninguna forma directa clínica o bacteriológica de diferenciar la lepra resistente a la dapsona de la lepra sensible y hasta entonces sin tratamiento. En cambio, en la lepra lepromatosa la resistencia se puede determinar mediante inoculación al ratón.

Cuando en 1976 se reunió el Comité de Expertos en Lepra aún no se había notificado casos demostrados de resistencia primaria a la dapsona, aunque se habían descubierto algunos casos presuntos en Colombia y en una isla del Pacífico, Ponape (20, 21). En todo caso, el Comité de Expertos alertó sobre esta posibilidad (1).

Poco tiempo después, Pearson et al. (22) encontraron en Etiopía que 5 de 8 casos de lepra lepromatosa nuevos tomados al azar estaban infectados con cepas de *M. leprae* resistentes a la dapsona. Después se encontró que 5 entre 14 pacientes de la zona de Addis Abeba y 11 entre 15 de otras partes de Etiopía sufrían una resistencia primaria (8). La elevada proporción de casos de resistencia primaria hallados en este estudio empezó por causar sorpresa. Sin embargo, como en el momento del estudio sólo la mitad aproximadamente de los casos activos infecciosos de lepra lepromatosa estaban sin tratar en Addis Abeba (y probablemente transmitían cepas susceptibles de *M. leprae*), y la otra mitad incluía a los sujetos que habían recidivado después del tratamiento con dapsona y en ese momento padecían probablemente una forma de lepra resistente, podría haberse pronosticado que la mitad aproximadamente de los casos nuevos habrían de ser primariamente resistentes a la dapsona.

La resistencia primaria a la dapsona se ha observado también en los Estados Unidos de América (18 entre 93 pacientes ingresados en el Centro Nacional de la Enfermedad de Hansen, en Carville, LA, con lepra multibacilar entre 1971 y 1979),¹ la India (1 de 3 pacientes examinados) (23), las Filipinas (2 de 55 pacientes examinados) (24) y Malasia (6 de 22 pacientes examinados) (A. B. G. Laing, datos inéditos). En la mayor parte de los países mencionados la mayoría de las cepas de *M. leprae* mostraban una ligera resistencia a la dapsona, mientras que la mayor parte de las procedentes de Malasia eran total-

¹ Final report of the Regional Working Group on Drug Policy and Operational Research in the Leprosy Programme. Documento inédito ICP/BVM/005 preparado por la Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental, Manila, 1981.

mente resistentes, como consecuencia probablemente del hecho de que en ese país la mayor parte de las cepas con resistencia secundaria eran asimismo totalmente resistentes.

En un ensayo farmacológico clínico controlado THELEP que se realizó en la India meridional, se encontró que entre 40 pacientes con lepra lepromatosa que nunca se habían tratado antes y que habían ingresado sucesivamente al ensayo, 6 tenían *M. leprae* resistente a la dapsona; en 5 cepas la resistencia era ligera y en 1, intermedia.

En otro ensayo THELEP hecho en Mali, se encontraron resistentes a la dapsona las cepas de *M. leprae* aisladas en 11 de 30 enfermos sucesivamente admitidos al estudio: en 7 de ellos la resistencia era ligera, en 3, intermedia y en 1, completa. Debe advertirse que el primer caso comprobado de resistencia secundaria a la dapsona se descubrió en Mali, en 1978 (25), año en que comenzó el ensayo. Por consiguiente, el hecho de que en un programa de lucha contra la lepra no se hayan descubierto casos de resistencia secundaria a la dapsona, o sólo se hayan descubierto recientemente, no demuestra automáticamente que aún no exista resistencia primaria.

Debe partirse del supuesto de que la resistencia primaria a la dapsona se da al menos en una proporción elevada de pacientes tuberculoides y lepromatosos, aunque en el caso de los pacientes tuberculoides la resistencia no se puede comprobar mediante la técnica de la almohadilla plantar del ratón, pues no albergan a una población bacteriana suficiente para infectar a ese roedor. Incluso, dado que la prevalencia de resistencia secundaria a la dapsona va aumentando rápidamente y se cree que el periodo de incubación de la lepra tuberculoides es varios años más corto que el de la lepra lepromatosa, es posible que en el momento actual la resistencia primaria a la dapsona se dé en una proporción más elevada de nuevos pacientes tuberculoides que de nuevos pacientes lepromatosos. Si no se tiene en cuenta en todo momento la posibilidad de una resistencia primaria a la dapsona cuando se diagnostica y trata a los pacientes tuberculoides, y no se examina su fuente de infección siempre que sea posible, aquellos sujetos que sufran de tal resistencia primaria pueden sufrir un grave deterioro con nuevas lesiones cutáneas y trastornos nerviosos progresivos, o incluso pueden evolucionar hacia la lepra lepromatosa antes de que se llegue a descubrir tal resistencia (26).

1.4 Resistencia secundaria a otros medicamentos antileproso bactericidas

1.4.1 Rifampicina

En general, la rifampicina se ha utilizado durante periodos limitados en la fase inicial intensiva en el tratamiento multimedicamentoso de los casos nuevos diagnosticados de lepra multibacilar. Pero hace ya más de un decenio, se empleó en Malasia y en Estados Unidos de América (Carville, LA) para el tratamiento prolongado de pacientes lepromatosos con resistencia demostrada a la dapsona, y desde entonces se indica cada vez más con este fin. En los dos lugares citados, los pacientes iniciales recibieron una monoterapia con rifampicina. Hasta ahora ninguno de los pacientes tratados en Malasia han desarrollado resistencia, pero de los 8 pacientes tratados en Carville con 600 mg diarios de rifampicina, 1 sufrió una recidiva clínica al cabo de 43 meses, y de los 8 tratados con 300 mg diarios de rifampicina, 1 recidivó al cabo de 45 meses de tratamiento. En ambos casos se pudo observar después mediante la técnica de la almohadilla plantar del ratón que las cepas de *M. leprae* correspondientes eran resistentes a la rifampicina (16, 27).

1.4.2 Clofazimina

A pesar de lo mucho que se ha utilizado la clofazimina, tanto para el tratamiento del eritema nudoso leproso como para el de los pacientes resistentes a la dapsona, hasta ahora no se ha demostrado ningún caso de resistencia a este producto. Esto podría indicar que la resistencia a la clofazimina podría tener características similares a las de la resistencia a la dapsona tomada regularmente y a dosis elevadas.

