

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

OMS, Serie de Informes Técnicos

847

QUIMIOTERAPIA DE LA LEPRO

Informe de un
Grupo de Estudio de la OMS



Organización Mundial de la Salud

Ginebra 1994

Traducido por la Organización Panamericana de la Salud

Versión en español revisada por la División de Promoción y Control de Enfermedades Transmisibles/Programa de Enfermedades Transmisibles (HPC/HCT)

Catalogación por la Biblioteca de la OMS

Grupo de Estudios de la OMS sobre Quimioterapia de la Lepra
Quimioterapia de la lepra: informe de un grupo de estudio de la OMS.

(OMS, Serie de informes técnicos : 847)

1. Lepra - quimioterapia. I. Título II. Serie

ISBN 92 4 320847 0
ISSN 0509-2507

(Clasificación NLM: WC 335)

La Organización Mundial de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse a la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

© Organización Mundial de la Salud 1994

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. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría 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 denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OMS letra inicial mayúscula.

Printed in Spain

95/10437 – Fotojæe – 3000

Indice

1. Introducción	1
1.1 Grupo de Estudio de la OMS sobre Quimioterapia de la Lepra para los Programas de Lucha, 1981	1
2. La situación actual	2
2.1 Experiencia con el tratamiento multimedicamentoso (TMM) desde 1981	3
2.1.1 TMM para la lepra paucibacilar	4
2.1.2 TMM para la lepra multibacilar	5
2.1.3 Reacciones tóxicas y leprosas durante el TMM	6
2.2 Resistencia a los medicamentos	7
2.3 Persistencia de <i>Mycobacterium leprae</i>	7
2.4 Inmunoterapia	8
2.5 Reacciones leprosas	8
3. Medicamentos antileprosos actualmente disponibles	8
3.1 Dapsona	8
3.2 Rifampicina	8
3.3 Clofazimina	9
3.4 Tioamidas (etionamida y protionamida)	9
3.5 Fluoroquinolonas	9
3.6 Minociclina	10
3.7 Macrólidos	10
3.8 Otros medicamentos	11
4. Regímenes quimioterapéuticos recomendados	11
4.1 Lepra multibacilar	11
4.2 Lepra paucibacilar	12
4.3 Regímenes alternativos de TMM	12
4.3.1 Resistencia a la rifampicina o toxicidad de ésta	12
4.3.2 Toxicidad grave de la dapsona	12
4.3.3 Renuencia a aceptar la clofazimina	13
5. Aspectos operativos	13
5.1 Clasificación	13
5.2 Instalaciones de laboratorio	13
5.2.1 Laboratorios para exámenes bacteriológicos	13
5.2.2 Laboratorios de referencia para investigaciones en la almohadilla plantar del ratón	14
5.2.3 Otras instalaciones de laboratorio	14
5.3 Nuevo tratamiento de casos multibacilares tratados antes sólo con dapsona	14
5.4 Distribución de medicamentos	14
5.5 Tratamiento de las reacciones y prevención de deformidades	15
5.6 Seguimiento una vez completado el tratamiento	16
5.7 Educación sanitaria y atención médica	16
5.8 Contactos de los pacientes en el hogar	16
5.9 Capacitación	16
5.10 Medicamentos y abastecimiento	17
5.11 Planificación y recursos humanos y económicos	17
5.12 Vigilancia y evaluación	17
5.13 Tratamiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o tuberculosis	18

6. Tendencias y necesidades de investigación	18
6.1 Medicamentos bactericidas nuevos	18
6.2 Tratamiento más breve	18
6.3 Terapia supervisada intermitente	19
6.4 Mejor tratamiento de las reacciones	19
Nota de agradecimiento	19
Referencias	19

Grupo de Estudio de la OMS sobre Quimioterapia de la Lepra

Ginebra, 1 al 5 de noviembre de 1993

Miembros*

- Dr. M. Becx-Bleumink, Consultor Principal sobre Tuberculosis, Real Asociación de los Países Bajos contra la Tuberculosis, La Haya, Países Bajos (*Presidente*)
- Dr. Y. Hasibuan, Jefe, División de Lucha Antileprosa, Dirección General, Lucha contra las Enfermedades Transmisibles e Higiene del Medio, Yakarta, Indonesia
- Dr. R. Jacobson, Centro Gillis W. Long para la Enfermedad de Hansen, Carville, LA, Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. H. J. S. Kawuma, Director, Centro St. Francis para la Lepra, Jinja, Uganda
- Profesor Li Huan-Ying, Servicio de Lepra, Instituto de Investigaciones en Medicina Tropical de Beijing, Beijing, China (*Vicepresidente*)
- Dr. B. Mittal, Director General Adjunto (Lepra), Dirección General de Servicios de Salud, Nueva Delhi, India
- Dr. D. V. A. Opromolla, Director, Instituto Lauro de Souza Lima, Baurú, Brasil
- Dr. M. F. R. Waters, Consultor en Leprología, Hospital para Enfermedades Tropicales, Londres, Inglaterra
- Dr. Y. Yuasa, Director Ejecutivo y Médico, Fundación Sasakawa para la Salud, Tokio, Japón

Secretaría

- Dr. R. Ganapati, Director, Proyecto contra la Lepra de Bombay, Bombay, India (*Asesor temporero*)
- Profesor L. Levy, Departamento de Dermatología, Organización Médica Hadassah, Jerusalén, Israel (*Asesor temporero*)
- Dr. S. K. Noordeen, Oficial Médico Jefe, Lucha Antileprosa, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)

* No pudieron asistir: Dr. T. Chiang, Jefe Ejecutivo, Centro Marie Adelaide para la Lepra, Karachi, Pakistán; Profesor J. Grosset, Facultad de Medicina, Hospital Pitié-Salpêtrière, París, Francia.