1.4.3 Etionamida y protionamida

La resistencia a la etionamida la sospecharon por primera vez Rollier y Rollier (28), que observaron recidivas en 7 de 102 pacientes tratados con 500 mg diarios de etionamida como único medicamento. Se aisló *M. leprae* en 6 de esos 7 pacientes, y mediante la técnica de la almohadilla plantar del ratón se halló que 5 de las 6 cepas eran resistentes a la etionamida (29). Cuatro de las cepas resistentes se tomaron de pacientes que habían recidivado después de más de 5 años

de tratamiento. Con 2 de las cepas se hicieron ensayos de resistencia cruzada a la protionamida, tioacetazona y tiambutosina, y se encontró que en efecto existía esa resistencia (30).

1.5 Persistencia de *M. leprae*

Un tratamiento de 3-4 meses con dapsona (a dosis de 50-100 mg diarios) y clofazimina, y un tratamiento de 3-7 días con rifampicina administrada en dosis únicas de 600-1500 mg mata aproximadamente al 99,9 % de los bacilos leproso, a pesar de lo cual ya desde los primeros días de la quimioterapia de la lepra se observó que los pacientes multibacilares pueden recaer en el momento en que interrumpen el tratamiento.

En 1974, en 7 de 12 pacientes tratados durante 10-12 años con dapsona se encontró que persistían bacilos leproso viables en pequeño número (31). Las 3 cepas de *M. leprae* que pudieron ser pasadas con éxito eran plenamente susceptibles a la dapsona. Más tarde se ha aislado pequeños números de *M. leprae* viables y plenamente susceptibles a los medicamentos a partir de pacientes tratados con rifampicina (como medicamento único o combinada con tiambutosina) durante 5 años (32), y con clofazimina sola durante 10 años (R. J. W. Rees, datos inéditos). Se llama «persistentes» a estos *M. leprae* viables y plenamente susceptibles a los medicamentos, que pueden sobrevivir durante muchos años en el paciente a pesar de encontrarse con concentraciones bactericidas de un fármaco antileproso. Se ha emitido la hipótesis de que se trata de bacilos en un estado de latencia fisiológica y que de esta forma pueden rehuir la acción de los medicamentos.

Aún no se sabe con seguridad de qué forma los bacilos persistentes pueden sobrevivir en pacientes mantenidos en monoterapia regular. En un estudio de 362 sujetos hospitalizados con lepra lepromatosa y *borderline* (LL y BL) durante 18,5-22 años hasta 1970, con un tratamiento vigilado a base exclusivamente de dapsona, en Malasia,¹ se observó que 25 pacientes (8,8 %) recaían en los 8-9 años siguientes, lo que daba un índice anual de recaídas de un 1 % aproximadamente. Este estudio muestra que en una pequeña proporción de pacientes bien tratados con dapsona exclusivamente, los bacilos persistentes pueden sobrevivir incluso durante 20 años.

¹ *Third annual report of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1979 (documento inédito de la OMS, TDR/AR (3)/79.7).

La experiencia obtenida en el tratamiento de la tuberculosis indica que si se desea acortar considerablemente el tiempo necesario para la curación, es importante utilizar medicamentos con una actividad esterilizadora específica. Por desgracia, hasta ahora no existe ningún medicamento que por sí solo parezca capaz de eliminar *M. leprae* persistente. En la actualidad, mediante estudios clínicos controlados THE-LEP se está investigando la posibilidad de que determinadas combinaciones de medicamentos antileprosoos puedan eliminar esos organismos persistentes y, de esta forma, reducir en medida considerable el tiempo de tratamiento necesario.

En un ensayo realizado en Malta se administró a 200 pacientes una quimioterapia combinada de rifampicina, dapsona, protionamida e isoniazida, durante un periodo de 18-24 meses (33); después de 4 1/2 años de vigilancia ulterior a la terminación del tratamiento, Leiker examinó a más de 80 de los pacientes lepromatosos y encontró que sólo en un caso se podía pensar en una recidiva.

1.6 Dificultades que ofrece el tratamiento recomendado en el quinto informe del Comité de Expertos de la OMS en Lepra

El Grupo de Estudio consideró que si los programas de lucha antileprosa no habían podido poner en práctica los regímenes recomendados por el Comité de Expertos de la OMS en Lepra, en su quinto informe (1), ello sería debido a distintas razones, que se examinan en las secciones siguientes.

1.6.1 No se percibió la urgencia de la situación

Al parecer, no se apreciaron en toda su magnitud los inconvenientes que tiene el tratamiento a base exclusivamente de dapsona, sobre todo en lo que respecta a la amenaza que supone la resistencia a este medicamento. Parece haberse partido del supuesto de que, con tal de que la dapsona se administre en dosis completas (1-2 mg/kg de peso) y se trate por todos los medios de asegurar la regularidad del tratamiento, podría evitarse la amenaza de la resistencia a la dapsona, o al menos se podría retrasar considerablemente su aparición, tanto en pacientes paucibacilares como en multibacilares. Naturalmente, esta opinión excluye la posibilidad de la aparición temprana de una resistencia primaria.

Además, no parece haberse concedido importancia suficiente al hecho de que la autoadministración de una quimioterapia sin supervisión no se puede mantener durante los largos periodos de tiempo que normalmente se indican para el tratamiento de la lepra. Muchos programas de lucha siguen padeciendo una elevada proporción de abandonos. Cierta número de investigaciones han señalado que ni siquiera los pacientes que acuden regularmente a las clínicas antileprosas a recoger sus medicamentos, los ingieren necesariamente.

En algunos programas de lucha se ha mantenido la práctica de interrumpir el tratamiento con dapsona durante las reacciones leprosas, basándose en la idea de que la dapsona exacerba dichas reacciones. Esta práctica aumenta el riesgo de aparición ulterior de resistencia a la dapsona.

Otro factor que se opone a que el paciente cumpla rigurosamente el tratamiento prescrito es que con frecuencia éste se prosigue indefinidamente ante el temor de recidiva, incluso en los casos en que quedan satisfechos los criterios establecidos para detener la terapéutica. El elevadísimo número de pacientes que quedan en tratamiento impone una presión innecesaria sobre las clínicas antileprosas y, por consiguiente, actúa en detrimento de la calidad del tratamiento. Este es un elemento más que contribuye a que los pacientes no cumplan bien las instrucciones que se les dan.

1.6.2 Necesidad de una revisión de los programas de lucha

Además de que no se percataron de toda la urgencia de la situación en lo que respecta a la resistencia a la dapsona, con frecuencia los programas de lucha se mostraron renuentes a emprender las revisiones fundamentales necesarias para poner en práctica en toda su integridad las recomendaciones que formulara el Comité de Expertos de la OMS en Lepra (1).