1. **Introducción**

Un Grupo de Estudio de la OMS sobre Quimioterapia de la Lepra se reunió en Ginebra del 1 al 5 de noviembre de 1993. En nombre del Director General, inauguró la reunión el Dr. S. K. Noordeen, Médico Jefe, Lucha Antileprosa; recordó que un Grupo de Estudio de la OMS sobre Quimioterapia de la Lepra para los Programas de Lucha había recomendado introducir el tratamiento multimedicamentoso (TMM) para la lepra en 1981, en un momento en que los esfuerzos a nivel mundial para combatir la enfermedad eran infructuosos a causa de la difundida frecuencia de la resistencia a la dapsona. El Dr. Noordeen señaló que ésa había sido una decisión audaz y equilibrada y que ahora se reconocía la función esencial del TMM para el éxito de la lucha contra la enfermedad.

Unos 4,3 millones de pacientes ya habían sido curados con el TMM¹ y se había reducido en dos tercios el número de casos de la enfermedad. No obstante, aún hay que hacer esfuerzos para simplificar la administración del TMM, ampliar el acceso al tratamiento para los pacientes con necesidades especiales (por ejemplo, los que viven en zonas remotas) y obtener el máximo beneficio de los medicamentos antileproso nuevos. Aun cuando la lepra puede ser controlada con éxito mediante la quimioterapia, es importante vigilar constantemente la situación para detectar problemas como la resistencia a los fármacos y obtener combinaciones de medicamentos aún más eficaces.

Los objetivos del Grupo de Estudio fueron los siguientes:

- Revisar la información reunida desde 1981 (año en que se introdujeron los regímenes de TMM de la OMS) y recomendar cualquier modificación de esos regímenes que pareciera apropiada a la luz de los datos recopilados.
- Formular recomendaciones concernientes al empleo de los medicamentos nuevos en la quimioterapia antileprosa.
- Formular recomendaciones relacionadas con modificaciones de los aspectos operativos de la quimioterapia antileprosa, que fortalezcan más las actividades para combatir y eliminar la enfermedad.
- Identificar otras necesidades en cuanto a la investigación, con el fin de mejorar la quimioterapia y la lucha antileprosa.

1.1 **Grupo de Estudio de la OMS sobre Quimioterapia de la Lepra para los Programas de Lucha, 1981**

Cuando el Grupo de Estudio de la OMS sobre Quimioterapia de la Lepra para los Programas de Lucha se reunió en 1981, los programas de lucha antileprosa afrontaban diversas restricciones graves que no sólo amenazaban obstaculizar el progreso sino que, de no ser resueltas, podían provocar un grave deterioro de la situación de la lepra en todo el mundo. Se informaba una difundida resistencia secundaria a la dapsona en hasta el 19% de los pacientes tratados antes únicamente con este medicamento. La igualmente preocupante resistencia primaria a la dapsona, en la mayoría de los casos de bajo grado, en algunas zonas afectaba hasta al 50% de los casos recién diagnosticados, no tratados anteriormente (1). Además,

¹ Se estima que, para abril de 1994, más de 5,6 millones de pacientes leproso habían sido curados con el TMM.

se habían notificado casos de resistencia de *Mycobacterium leprae* a la rifampicina y las tioamidas entre pacientes que recibían estos medicamentos como monoterapia. Sin embargo, la mayoría de los programas de lucha no habían reconocido la gravedad de la situación y, por lo tanto, no habían aplicado ni siquiera los regímenes limitados de TMM recomendados en el quinto informe del Comité de Expertos de la OMS en Lepra (2).

Después de revisar la situación y los datos sobre los medicamentos disponibles y la información procedente de los ensayos farmacológicos que estaban en marcha, el Grupo de Estudio de 1981 recomendó que todos los pacientes con lepra (paucibacilar y multibacilar) fueran tratados con regímenes que eran eficaces en los casos de resistencia a la dapsona, pero que también tenían una duración relativamente breve. El régimen recomendado para la lepra paucibacilar incluía rifampicina y dapsona, administradas durante seis meses, mientras que el régimen para la enfermedad multibacilar comprendía estos dos medicamentos junto con clofazimina, administrados durante 24 meses o hasta que los frotis cutáneos dieran resultados negativos. Además, se formularon nuevas definiciones simplificadas de la lepra paucibacilar y multibacilar y pautas operativas para asegurar la aplicación eficiente de los regímenes nuevos.

En unos años, estos regímenes de TMM de la OMS ya normalizados fueron aplicados ampliamente y el grado de utilización de esos tratamientos ha aumentado continuamente en los últimos 12 años. Los regímenes han sido muy eficaces para prevenir las recidivas. De hecho, el éxito de estos regímenes y los esfuerzos concurrentes de los gobiernos de los Estados Miembros y las organizaciones no gubernamentales por fortalecer los programas de lucha antileprosa llevaron a la Asamblea Mundial de la Salud a establecer en 1991 una meta de eliminación de la lepra como problema de salud pública (reducción de la prevalencia a menos de 1 por cada 10 000 habitantes) para el año 2000.

Si bien ha sido excelente el progreso hacia esa meta, en este momento es conveniente revisar la quimioterapia antileprosa a la luz de los 12 años de experiencia con los actuales regímenes de TMM y la reciente introducción de varios medicamentos antileproso bactericidas nuevos.