La quimioterapia combinada con medicamentos más potentes, algo más tóxicos y más costosos exige una supervisión mucho más estrecha que la monoterapia con dapsona. La sobrecarga que puede implicar la supervisión de la quimioterapia combinada, incluso por periodos de tiempo limitados, parece haber planteado problemas con frecuencia insuperables a muchos programas de luchas. Además, estas nuevas actividades no se podían incorporar fácilmente a los programas de lucha en curso de ejecución, que ya estaban en el límite de sus posibilidades financieras y de personal. Los principales cambios de política que se demoraron fueron los relativos a:

- 1) La capacitación del personal necesaria para el nuevo tratamiento de los pacientes con una quimioterapia combinada;
- 2) la redistribución de funciones y prioridades en las actividades terapéuticas, inclusive la educación de los pacientes en lo relativo a su enfermedad y el tratamiento correspondiente, y
- 3) la comparación entre los costos y eficacia de una quimioterapia combinada eficaz durante un periodo limitado de tiempo y con medicamentos caros, por una parte, y una monoterapia mucho menos eficaz, durante un periodo de tiempo muy prolongado, pero con medicamentos poco costosos, por otra parte.

1.6.3 *Incertidumbres en lo que respecta a los regímenes de quimioterapia combinada recomendados en el quinto informe del Comité de Expertos de la OMS en Lepra (1)*

Pese a que la recomendación de regímenes quimioterapéuticos combinados se basaba en conocimientos científicos sólidos, la experiencia clínica del tratamiento combinado de rifampicina y clofazimina, junto a la dapsona, es demasiado escasa para que puedan indicarse regímenes óptimos aplicables a las distintas formas de lepra. Además, se ha temido la toxicidad y otras complicaciones propias de tal terapéutica, que son especialmente difíciles de tratar en las condiciones de campo.

1.7 Situación actual

En el curso de los 5 años transcurridos desde la publicación del quinto informe del Comité de Expertos de la OMS en Lepra, se ha manifestado aún con mayor urgencia la necesidad de adoptar una quimioterapia combinada. Cuando el Comité de Expertos se reunió en 1976, aún no se había demostrado la existencia de una resistencia primaria y, por consiguiente, en aquellos momentos no se indicó la quimioterapia combinada para los casos paucibacilares. En cambio, en el momento actual la resistencia primaria a la dapsona pone en peligro el éxito de todos los esfuerzos de lucha antileprosa que se están realizando. La extensa prevalencia de la resistencia a la dapsona (tanto primaria como secundaria) excluye hoy en día que se recomiende la dapsona más un medicamento adicional para los pacientes multibacilares, pues lo más probable sería que una tal terapia suscitase una farmacoresistencia múltiple.

Un nuevo retraso en la ejecución de programas bien planificados y ejecutados de quimioterapia combinada podría conducir a una situación catastrófica, con nuevos incrementos en la prevalencia de la resistencia a la dapsona y la aparición de farmacoresistencias múltiples.

2. MEDICAMENTOS PARA REGIMENES COMBINADOS

En el Cuadro 1 se exponen las propiedades importantes de los medicamentos utilizables para la quimioterapia antileprosa. (No se menciona la isoniazida, pues se ha demostrado que es ineficaz contra *M. leprae* en el ratón (34).) En el Cuadro se exponen los siguientes datos correspondientes a cada medicamento: concentración inhibidora mínima (CIM) para *M. leprae*; dosis habitualmente recomendadas; relación entre la concentración máxima en el suero después de una dosis única y la CIM; tiempo durante el cual una dosis única produce una concentración sérica superior a la CIM (este tiempo es función tanto de la relación entre concentración sérica máxima y CIM, como de la velocidad de desaparición del medicamento de la sangre); y una estimación de la intensidad de la actividad bactericida de cada medicamento.

Cuadro 1. Medicamentos disponibles para la quimioterapia combinada de la lepra

Medicamento	Concentración inhibidora mínima (CIM) ($\mu\text{g/ml}$)	Dosis (mg)	Relación entre concentración sérica máxima y CIM ^a	Tiempo en que la concentración sérica máxima supera a la CIM ^b (días)	Actividad bactericida
Rifampicina	0,3	600	30	1	elevada
Dapsona	0,003	100	500	10	escasa
Acedapsona	0,003 ^c	225	15	200	ninguna
Etionamida	0,05	375	60	1	intermedia
Protionamida	0,05	375	40	1	intermedia
Clofazimina ^d		50-100			escasa
Tioacetazona	0,2	150	8	2	ninguna
Sulfametoxipiridazina ^e	30	1000	3	3	ninguna
Tiambutosina ^f	0,5	1500	1	< 1	ninguna

^a Relación entre concentración sérica máxima en el hombre después de una sola dosis y CIM determinada en el ratón.

^b Concentraciones séricas en el hombre después de una dosis única.

^c La acedapsona es inactiva contra *M. leprae* pero se transforma en dapsona; las cifras correspondientes a la CIM y a la concentración sérica máxima se refieren a valores de dapsona.

^d A causa de su distribución irregular en los tejidos, no se puede calcular la CIM.

^e Resistencia cruzada con la dapsona.

^f Ya no se fabrica.

Tomando como ejemplo las cifras que figuran en el Cuadro 1, después de una sola dosis de dapsona de 100 mg, que desaparece muy lentamente de la sangre (media vida = 27 horas) y que proporciona una concentración sérica máxima 500 veces superior a la CIM, la concentración sérica del medicamento permanecerá superior a la CIM durante 10 días. Este fármaco inhibirá la multiplicación de *M. leprae* plenamente susceptible incluso en el caso de que se administre con largos intervalos. Por el contrario, la tiambutosina (fármaco bacteriostático) tiene una media vida muy breve y su concentración sérica máxima no es superior a su CIM. (Para que un medicamento bacteriostático ejerza una acción inhibitoria continua sobre la multiplicación de *M. leprae* es necesario administrarlo en una dosis tal que mantenga una concentración sanguínea superior a la CIM.) Por consiguiente, la tiambutosina no está indicada en el tratamiento multimedicamentoso. La acedapsona, la tioacetazona y la sulfametoxipiridazina (junto con otras sulfamidas de acción prolongada) también son únicamente bacteriostáticas, es decir que sólo inhiben la multiplicación de los gérmenes, sin matarlos. Estos medicamentos podrían estar indicados en los casos en que fuese posible tratar al paciente de lepra durante toda su vida. Pero como tal cosa no es conveniente, para los regímenes terapéuticos multimedicamentosos sólo se tendrán en cuenta los productos bactericidas, que se han de administrar durante periodos de tiempo limitados. A continuación se describen con más detalle los cuatro medicamentos bactericidas restantes, examinando conjuntamente la etionamida y la protionamida.

2.1 Dapsona

En las dosis que se emplean, la dapsona es un producto barato y prácticamente carente de toxicidad. En dosis de 100 mg diarios o su equivalente, la dapsona resulta débilmente bactericida contra *M. leprae*, tanto en el ratón como en el hombre. Con tal dosis se obtiene una concentración sérica máxima unas 500 veces superior a la CIM contra *M. leprae*. Un margen terapéutico tan amplio es bastante excepcional y este hecho tiene gran importancia; concentraciones tan elevadas del medicamento inhibirán la multiplicación de mutantes de *M. leprae* con resistencia a la dapsona de grado bajo o incluso moderado. Desde el comienzo se debe indicar la dosis máxima del producto, que no se reducirá en el curso de las reacciones leprosas.

2.2 Rifampicina

La rifampicina es un medicamento costoso. Administrada diariamente, es relativamente atóxica, pero si se administra de forma intermitente pueden aparecer síndromes tóxicos. La toxicidad de la rifampicina administrada en forma intermitente depende por una parte de la dosis (los efectos tóxicos son más frecuentes con las dosis mayores) y por otra parte de los intervalos entre las dosis (los efectos tóxicos son más frecuentes cuando se administra a intervalos semanales que cuando se administra a intervalos más breves). No se han observado efectos tóxicos con su administración mensual (35).

Una dosis única de 20 mg por kg de peso o más en el ratón y dosis de 10 mg/kg o más en el hombre son rápidamente bactericidas para *M. leprae*, pero se ha observado que un tratamiento prolongado con dosis diarias de 600 mg no erradica las grandes poblaciones bacterianas que se hallan en los pacientes lepromatosos (32). La administración diaria de 600 mg de rifampicina no es más eficaz que la administración mensual de 600 mg en cada uno de dos días consecutivos. A causa del gasto y del peligro de toxicidad que supone la administración intermitente a determinados intervalos, conviene *vigilar plenamente* el tratamiento con rifampicina. Se han aislado cepas de *M. leprae* resistentes a la rifampicina en dos pacientes cuya lepra lepromatosa recidivó después de unos 4 años de tratamiento con rifampicina únicamente (16, 27).

2.3 Clofazimina

También la clofazimina es un medicamento costoso. Prácticamente carece de toxicidad si se administra a dosis máximas de 100 mg diarios, pero pueden aparecer ciertos efectos secundarios como una coloración rojo-púrpura de las lesiones cutáneas y un oscurecimiento de la piel expuesta a la luz solar, lo cual incomoda a algunos pacientes. Tiene una acción débilmente bactericida contra *M. leprae*, en el ratón y en el hombre. La actividad de la clofazimina es máxima cuando se administra tres veces a la semana o diariamente, pero también se puede administrar a intervalos mensuales, con lo cual será más fácil vigilar el tratamiento. Hasta ahora la inoculación al ratón no ha permitido demostrar ningún caso de resistencia a la clofazimina.

2.4 Etionamida y protionamida

La etionamida y la protionamida son casi intercambiables y dan resistencia cruzada entre sí. Estos medicamentos son más costosos y más tóxicos que la dapsona. En el ratón, ejercen un efecto bactericida sobre *M. leprae*. En lo que se refiere al hombre, la intensidad de la acción bactericida contra *M. leprae* sólo se ha estudiado en un pequeño número de pacientes lepromatosos; probablemente estos medicamentos matan a *M. leprae* con mayor rapidez que la dosis completa de dapsona, pero más lentamente que la rifampicina. Los estudios experimentales efectuados en el ratón indican que la actividad bactericida de la etionamida/protionamida queda gravemente comprometida si estos productos se administran intermitentemente. Ello no obstante, estos dos medicamentos constituyen la única alternativa a la administración de clofazimina en pacientes que requieren un tratamiento con 3 fármacos y que no aceptan la clofazimina.

3. REGIMENES QUIMIOTERAPICOS RECOMENDADOS

3.1 Tratamiento de la lepra multibacilar

La lepra multibacilar incluye la lepra lepromatosa (L) y la **borderline** (B) de la clasificación de Madrid (36) y las lepras LL, BL y BB de la clasificación de Ridley y Jopling (36, 37).

La quimioterapia de la lepra multibacilar se propone dos objetivos: 1) Interrumpir la transmisión de la infección en la comunidad, y 2) curar al paciente. La quimioterapia combinada tiene el objetivo adicional de prevenir la aparición de cepas de *M. leprae* farmacorresistentes y, de esta forma, evitar la difusión de tales cepas en la comunidad.

Hasta ahora la quimioterapia de la lepra consistía casi únicamente en una monoterapia con dapsona. De esta forma se llegó a plantear una peligrosa situación epidemiológica en la que era cada vez mayor el número de pacientes que recidivaban con lepra resistente a la dapsona, así como a la diseminación de cepas resistentes entre los contactos. Toda la estrategia de la lucha antileprosa se veía así en peligro.

La única forma de evitar la difusión de lepra resistente a la dapsona consiste en utilizar un tratamiento a base de medicamentos múltiples. Es bien sabido que la administración simultánea de varios medicamen-

tos antibacterianos distintos puede evitar la selección de mutantes farmacorresistentes. Los pacientes que más expuestos están a la farmacorresistencia son los multibacilares. El régimen multimedicamentoso que se propone está destinado al tratamiento de todas las categorías de pacientes multibacilares, incluidos:

- pacientes recién diagnosticados y que nunca han sido tratados;
- pacientes que han respondido satisfactoriamente a una monoterapia anterior con dapsona;
- pacientes que no han respondido satisfactoriamente a una monoterapia anterior con dapsona;
- pacientes que han recidivado durante una monoterapia con dapsona después de terminada ésta.

Como la terapia combinada puede prevenir o curar la farmacorresistencia en todos los pacientes, estén o no infectados con cepas de *M. leprae* resistentes a la dapsona, no está en absoluto justificado el que se trate de diagnosticar la lepra resistente a la dapsona por medio de un periodo de monoterapia vigilada con dapsona. Incluso cuando es posible realizar la prueba de la almohadilla plantar del ratón, es preciso iniciar el tratamiento combinado inmediatamente después de la biopsia y sin esperar a los resultados de la inoculación del ratón.

3.1.1 Medicamentos

Un examen de la eficacia de los medicamentos antileprosos disponibles indica que para la quimioterapia combinada sólo se pueden recomendar 4 fármacos: rifampicina, dapsona, clofazimina y etionamida/protionamida.¹ Como un paciente nuevo de lepra lepromatosa puede tener resistencia primaria a la dapsona, y pacientes ya tratados con monoterapia de dapsona y que han respondido bien a ella pueden albergar *M. leprae* resistentes a la dapsona, y como la administración de dapsona más otro medicamento adicional puede acrecentar el riesgo de resistencia múltiple, se recomienda que con la dapsona se combinen al menos 2 fármacos más. Además, uno de los dos nuevos medicamentos debe ser siempre la rifampicina, a causa de su gran actividad.