2. **La situación actual**

Durante los últimos ocho años, las cantidades de casos estimados y casos registrados de lepra han caído de entre 10 millones y 12 millones a 2,7 millones y de 5,4 millones a 1,9 millones, respectivamente. Por otra parte, en 1992 se detectaron alrededor de 690 000 casos nuevos. Esto no representa un cambio significativo en comparación con años anteriores. La intensificación de las actividades de detección de casos y la detección más temprana como resultado de los mejores programas de lucha pueden hasta cierto punto haber disfrazado cualquier tendencia descendente causada por el TMM. También es probable que muchos de los casos que se detectan ahora correspondan a personas que se infectaron antes de la introducción del TMM. Aun así, en algunos programas de lucha bien organizados que ya llevan muchos años y en los cuales han existido niveles elevados de cobertura, ya se ha producido una disminución significativa de la tasa de detección de casos a partir de la introducción del TMM. Esta tendencia puede difundirse más en el futuro, si bien sin duda intervienen muchos factores además de la introducción del TMM, como el mejor tratamiento de los casos.

En la actualidad, el grado de cobertura con el TMM de los casos estimados y registrados es de alrededor de 38% y 53%, respectivamente, y la cobertura acumulada del TMM¹ es de casi 76% y 86%, respectivamente. Muchos de los pacientes que aún no reciben el TMM son personas con las cuales es difícil ponerse en contacto o que viven en países donde han resultado inadecuadas las actividades para combatir la enfermedad. Por consiguiente, hay muchas oportunidades de mejorar la situación mediante programas de lucha más eficientes, sistemas innovadores de distribución de los medicamentos y la asignación adecuada de los recursos. Esas mejoras son esenciales para alcanzar la meta de eliminar la lepra como problema de salud pública para el año 2000.

Otra observación alentadora es que están disminuyendo las discapacidades en los pacientes con diagnóstico reciente. Si bien el tratamiento con el TMM no tiene un efecto directo sobre las discapacidades, la aplicación de los regímenes de TMM de la OMS ha llevado indirectamente a una marcada reducción de la prevalencia de discapacidades entre los pacientes leproso. La detección más temprana de la enfermedad, la reducción de la frecuencia de las reacciones y las tasas muy bajas de recidivas —todas consecuencias de la aplicación del TMM— han contribuido en forma considerable a la prevención de discapacidades. Asimismo, como resultado de la notable disminución de la prevalencia, los agentes de salud podrán dedicar más tiempo al tratamiento de las reacciones y la prevención de discapacidades.

2.1 **Experiencia con el tratamiento multimedicamentoso (TMM) desde 1981**

Los datos reunidos en varios países por la OMS en cohortes de pacientes que completaron entre 1981 y 1983 los regímenes de TMM recomendados han presentado un panorama muy favorable (3).

De un total de 20 141 pacientes multibacilares (alrededor de 80 000 personas-año), se informó que 67 sufrieron recidivas, lo que da un riesgo acumulado de recidivas de 0,74% en un período de nueve años de seguimiento. Entre un total de 51 553 pacientes paucibacilares (aproximadamente 180 000 personas-año), se identificaron 306 casos de recidivas, lo que da un riesgo acumulado de recidivas de 1,09% en el mismo período de seguimiento. Además, tanto entre los pacientes multibacilares como entre los paucibacilares, el riesgo de recidivas permaneció casi constante en cada año de seguimiento.

En comparación, entre los pacientes multibacilares tratados únicamente con dapsona y observados durante un período similar después de que sus frotis cutáneos resultaron negativos, el riesgo acumulado de recidivas previsto estaría entre 10% y 20%.

También se cuenta con datos obtenidos en varios ensayos auspiciados por el Programa Especial PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, por conducto de su Grupo Científico de Trabajo sobre Quimioterapia de las Enfermedades Micobacterianas (THEMYC).² Entre los

¹ Indicador compuesto, definido como la proporción de pacientes leproso que están siendo o han sido tratados con el TMM desde que se inició el programa basado en este tratamiento, entre todos los pacientes registrados durante el mismo período.

² Hasta 1991, este grupo era llamado Grupo Científico de Trabajo sobre Quimioterapia de la Lepra (THELEP).

más de 7700 pacientes multibacilares incluidos en los ensayos, el riesgo de recidivas fue inferior a 1 por cada 1000 personas-año, independientemente de que los pacientes fueran tratados con el régimen de TMM de la OMS durante dos años o hasta que dieran resultados negativos sus frotis cutáneos.

Los resultados en general excelentes de los regímenes de TMM de la OMS que se han señalado en la literatura sobre el tema, evidentemente han validado la eficacia, inocuidad y aceptabilidad de esos regímenes. No obstante, han sido variables los resultados de estudios sobre otros regímenes de TMM. La interpretación de los datos obtenidos en las distintas investigaciones se complica a causa del empleo de diversos regímenes, incluidas modificaciones de los regímenes de TMM de la OMS, las cantidades variables de pacientes tratados antes con monoterapia con dapsona durante períodos prolongados y la confusión acerca de la clasificación de los casos paucibacilares y multibacilares, en particular desde que el Comité de Expertos de la OMS en Lepra modificó las definiciones en 1988 (4). También ha existido confusión en cuanto a la presencia de recidiva o de reacción en los pacientes que se comunicó que habían sufrido recidivas, e incertidumbre acerca del grado de cumplimiento del tratamiento por los pacientes en ciertos casos y, quizás más importante desde el punto de vista de la enfermedad paucibacilar, si el tratamiento había sido adecuado. En consecuencia, el Grupo de Estudio tomó en cuenta todos estos factores al revisar los informes sobre la enfermedad paucibacilar y multibacilar.