3.1.2 Dosificación

La rifampicina se puede administrar en dosis de 600 mg diarios o mensualmente (véase a continuación) en el caso de pacientes que pesen

¹ La etionamida y la protionamida pueden utilizarse indistintamente.

más de 35 kg y de 450 mg para los de menor peso. La dapsona se dará en dosis de 1-2 mg/kg de peso. *Debe administrarse diariamente*. La clofazimina se dosifica a razón de 50 ó 100 mg diarios, o a intervalos más largos si las dosis son mayores. La etionamida o la protionamida se administrarán en dosis de 5-10 mg/kg de peso, sea cual fuere el intervalo entre las dosis.

3.1.3 *Duración del tratamiento*

El tratamiento combinado se mantendrá hasta que la magnitud de la población bacilar se haya reducido en tal medida que ya no existan mutantes resistentes. Como no se sabe cuánto tiempo exactamente se necesita para conseguir ese objetivo, se recomienda mantener la terapia combinada durante un mínimo de 2 años y proseguirla, siempre que sea posible, hasta que los frotis sean negativos.

3.1.4 *Frecuencia de administración*

Para una más fácil supervisión y para aumentar al máximo la duración de la terapia combinada con unas existencias determinadas de medicamentos, lo más conveniente será administrar la rifampicina de forma intermitente. Como nada demuestra que la eficacia del tratamiento mensual con rifampicina sea inferior a la del tratamiento diario, y dados los peligros de una utilización sin vigilancia de este costosísimo, demandado y potencialmente tóxico medicamento, se recomienda la administración bajo supervisión de una sola dosis de rifampicina cada mes. Aun cuando podría ser útil, no se ha demostrado que sea necesario un periodo inicial de tratamiento diario con rifampicina. Se ha observado que la clofazimina también puede ser eficaz administrada mensualmente. Sin embargo, cabe prever que los resultados pueden ser considerablemente mejores si las dosis mensuales de clofazimina se complementan con dosis diarias autoadministradas del mismo producto, sobre todo en el caso de pacientes con lepra resistente a la dapsona; el peligro de la administración no supervisada de clofazimina es muy inferior al que ofrece el tratamiento con rifampicina sin vigilar.

3.1.5 *Régimen normal recomendado para la lepra multibacilar*¹

Rifampicina	600 mg una vez al mes, bajo vigilancia
Dapsona	100 mg diarios, autoadministrados

¹ Las dosis deben ajustarse al peso del paciente tal como se describe en la pág. 24.

Clofazimina 300 mg una vez al mes, bajo vigilancia, y
50 mg diarios, autoadministrados

El regimen normal se puede complementar mediante la adición de **dosis mensuales supervisadas de 500 mg** de etionamida/protionamida, pero convendrá realizar nuevos estudios para evaluar cuál puede ser la contribución de este complemento a la eficacia del régimen. Se tratará por todos los medios de persuadir a los pacientes a que acepten el tratamiento con clofazimina, pues aún no se ha demostrado la aceptabilidad de los únicos medicamentos alternativos disponibles, la etionamida y la protionamida. Cuando el sujeto se niegue terminantemente a aceptar la clofazimina a causa de la coloración de las lesiones cutáneas que produce, se verá la conveniencia de reemplazarla por dosis diarias autoadministradas de 250-375 mg de etionamida/protionamida.

Si un paciente de lepra multibacilar padece asimismo una tuberculosis pulmonar activa, ese régimen sólo no será suficiente a causa del riesgo de que el sujeto desarrolle *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la rifampicina y, por consiguiente, se recomienda que, además del mencionado régimen, se administre la quimioterapia indicada para la tuberculosis pulmonar activa.

3.2 Tratamiento de la lepra paucibacilar

La lepra paucibacilar incluye la lepra indeterminada (I) y la tuberculoide (T) de la clasificación de Madrid (36), y la lepra I, TT y BT de la clasificación de Ridley y Jopling (36, 37), tanto si se diagnostican clínicamente como histopatológicamente, con un índice bacteriológico de < 2 de acuerdo con la escala de Ridley, sea cual fuere la localización.

Un gran número de pacientes paucibacilares con lesiones únicas se curan espontáneamente. Ello no obstante, es preciso tratar a todos los pacientes paucibacilares, pues no se puede saber de antemano cuáles se van a curar espontáneamente y cuáles no. Además, si no son adecuadamente tratados, los que no se curan espontáneamente terminan por desarrollar lesiones nerviosas e incluso algunos casos pueden progresar a formas multibacilares de la enfermedad.

3.2.1 Consideraciones generales

Como en la lepra paucibacilar el número máximo de bacterias es de 10^6 aproximadamente —muy inferior al que se encuentra en la lepra

multibacilar— apenas tiene importancia el problema de las mutantes farmacorresistentes que pudieran surgir como resultado del tratamiento. Lo más probable será que cualquier germen persistente sea suficientemente contrarrestado por la inmunidad de mediación celular que tienen este tipo de pacientes. Por consiguiente, como ya se ha dicho, estos pacientes pueden ser objeto de una quimioterapia breve con un medicamento potente y rápidamente bactericida, la rifampicina (38, 39).¹

Existen otras razones para indicar una quimioterapia breve con rifampicina en el caso de los pacientes paucibacilares, que son:

- la ineficacia de la monoterapia con dapsona ante la incidencia cada vez mayor de resistencia primaria a este fármaco;
- la necesidad de proporcionar un tratamiento breve y eficaz a la mayoría de los pacientes, pues son muchos los que no acuden a un tratamiento regular cuando éste ha de ser de larga duración;
- la necesidad de aumentar la eficacia en relación con el costo del tratamiento y, simultáneamente, de aliviar la carga que la enfermedad produce al sujeto, y
- la necesidad de economizar tiempo de trabajo del personal, que así **podrá dedicar más tiempo a la terapéutica de los pacientes multibacilares** y a otras actividades del programa de lucha.

Como normalmente no es de esperar que un paciente con lepra paucibacilar tenga *M. leprae* resistente a la rifampicina, teóricamente el tratamiento con este fármaco ha de dar resultados satisfactorios. Pero si se quiere evitar el riesgo de resistencia a la rifampicina en pacientes erróneamente diagnosticados como paucibacilares, el Grupo de Estudio recomienda que a todos los pacientes paucibacilares se les administre una quimioterapia combinada de rifampicina y dapsona.

3.2.2 Régimen normal recomendado para la lepra paucibacilar

Se recomienda el siguiente régimen normal:¹

Rifampicina, 600 mg una vez al mes durante 6 meses, más dapsona, 100 mg (1-2 mg/kg de peso) diarios durante 6 meses.

En todos los casos se vigilará estrechamente la administración de

¹ *Report of the third meeting of the Scientific Working Group on the Chemotherapy of Leprosy. Geneva, 20-22 October 1980* (documento inédito de la OMS, TDR/THE-LEP-SWG (3)/80.3).

¹ Las dosis se ajustarán al peso del paciente, tal como se describe en la pág. 24.

rifampicina. En cambio, la dapsona se puede dar sin supervisión. En caso de interrupción del tratamiento, el régimen se recomenará en el mismo punto en que se dejó, hasta completar el ciclo terapéutico total.

Este régimen aún no se ha evaluado en gran número de pacientes en cuanto a la frecuencia de las recidivas. Si se diagnostica una recidiva, será preciso volver a comenzar el régimen terapéutico. La quimioterapia no se interrumpirá aunque en el curso de ella aparezcan reacciones de reversión.

Con frecuencia es difícil distinguir entre recidivas y reacciones de reversión. Estas últimas por lo general suelen aparecer en la lepra tuberculoide al cabo de pocas semanas o meses de haber comenzado un tratamiento antileproso eficaz. Pero, aunque raramente, pueden verse también de 6 a 24 meses después de haber iniciado el tratamiento de una lepra BT. Normalmente, las recidivas ocurren al cabo de varios meses por lo menos y generalmente de uno o más años de haber interrumpido un tratamiento eficaz. Con frecuencia, aunque no siempre, el examen histológico facilita el diagnóstico diferencial entre recidiva y reacción de reversión.

Si un paciente de lepra paucibacilar tiene asimismo una tuberculosis pulmonar activa, no bastará con el régimen antes señalado a causa del riesgo de que aparezcan *M. tuberculosis* resistentes a la rifampicina. Se recomienda que a esos pacientes, además del régimen descrito, se les administre una quimioterapia apropiada para la tuberculosis pulmonar activa.

3.2.3 Orden de prioridades :

Para la administración de una quimioterapia breve de la lepra paucibacilar se seguirá el siguiente orden de prioridades:

- 1) a todos los pacientes paucibacilares diagnosticados por primera vez;
- 2) a todos los pacientes paucibacilares tratados con dapsona y que recidivan, y finalmente
- 3) a los pacientes paucibacilares que se hayan sometido a una monoterapia con dapsona y que no hayan completado dos años de tratamiento.

4. ASPECTOS OPERATIVOS

No se ha modificado la actual estrategia de la lucha antileprosa, basada en la detección temprana de casos y en la quimioterapia eficaz,

que permitan interrumpir la cadena de transmisión de la enfermedad en la comunidad y eviten incapacidades permanentes. Con la introducción de combinaciones medicamentosas más potentes para el tratamiento de pacientes multibacilares y paucibacilares, la detección de casos, el tratamiento de éstos y su mantenimiento al alcance de los servicios correspondientes adquieren una importancia aún más crítica para el éxito de los programas de lucha contra la lepra.

4.1 Detección de casos

Las actividades de detección de casos habrán de intensificarse en todas las zonas donde existan posibilidades terapéuticas. El Grupo de Estudio ha recomendado que para la detección de casos se empleen métodos adecuados y efectivos en relación con el costo.

4.2 Medios de laboratorio

4.2.1 Exámenes bacteriológicos

Con la introducción de los regímenes multimedicamentosos, adquiere gran importancia la organización de un servicio eficiente de exámenes bacteriológicos de frotis cutáneos. El índice bacteriológico sigue siendo el instrumento bacteriológico más práctico para su uso en el terreno. De todas formas, seguirá siendo necesario asegurar de alguna forma la uniformidad y seguridad de los exámenes. Para alcanzar una calidad satisfactoria en todos los aspectos del procedimiento de examen, por lo general habrá que proceder a dar nueva capacitación al personal. A los países que no cuenten con medios para exámenes bacteriológicos habrá que proveerles del equipo adecuado, como microscopios y reactivos, y organizar el reclutamiento y la capacitación del personal de laboratorio. Será preciso asimismo organizar un sistema de vigilancia de la calidad mediante comprobaciones aleatorias de resultados de frotis y una supervisión continua. Para ello, se pueden establecer, por ejemplo, laboratorios regionales de referencia.

4.2.2 Laboratorios de referencia para pruebas de la almohadilla plantar del ratón

Debiera hacerse todo lo posible para establecer laboratorios de referencia con el equipo necesario para realizar pruebas en la almoha-

dilla plantar del ratón, adonde pudiesen remitirse muestras en los países endémicos donde tales medios todavía no existan. En otros países hiperendémicos deben fortalecerse los laboratorios existentes para que puedan vigilar efectivamente y evaluar la aparición de resistencia de *M. leprae* a la dapsona y a otros medicamentos utilizados en los regímenes multimedicamentosos propuestos.

4.2.3 *Otros medios de laboratorio*

Es necesario además que existan los medios de laboratorio para la selección de los pacientes cuya exploración clínica señala la necesidad de tales investigaciones antes de comenzar la quimioterapia. Pueden asimismo precisarse ciertas investigaciones especiales en caso de que aparezcan manifestaciones tóxicas o efectos secundarios. Cuando tales situaciones se plantean, para satisfacer las demandas consiguientes habrán de ponerse a disposición del programa de lucha todos los recursos de los laboratorios de salud pública del nivel intermedio y los servicios de laboratorio periférico. Para el éxito de los programas de lucha antipalúdica es imprescindible que existan relaciones de trabajo armoniosas y contactos estrechos entre el personal del programa de lucha y el de los servicios de laboratorio integrados en la infraestructura existente.

4.3 **Distribución de medicamentos**

Los regímenes recomendados exigen que las dosis mensuales de rifampicina y de clofazimina en la lepra multibacilar y las de rifampicina en la lepra paucibacilar se administren bajo supervisión directa: es preciso que el paciente ingiera el medicamento en presencia de un trabajador del programa.

La comodidad del paciente es la clave del éxito del tratamiento multimedicamentoso intermitente. El sistema de distribución de medicamentos debe ser suficientemente flexible para asegurar la regularidad del tratamiento. Las clínicas deben estar convenientemente situadas y, siempre que sea necesario, todos los recursos del sistema de prestación de atención primaria de salud deberán mobilizarse para satisfacer las demandas. En ciertos países donde el problema alcanza enorme magnitud y las comunicaciones son difíciles, puede ser preciso prever sistemas de acción terapéutica distintos de la red médica habi-

tual. En situaciones especiales es necesario establecer sistemas complementarios de distribución de fármacos a la comunidad a través de agentes comunitarios de salud, maestros de escuela, jefes de poblado, etc. La continuidad, la regularidad y la administración de un régimen quimioterapéutico completo son las claves del éxito de los regímenes multimedicamentosos propuestos.