2.1.1 **TMM para la lepra paucibacilar**

En general, los informes sobre los regímenes de TMM para la enfermedad paucibacilar se pueden clasificar en tres grupos:

- los que encontraron que bastaba con administrar el TMM durante menos de seis meses;
- los que encontraron que era suficiente el régimen de TMM de la OMS durante seis meses;
- los que encontraron que era necesario al menos en algunos casos, si no en todos, el TMM durante más de seis meses.

Entre los que comunicaron buenos resultados en menos de seis meses se cuentan Pattyn et al., cuyos regímenes generalmente difirieron mucho del régimen estándar de TMM de la OMS para la lepra paucibacilar y tal vez fueron más potentes (5-7). En consecuencia, si bien sus resultados no se relacionan de manera directa con la cuestión de la eficacia del régimen de la OMS, son interesantes si se va a considerar la posibilidad de establecer un régimen de TMM más breve para la enfermedad paucibacilar.

Los informes del segundo grupo, que señalaron resultados excelentes o satisfactorios con el régimen de TMM de la OMS o con una modificación insignificante de éste, por lo común indicaron que, aun cuando las lesiones cutáneas no habían desaparecido totalmente en seis meses, su eliminación continuaba hasta llegar a la curación completa (8-13).

Los informes del tercer grupo encontraron que, para obtener resultados uniformemente satisfactorios, era necesario un año o más de tratamiento, ya sea con el régimen de TMM de la OMS durante todo el tiempo o con monoterapia con dapsona después de los primeros seis meses (14-18). Una cuestión fundamental aquí es

qué se considera un resultado satisfactorio. Una definición es que todos los pacientes que cumplen el tratamiento deben responder al TMM y que la tasa de recidivas debe ser inferior a 1% por año (19). El Grupo de Estudio consideró que se obtiene un resultado satisfactorio del TMM en un paciente que cumple el tratamiento cuando, después de iniciada la terapia, comienzan a eliminarse las bacterias en los casos multibacilares y mejoran en general las lesiones, si bien no necesariamente con rapidez, en los casos tanto paucibacilares como multibacilares. La desaparición de las lesiones se relaciona más con la respuesta inmunitaria de las personas que con el tratamiento antileproso; todas las lesiones y bacilos deben desaparecer con el tiempo, si bien la eliminación puede ser incompleta en el momento en que se interrumpe el tratamiento.

La cuestión de una mayor frecuencia de recidivas entre los pacientes que reciben el tratamiento de TMM de la OMS durante seis meses, por comparación con los que reciben regímenes más prolongados, es más difícil de establecer sin conocer el grado de cumplimiento del tratamiento y tener confirmación independiente de esas recidivas. Algunos de los casos de recidivas informados pueden simplemente haber reflejado la no desaparición de las lesiones, mientras que otros pueden haber sido reacciones de reversión. No obstante, son raras las recidivas que se producen durante el primer año posterior a la conclusión del tratamiento. Además, Ekambaram y Rao no encontraron ninguna diferencia en cuanto a la cantidad de recidivas entre más de 14 000 pacientes que recibieron tratamiento durante 6 ó 12 meses en la India (12).

Sobre la base de los datos disponibles, el Grupo de Estudio concluyó que el régimen de TMM de la OMS durante seis meses para la enfermedad paucibacilar ha sido muy eficaz y recomendó que se continuara empleando. También señaló que en una revisión reciente se confirmó esta opinión (20).

2.1.2 **TMM para la lepra multibacilar**

Los resultados de los ensayos del régimen estándar de TMM de la OMS para la lepra multibacilar son más fáciles de analizar que los correspondientes a la enfermedad paucibacilar. Parece existir menos discrepancias en cuanto a la eficacia de este régimen, lo cual tal vez obedezca en parte a que la duración del tratamiento es más flexible: a diferencia del régimen recomendado para la enfermedad paucibacilar, que se administra durante seis meses, el régimen para la enfermedad multibacilar se aplica durante un período de al menos dos años y, preferiblemente, hasta que los frotis cutáneos son negativos. Por consiguiente, ha habido menos modificaciones del régimen estándar para la lepra multibacilar y aun aquellas modificaciones efectuadas se están abandonando ahora. Por ejemplo, el tratamiento inicial usado en la India con rifampicina administrada diariamente durante 14 días ha resultado de valor cuestionable y en la actualidad se está eliminando (20, 21). En general, el régimen de TMM de la OMS para la enfermedad multibacilar ha tenido gran éxito. Como en el caso de la enfermedad paucibacilar, Pattyn et al. han investigado algunos regímenes muy breves (7, 22-24), a menudo con excelentes resultados. Esto nos lleva a esperar que los resultados de los ensayos actualmente en marcha o futuros con otros regímenes muy breves también serán satisfactorios. No obstante, Pattyn et al. han argüido que es necesario un período de seguimiento de 9 ó 10 años después de completar el tratamiento para evaluar la eficacia de cualquier régimen de TMM para la enfermedad multibacilar.

Sin embargo, una cuestión clave para el Grupo de Estudio fue si se podía ahora fi-

jar el régimen de TMM de la OMS para la enfermedad multibacilar en 24 meses y eliminar la condición de continuar el régimen hasta que los frotis cutáneos sean negativos. La mayoría de los programas de lucha ya han adoptado esta medida, pero, si bien una revisión de la literatura puede dar la impresión de que bastarían 24 meses de tratamiento, son limitados los datos concretos sobre este aspecto. Por ejemplo, en un ensayo efectuado en Bamako, Malí, se informó sólo una recidiva entre 44 pacientes multibacilares tratados con el régimen de TMM de la OMS, pero el período de seguimiento fue en promedio de sólo 42 meses (25). Al evaluar las recidivas después de diversos regímenes de TMM que incluían la rifampicina, estos investigadores también observaron que, si bien las recidivas se producían en promedio 5,5 años después de completar el tratamiento, aparecían antes en los pacientes que recibieron el tratamiento con rifampicina durante un período más breve. Eran más probables las recidivas cuando el índice bacteriano (IB)¹ era alto (5 a 6+) al completar el tratamiento. Casi todas las cepas de *M. leprae* aisladas en los pacientes que sufrieron recidivas seguían siendo totalmente sensibles a la rifampicina, incluido el caso del paciente que sufrió una recidiva después del tratamiento con el régimen de la OMS (26).

Li et al. comunicaron que no hubo ninguna recidiva entre 80 pacientes tratados durante 24 a 27 meses y observados posteriormente por 33 meses (27). Katoch et al. informaron sobre 15 casos multibacilares con un elevado número de bacilos (IB = 4-6+), pacientes que se perdieron para el seguimiento después de 12 a 44 meses de tratamiento. Empeoraron todos los pacientes que pudieron ser observados después de sólo 12 a 18 meses de tratamiento, mientras que todos los que recibieron por lo menos 24 meses de tratamiento continuaron mejorando (28). Becx-Bleumink (9, 29) revisó la literatura sobre el tema y recomendó que, por razones operativas, se limitara a dos años el tratamiento para los pacientes multibacilares. Como son cada vez más los programas que ahora reducen el tratamiento a 24 meses en todos los casos multibacilares, se recibirán más datos, pero la información disponible indica que son suficientes 24 meses.

2.1.3 **Reacciones tóxicas y leprosas durante el TMM**

La toxicidad de los medicamentos no ha sido un problema importante en el TMM. En un amplio estudio que incluyó a 10 426 pacientes con enfermedad multibacilar y 35 013 con enfermedad paucibacilar, 17 pacientes sufrieron hepatitis (dos de ellos murieron), tres tuvieron insuficiencia renal y cuatro presentaron reacciones dérmicas de hipersensibilidad (30). En ocasiones se comunican reacciones tóxicas a la rifampicina, como insuficiencia renal o trombocitopenia, pero son poco frecuentes. Se ha informado (31, 32) que las reacciones retardadas de hipersensibilidad a la dapsona son más frecuentes entre los pacientes que reciben el TMM que entre los sometidos a monoterapia, pero son relativamente escasos los datos que apoyan esta observación.

La prevalencia de las reacciones leprosas no parece haber aumentado después de la introducción del TMM. De hecho, el eritema nudoso leproso (ENL o reacción leprosa del tipo II) es menos común ahora, quizás a causa de la inclusión de clofazimina en el régimen de TMM para la lepra multibacilar, pero no es claro el al-

¹ Este índice se refiere a la densidad de bacilos en los frotis o tejidos. El IB en general se determina con la escala logarítmica de Ridley, en un extremo de la cual se clasifica como 1+ la comprobación de la presencia de 1 a 10 bacilos de la lepra en 100 campos de inmersión en aceite, mientras que en el otro extremo de la escala se clasifica como 6+ la comprobación de la presencia de más de 1000 bacilos en un solo campo de inmersión en aceite.

cance de esta protección (33). Tal vez los datos más amplios sobre las reacciones entre pacientes que recibieron los regímenes de TMM de la OMS son los de Becx-Bleumink y Berhe, quienes informan los resultados obtenidos en el programa de lucha antileprosa del Centro de Africa para la Capacitación en la Investigación y la Rehabilitación de la Lepra (ALERT). Durante los primeros dos años de tratamiento, se presentaron reacciones de reversión en 43,6% de 266 casos de lepra límite lepromatosa y en 19,2% de 109 casos de lepra lepromatosa, mientras que se produjo ENL en 2,7% y 11,1% de los casos, respectivamente. Las reacciones de reversión fueron más frecuentes en los pacientes multibacilares durante el primer año de TMM y luego disminuyeron gradualmente, pero aún se producían en el quinto año de tratamiento. Entre 438 pacientes con lepra límite tuberculoides, la prevalencia de las reacciones de reversión fue de 10,3% durante los seis meses de tratamiento y de 7,3% en el primer año después de completado el tratamiento. Entre los pacientes paucibacilares, el período de más alto riesgo fue durante el tratamiento con el TMM, seguido de los seis meses posteriores a la conclusión del tratamiento; sin embargo, se observaron ocasionalmente reacciones de reversión hasta cuatro años después de concluir la terapia. Otros estudios han encontrado que las reacciones son relativamente poco frecuentes; por ejemplo, Ramesh et al. han informado que sólo 10,4% de 855 casos multibacilares tratados con TMM presentaron ENL o reacciones de reversión. No obstante, se dispone de pocos detalles acerca de este estudio y no está claro si esta población y los casos del ALERT son comparables en cuanto a la actividad de la enfermedad y otros aspectos.

2.2 Resistencia a los medicamentos

Aunque se piensa que está muy difundida la resistencia primaria a la dapsona, hasta el momento los pacientes infectados con *M. leprae* resistente a la dapsona han respondido satisfactoriamente a los regímenes de TMM de la OMS.

Se han comunicado pocos casos de resistencia secundaria a la rifampicina entre pacientes tratados únicamente con este medicamento o entre casos resistentes a la dapsona tratados con rifampicina y dapsona. Siempre que se sospeche resistencia a la rifampicina, es preciso enviar a los pacientes a servicios de nivel superior para una investigación completa, que incluya pruebas de sensibilidad a los medicamentos en el modelo de la almohadilla plantar del ratón. El régimen de la OMS debe ser sustituido por un régimen apropiado de TMM que incorpore otros medicamentos antileproso (véase la sección 4.3.1).