Habrás asimismo que prever un sistema eficaz de recuperación de pacientes que abandonen el tratamiento, incluidas visitas a domicilio. Los pacientes de lepra habrán de tener acceso al hospital más próximo, sea general o sea especializado, para el tratamiento de las complicaciones y de los efectos secundarios de los medicamentos. Periódicamente se observará al paciente por si presentara efectos secundarios y a intervalos especificados será sometido a reconocimiento médico.

4.4 Atención médica

Es preciso que toda estrategia de lucha antileprosa tenga como componentes integrantes una atención médica completa, la facilitación de medidas sencillas de fisioterapia que permitan reducir al mínimo las deformidades y las necesarias instalaciones de referencia para cirugía plástica y rehabilitación.

4.5 Registros y observación ulterior

Es indispensable un sistema sencillo y adecuado para el acopio, registro y difusión de datos (40). Tal sistema será de gran ayuda para evaluar el impacto de los nuevos regímenes recomendados. Deberá asimismo establecerse un mecanismo eficaz para la vigilancia de pacientes multibacilares y paucibacilares una vez interrumpida la quimioterapia.

4.6 Educación sanitaria

La aceptación del nuevo concepto de terapia multimedicamentosa por parte de los profesionales de la salud y de los pacientes tendrá una importancia fundamental para el éxito de su puesta en práctica. Será preciso asegurar la participación de la comunidad en todos los niveles. Por ello es esencial fomentar la educación sanitaria valiéndose de todos los recursos disponibles, inclusive los medios de comunicación social.

4.7 Equipo y medicamentos

Antes de comenzar el programa será preciso que en el nivel periférico se disponga de suministros adecuados de medicamentos y equipos, y además se establezca un sistema que asegure el abastecimiento continuo de unos y otros. Para que los agentes del programa y los supervisores puedan desplazarse con facilidad habrá que disponer de los vehículos necesarios y los consiguientes servicios de mantenimiento.

El Grupo de Estudio propuso que el Comité de Expertos de la OMS en Medicamentos Esenciales examinase la conveniencia de incluir la etionamida y la proionamida en su lista modelo de medicamentos esenciales, así como de transferir en dicha lista la rifampicina y la clofazimina de la categoría de medicamentos complementarios a la categoría de medicamentos principales (41).

4.8 Recursos de personal y financieros

Los países que no cuenten con la infraestructura necesaria para poner en práctica los programas de lucha antileprosa habrán de movilizar recursos de personal y financieros necesarios.

4.9 Planificación y evaluación

Como la puesta en práctica del tratamiento multimedicamentoso requerirá mecanismos más complejos para la distribución de los fármacos y la observación ulterior de los pacientes, será preciso reorganizar las actividades de lucha contra la lepra de acuerdo con las nuevas necesidades técnicas y logísticas.

Será necesario proceder a una planificación adecuada y a una formulación precisa de proyectos con objetivos intermedios y metas operativas. En la formulación del proyecto habrá que tener en cuenta como consideración fundamental la necesidad de dar la capacitación adecuada a todas las categorías del personal que intervengan en el programa.

La evaluación habrá de ser incorporada al proyecto desde el momento de su formulación. Los progresos se medirán continuamente en relación con metas sucesivas. Habrá de fomentarse la evaluación periódica por grupos independientes.

4.10 Capacitación

Al tiempo que se introducen los regímenes multimedicamentosos, se habrá de emprender la capacitación y el readiestramiento de todas las categorías de personal, inclusive los que trabajan en el sistema de prestación de atención primaria de salud. La capacitación se planificará y organizará de tal manera que cada categoría de personal quede preparada para realizar unas funciones claramente definidas dentro del contexto general del programa. También debe fomentarse la capacitación de estudiantes de medicina y la organización de cursos de actualización de conocimientos sobre la nueva quimioterapia recomendada, destinados a médicos.

Convendría preparar un manual práctico para orientación de todo el personal encargado del programa. El manual daría, en un lenguaje sencillo, instrucciones detalladas con respecto a combinaciones medicamentosas, administración del tratamiento y posibles efectos secundarios. También señalaría con precisión los lugares adonde pueden remitirse los pacientes y las medidas que hay que adoptar para ello.

5. INVESTIGACIONES NECESARIAS

Si bien el Grupo de Estudio ha establecido unos regímenes multimedicamentosos recomendados para el tratamiento de los pacientes de lepra paucibacilar y multibacilar, no por eso ha dejado de señalar la necesidad de que se realicen nuevas investigaciones de laboratorio, clínicas y operativas. A este respecto, sería especialmente útil investigar en diferentes condiciones operativas la eficacia de los regímenes recomendados. También habrán de ser útiles en otros aspectos las investigaciones en marcha o planificadas bajo los auspicios de THELEP.

Se ha observado que aún queda mucho por saber acerca de la clofazimina y de la etionamida/protionamida. Aún no se conoce con certeza la dosis óptima de clofazimina para su administración intermitente (mensual). Es posible que a medida que aumente la dosis disminuya la proporción de ésta que se absorbe del tubo gastrointestinal y, por consiguiente, puede haber un límite a partir del cual un gran aumento en la cantidad administrada de este costoso medicamento apenas produzca un pequeño incremento en la cantidad absorbida. Tampoco se ha estudiado suficientemente la relación que existe entre dosis de medicamento e intensidad de la pigmentación, por una parte,

e intensidad definitiva de la pigmentación, por otra parte. Es muy posible que exista una dosis óptima que sea activa contra *M. leprae* en el hombre y que sólo cause una pigmentación mínima. Aún no se conoce la dosis eficaz mínima de clofazimina para la administración mensual. Administrado en dosis de 600 mg durante 2 días consecutivos cada mes, el medicamento tiene efectos bactericidas mensurables. Será preciso estudiar más a fondo la eficacia de dosis mensuales más pequeñas de clofazimina. Será asimismo necesario determinar la dosis eficaz mínima diaria. Por último, será preciso estudiar en qué medida cumplen las instrucciones para la autoadministración de clofazimina, en dosis reducidas pero efectivas, los pacientes de piel oscura, así como la aceptabilidad de estas dosis de clofazimina para los pacientes de piel clara.