No se han comunicado casos confirmados de resistencia a la clofazimina.

Han sido raras las recidivas después del tratamiento con los regímenes de TMM de la OMS. Entre los pacientes estudiados después de las recidivas (incluidos los infectados con *M. leprae* resistente a la dapsona), no se han detectado nuevos casos de resistencia usando las pruebas de sensibilidad a los medicamentos en ratones. Además, la repetición del tratamiento con el régimen de TMM de la OMS ha sido eficaz en todos los casos.

2.3 Persistencia de *Mycobacterium leprae*

Los datos obtenidos en los ensayos clínicos organizados por el THEMYS (véase la página 3) en Bamako, Malí, y Chingleput, India, indican que cantidades pequeñas de *M. leprae* sensible a los medicamentos a menudo persisten en pacientes trata-

dos con el régimen de TMM de la OMS para la lepra multibacilar (35). No obstante, el éxito logrado hasta el momento con este régimen señala que la persistencia de *M. leprae* no es una causa frecuente de recidivas cuando se completa el tratamiento.

2.4 Inmunoterapia

Se está realizando una serie de estudios sobre la inmunoterapia, pero, hasta el momento, los datos disponibles son insuficientes para determinar la trascendencia de la inmunoterapia en el tratamiento de la lepra. De todos modos, no es probable que la inmunoterapia desempeñe una función importante en los programas de lucha antileprosa.

2.5 Reacciones leprosas

Los corticosteroides, la clofazimina y la talidomida siguen siendo los pilares del tratamiento de las reacciones y no hay por el momento otras alternativas promisorias. Se ha propuesto el empleo de regímenes normalizados con prednisolona para el tratamiento de las reacciones de reversión y las neuritis en las condiciones encontradas sobre el terreno (36), los cuales contribuirían a prevenir discapacidades entre los pacientes leprosos hasta que se encuentren mejores medicamentos contra las reacciones u otros tratamientos.

3. Medicamentos antileprosos actualmente disponibles

Desde 1981, se han obtenido varios medicamentos con gran actividad bactericida, pero sólo se cuenta con una cantidad limitada de información adicional sobre los cinco medicamentos considerados para ser incluidos en el TMM en ese año: la dapsona, la clofazimina, la rifampicina, la etionamida y la protionamida.

3.1 Dapsona

La dapsona es poco costosa y relativamente no tóxica en las dosis utilizadas, si bien se han comunicado casos ocasionales de reacciones de hipersensibilidad retardada y, con menos frecuencia, agranulocitosis. Las anemias hemolíticas leves son comunes después del tratamiento con el medicamento, pero son raras las anemias hemolíticas graves excepto en pacientes con deficiencia grave de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Administrada en una dosis de 100 mg diarios, la dapsona es débilmente bactericida contra *M. leprae*. Esa dosis produce concentraciones séricas máximas que superan por un factor de alrededor de 500 la concentración inhibitoria mínima (CIM) de dapsona contra *M. leprae*. Esas concentraciones elevadas del medicamento también inhiben la multiplicación de mutantes de *M. leprae* con grados bajos o hasta moderados de resistencia a la dapsona. Se debe usar desde el comienzo la dosis máxima de medicamento y no reducirla durante las reacciones leprosas.

3.2 Rifampicina

La rifampicina es costosa, pero aun una sola dosis mensual de 600 mg tiene una gran acción bactericida contra *M. leprae* y resulta casi tan eficaz para los propó-

sitos del tratamiento como la rifampicina en dosis diarias. La toxicidad de la rifampicina es relativamente baja y se relaciona con el tamaño de las dosis y el intervalo entre éstas. La dosis estándar de 600 mg mensuales ha resultado relativamente no tóxica, si bien se han comunicado casos ocasionales de insuficiencia renal, trombocitopenia, síndrome similar a la influenza y hepatitis. Los efectos de la rifampicina sobre el metabolismo de otros medicamentos, como la dapsona, los corticosteroides y los anticonceptivos orales, no representan un problema cuando se la administra en dosis mensuales. Se ha preparado una serie de derivados de la rifampicina, como la rifabutina (37), que también son sumamente bactericidas contra *M. leprae* y tienen una semivida más prolongada que el medicamento original. Sin embargo, no hay pruebas de que estos derivados serían más eficaces para el tratamiento de la lepra, y su costo es más elevado.

3.3 Clofazimina

La clofazimina virtualmente no es tóxica en la dosis empleada en el régimen de TMM para la lepra multibacilar. La pigmentación de la piel, en particular en las lesiones cutáneas, es frecuente, pero desaparece por completo una vez interrumpido el tratamiento. Las dosis más altas de clofazimina, a veces usadas para combatir las reacciones leprosas, pueden en ocasiones producir efectos colaterales digestivos graves. Un estudio reciente (38) encontró que, cuando se administraba el medicamento en una dosis de 1200 mg una vez al mes, los resultados eran similares a los obtenidos con el régimen estándar de TMM (300 mg una vez al mes más 50 mg diarios). Si bien sólo se incluyó a pocos pacientes, los resultados de los estudios sobre la actividad de *M. leprae* en el modelo de la almohadilla plantar del ratón fueron muy semejantes en los dos grupos. Esto indica que se podría reducir la dosis total de clofazimina y eliminar la necesidad de la autoadministración del medicamento.

3.4 Tioamidas (etionamida y protionamida)

Las dos preparaciones disponibles de etionamida y protionamida son similares en cuanto a actividad, dosis y toxicidad. Tienen una actividad bactericida intermedia entre la de la dapsona y la de la rifampicina, pero son más costosas que la dapsona. Con frecuencia son hepatotóxicas; a causa de su toxicidad, el Comité de Expertos de la OMS en Lepra recomendó en su sexta reunión que la etionamida y la protionamida no sustituyeran a la clofazimina en el régimen de TMM para la lepra multibacilar «a menos de ser absolutamente necesario» (4). La toxicidad de la protionamida ha sido confirmada recientemente en un estudio en el cual 694 pacientes multibacilares fueron tratados durante seis meses con una combinación de dapsona, protionamida y rifampicina. Alrededor de la mitad de los pacientes recibieron también isoniazida. Independientemente de la inclusión de la isoniazida, se observaron efectos hepatotóxicos en 10% de los pacientes, que fueron lo suficientemente graves para justificar la interrupción del tratamiento (39).

3.5 Fluoroquinolonas

Si bien se ha obtenido una gran cantidad de fluoroquinolonas, algunas, como la ciprofloxacina, no tienen actividad contra *M. leprae*; entre las fluoroquinolonas con actividad contra el bacilo, la ofloxacina ha despertado más interés. Como todas las fluoroquinolonas, la ofloxacina trastorna la replicación del ADN bacteriano inhi-

biendo la subunidad A de la enzima girasa del ADN. Fue usada en un ensayo clínico por Ji y Grosset en una dosis de 400 mg diarios (40). Una sola dosis tenía cierta actividad bactericida, aunque menor que la de una dosis única de rifampicina, y 22 dosis aniquilaban al 99,99% de los bacilos *M. leprae* viables. La ofloxacina se absorbe bien, alcanza una concentración sérica máxima de 2,9 µg/ml después de dos horas y tiene una semivida de 7 horas. La mayor parte de la dosis se excreta sin modificar en la orina. Los efectos colaterales incluyen náuseas, diarrea y otros trastornos digestivos, y una serie de trastornos del sistema nervioso central como insomnio, dolor de cabeza, mareos, nerviosismo y alucinaciones. No son frecuentes los problemas graves y, por lo general, no requieren interrumpir la administración del medicamento.

3.6 Minociclina

La minociclina es el único integrante del grupo antibiótico de las tetraciclinas que tiene una considerable actividad bactericida contra *M. leprae*, tal vez por sus propiedades lipofílicas, que le permiten atravesar las paredes celulares (41). La dosis estándar es de 100 mg diarios, que producen una concentración sérica máxima que supera por un factor de 10 a 20 la CIM de la minociclina contra *M. leprae*. Su actividad bactericida contra *M. leprae* es mayor que la de la claritromicina, pero muy inferior a la de la rifampicina (42). Se comprobó que es clínicamente muy eficaz cuando se administró como monoterapia a ocho pacientes con lepra lepromatosa, si bien fueron necesarios dos meses de tratamiento antes de que todos los pacientes tuvieran resultados negativos en cuanto a *M. leprae*, determinados en el modelo de la almohadilla plantar del ratón (43).

Como las otras tetraciclinas, la minociclina inhibe la síntesis proteínica mediante una unión reversible en la subunidad ribosómica 30S, con lo cual bloquea la unión de aminoacil-ARN transferente al complejo de ARN mensajero ribosómico. Se absorbe bien y tiene una semivida de 11 a 23 horas. Los efectos colaterales incluyen manchas de los dientes en los lactantes y los niños, pigmentación ocasional de la piel y las mucosas, diversos síntomas digestivos y trastornos del sistema nervioso central, como mareos e inestabilidad. La minociclina se usa comúnmente para el tratamiento prolongado del acné, lo cual indica que en general es bien tolerada.

3.7 Macrólidos

Varios integrantes de este grupo, incluida la eritromicina, han sido evaluados como medicamentos antileproso, pero sólo la claritromicina parece promisoría en estos momentos. Los estudios efectuados en el modelo de la almohadilla plantar del ratón han demostrado la potente actividad bactericida de la claritromicina, pero este medicamento es sin duda menos bactericida que la rifampicina (41). Cuando se administró claritromicina en una dosis de 500 mg diarios a pacientes con lepra lepromatosa, 99% de los bacilos fueron aniquilados en un lapso de 28 días, y 99,9%, en 56 días (44).

La claritromicina se absorbe fácilmente en el tubo digestivo y se convierte en su metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Una sola dosis de 500 mg produce una concentración sérica máxima de 1,0 µg/ml en 1 a 4 horas, que posteriormente disminuye, con una semivida de 6 a 7 horas. Alrededor de 38% de la dosis es excretada en la orina y 40% en las heces. Las concentraciones tisulares son más altas que las séricas.

La claritromicina inhibe la síntesis proteínica bacteriana uniéndose a la subunidad ribosómica 50S, con lo cual impide la elongación de la cadena proteínica. Es relativamente poco tóxica. Los problemas más comunes son irritación del tubo digestivo, náuseas, vómitos y diarrea, pero en general no requieren interrumpir la administración del medicamento.

3.8 Otros medicamentos

Con la posible excepción del ácido fusídico (45), los otros medicamentos disponibles o que están en estudio con actividad conocida contra *M. leprae* son mucho menos potentes que los mencionados antes o tienen una acción puramente bacteriostática. Incluyen la amoxicilina más el ácido clavulánico, la bromidoprima, la tioacetazona y la deoxifructoserotonina. Dada la gran cantidad de medicamentos antileproso más potentes disponibles que podrían usarse en los regímenes de TMM para abreviar más la duración del tratamiento, no hay justificación para emplear ninguno de estos otros medicamentos.