La información disponible indica que, en el ratón, la etionamida y la protionamida no tienen un efecto bactericida cuando se administran con frecuencia inferior a la de 3 veces por semana. Estos medicamentos son demasiados tóxicos y demasiado caros para que su administración se pueda confiar al propio paciente y, además, pueden perder su actividad antimicrobiana si se toman intermitentemente. No hay información suficiente acerca de la actividad bacteriostática de esos fármacos contra *M. leprae* cuando se administran intermitentemente al ratón. Aún no se ha determinado cuál sería la frecuencia mínima de administración que ejerce un efecto bacteriostático mensurable; en el momento actual, se ha indicado la dosis diaria de etionamida/protionamida que se encontró eficaz en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, partiendo de la hipótesis, basada en los resultados de estudios hechos con ratones infectados por *M. leprae*, de que este germen es más susceptible que *M. tuberculosis* a esos medicamentos. Así, pues, la etionamida/protionamida se suele prescribir hoy en día para el tratamiento de la lepra en dosis diarias de 500 mg, que no todo el mundo tolera bien. Aparte del problema del costo, la autoadministración de un medicamento mal tolerado puede conducir a que no se cumplan las instrucciones, no sólo las relativas al medicamento en cuestión sino también las referentes a la totalidad del régimen terapéutico. Por consiguiente, será muy importante averiguar si estos fármacos pueden ser eficaces en dosis diarias más pequeñas. Convendría asimismo estudiar los distintos grados de obediencia de los pacientes en función de diferentes dosis autoadministradas de etionamida/protionamida.

El Grupo de Estudio ha señalado diversas posibilidades para la obtención de nuevos medicamentos. Convendría disponer de una preparación de dapsona o de un derivado de ésta que administrada men-

sualmente permitiera obtener concentraciones bactericidas de dapsona en los tejidos, sin riesgo de toxicidad. Por otra parte, el número de fármacos con estos bactericidas contra *M. leprae* es muy limitado y sólo un pequeño número de ellos pueden utilizarse en los regímenes multimedicamentosos. Por consiguiente, hay gran necesidad de obtener nuevos medicamentos bactericidas contra *M. leprae*, y que actúen por mecanismos distintos de los fármacos ya disponibles.

NOTA DE AGRADECIMIENTO

El Grupo de Estudio expresa su agradecimiento por la valiosa contribución que han aportado a sus debates a los siguientes miembros del personal de la OMS: Dr. J. Bertaux, Médico, Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales; Dr. J. Leowski, Médico, Tuberculosis e Infecciones Respiratorias; y Dr. A. Pío, Médico Jefe, Tuberculosis e Infecciones Respiratorias.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. OMS, Serie de Informes Técnicos N° 607, 1977.
2. PETTIT, J. H. S., Y REES, R. J. W. *Lancet*, **2**: 673-674 (1964).
3. PETTIT, J. H. S., ET AL. *International journal of leprosy*, **34**: 375-390 (1966).
4. PEARSON, J. M. H., *International journal of leprosy*, **49**: 417 (1981).
5. MEADE, T. W. ET AL. *International journal of leprosy*, **41**: 684 (1973).
6. PEARSON, J. M. H. ET AL. *Lancet*, **2**: 69-72 (1975).
7. PEARSON, J. M. H. ET AL. *International journal of leprosy*, **44**: 140-142 (1976).
8. PEARSON, J. M. H. ET AL. *Leprosy review*, **50**: 183-199 (1979).
9. PETERS, J. H. ET AL. *International journal of leprosy*, **44**: 143-151 (1976).
10. LEVY, L. ET AL. *Leprosy review*, **48**: 107-112 (1977).
11. TAYLOR, P. M. ET AL. *Leprosy review*, **47**: 5-11 (1976).
12. BALRAJ, V. ET AL. *International journal of leprosy*, **48**: 397-401 (1980).
13. LI WENZHONG ET AL. *Chinese journal of dermatology*, **14**: 75-79 (1981).
14. BAQUILLON, G. ET AL. *Leprosy review*, **51**: 315-319 (1980).
15. GUELPA-LAURAS, C. C. ET AL. *Acta leprologica* (en prensa).
16. HASTINGS, R. C. Y JACOBSON, R. R. *Health cooperation papers*, **1**: 47-54 (1981).
17. PATTYN, S. R. ET AL. *Acta leprologica* N° 76-77: 321-324 (1979).
18. PATTYN, S. R. ET AL. *Médecine d'Afrique noire*, **28**: 147-148 (1981).
19. JACOBSON, R. R. Y TRAUTMAN, J. R. *International journal of leprosy*, **39**: 726-737 (1971).
20. LONDONO, F. *Leprosy review*, **48**(1):51 (1977).
21. RUSSELL, D. A. ET AL. *International journal of leprosy*, **44**: 170-176 (1976).
22. PEARSON, J. M. H. ET AL. *Leprosy review*, **48**: 129-132 (1977).
23. GIRDHAR, B. K. ET AL. *Leprosy in India*, **50**: 352-355 (1980).
24. GUINTO, R. R. ET AL. *International journal of leprosy*, **49**: 427 (1981).
25. PATTYN, S. R. ET AL. *Medecine d'Afrique noire*, **26**: 687-691 (1979).
26. WATERS, M. F. R. ET AL. *Leprosy review*, **49**: 127-130 (1978).

27. JACOBSON, R. R. Y HASTINGS, R. C. *Lancet*, **2**: 1304 (1976).
28. ROLLIER, R. Y ROLLIER, M. *Maroc médical*, **52**: 148-166 (1972).
29. PATTYN, S. R. ET AL. *International journal of leprosy*, **43**: 356-363 (1975).
30. PATTYN, S. R. Y COLSTON, M. J. *Leprosy review*, **49**: 324-326 (1978).
31. WATERS, M. F. R. ET AL. *Leprosy review*, **45**: 288-298 (1974).
32. WATERS, M. F. R. ET AL. *British medical journal*, **1**: 33 (1978).
33. FREERKSEN, E. Y ROSENFELD, M. *Chemotherapy* (Basel), **23**: 356-386 (1977).
34. SHEPARD, C. C. *International journal of leprosy*, **35**: 429-345 (1967).
35. REES, R. J. W. *Leprosy review*, **46** (Suplement): 121-124 (1975).
36. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Guía para la lucha antileprosa*. Ginebra, 1980.
37. RIDLEY, D. S. *Skin biopsy in leprosy*. Basel, Ciba-Geigy, 1977 (Documenta Geigy).
38. PATTYN, S. R. ET AL. *Annales de la Societé Belge de Médecine tropicale*, **59**: 79-85 (1979).
39. WARNDORFF, J. ET AL. *Leprosy review*, **53**: 9-17 (1982).
40. *Weekly Epidemiological Record*, N° 34, 1981, págs. 265-270.
41. OMS, Serie de Informes Técnicos N° 641, 1979.