4. Regímenes quimioterapéuticos recomendados

4.1 Lepra multibacilar

El régimen de TMM de la OMS para la lepra multibacilar ha tenido mucho éxito y ha sido ampliamente aplicado según se recomendó. La mayoría de los datos sobre los efectos de un tratamiento limitado a 24 meses (en lugar de continuar hasta que sean negativos los frotis cutáneos) son favorables. Por consiguiente, el Grupo de Estudio recomendó que todos los pacientes multibacilares recibieran el régimen estándar de la OMS durante 24 meses, ya que consideró que esa modificación era inocua e incrementaría el empleo del régimen en las condiciones del terreno.

El Grupo de Estudio también recomendó que no se modificaran la composición ni las dosis de los medicamentos, ni el "ritmo" (es decir, la frecuencia y las características) del tratamiento. Si bien los diversos medicamentos bactericidas nuevos actualmente disponibles pueden cambiar esta situación en el futuro, el Grupo de Estudio señaló que sería preciso efectuar ensayos clínicos antes de que se pudieran emplear esos medicamentos en los regímenes de TMM.

Para los adultos, el régimen estándar recomendado para la lepra multibacilar es:

- rifampicina: 600 mg una vez al mes, supervisada;
- dapsona: 100 mg diarios, autoadministrada;
- clofazimina: 300 mg una vez al mes, supervisada, y
50 mg diarios, autoadministrada.

Duración: 24 meses.

El régimen anterior es adecuado para el tratamiento de todas las categorías de pacientes multibacilares, excepto los mencionados en la sección 4.3. Los casos de recidivas deben ser confirmados en un centro para el envío de pacientes y será necesario volver a tratar a los pacientes con el mismo régimen, ya que no es probable que se produzca resistencia a los medicamentos.

4.2 **Lepra paucibacilar**

El régimen de seis meses de TMM de la OMS para la lepra paucibacilar ha dado excelentes resultados siempre que ha sido usado en forma apropiada y no hay pruebas convincentes de que deba ser extendido más allá de seis meses. En consecuencia, el Grupo de Estudio recomendó que se mantuviera el régimen sin modificaciones en la duración o el ritmo del tratamiento, o en la composición o dosis de los medicamentos.

El régimen estándar recomendado para la lepra paucibacilar en los adultos es:

- rifampicina: 600 mg una vez al mes, supervisada;
- dapsona: 100 mg diarios, autoadministrada.

Duración: 6 meses.

Si algunos de los pacientes sufrieran recidivas, deben ser tratados nuevamente con el mismo régimen, siempre y cuando su enfermedad siga siendo paucibacilar. No obstante, cuando se diagnostica lepra multibacilar en el momento de la recidiva, el tratamiento debe ser de acuerdo con el régimen recomendado para esta enfermedad.

4.3 **Regímenes alternativos de TMM**

La disponibilidad de potentes medicamentos nuevos hace posible formular regímenes opcionales que se emplearán cuando no sea posible o aconsejable utilizar los regímenes estándares de TMM descritos anteriormente.

4.3.1 **Resistencia a la rifampicina o toxicidad de ésta**

Los pacientes multibacilares afectados por recidivas y en quienes se ha comprobado la infección con *M. leprae* resistente a la rifampicina (mediante las pruebas en la almohadilla plantar del ratón) y aquellos en quienes la rifampicina produce efectos tóxicos, necesitan ser tratados con otro régimen. Sobre la base de la información disponible, el Grupo de Estudio recomendó para los adultos el régimen siguiente:

- administración diaria de 50 mg de clofazimina, junto con dos de los siguientes medicamentos: 400 mg de ofloxacina, 100 mg de minociclina o 500 mg de claritromicina, durante seis meses;
- administración diaria de 50 mg de clofazimina, junto con 100 mg de minociclina o 400 mg de ofloxacina, durante 18 meses más.

Este régimen debe ser administrado bajo supervisión directa en un centro para el envío de pacientes.

4.3.2 **Toxicidad grave de la dapsona**

Si la dapsona produce efectos tóxicos en algún paciente (paucibacilar o multibacilar), es preciso interrumpir la administración de este medicamento de inmediato. No se requiere ninguna otra modificación del régimen en los pacientes con enfermedad multibacilar. En el régimen de seis meses para la enfermedad paucibacilar, la dapsona puede ser sustituida por clofazimina en la dosis empleada en el régimen estándar de TMM para la enfermedad multibacilar.

4.3.3 **Renuencia a aceptar la clofazimina**

Es preciso esforzarse por persuadir a los pacientes multibacilares a aceptar el tratamiento con clofazimina. Cuando este medicamento es totalmente inaceptable a causa de la pigmentación de la piel, los datos disponibles indican que puede ser sustituido por ofloxacina, 400 mg diarios, o minociclina, 100 mg diarios, en el régimen estándar de TMM. Como es limitada la información disponible, estos medicamentos deben ser administrados sólo bajo supervisión en un centro para el envío de pacientes. En vista de la grave hepatotoxicidad de la etionamida y la protonamida, el Grupo de Estudio consideró que ya no se deben recomendar estos medicamentos como sustitutos de la clofazimina.

5. **Aspectos operativos**

No se ha modificado la estrategia actual de la lucha antileprosa, basada en la detección temprana y una quimioterapia eficaz para interrumpir la cadena de transmisión de la enfermedad en la comunidad y para evitar discapacidades. Dada la eficacia de los regímenes estándares de TMM de la OMS para la lepra paucibacilar y multibacilar y teniendo en cuenta la meta de la OMS de eliminación de la lepra como problema de salud pública para el año 2000, son cada vez más importantes los programas de lucha antileprosa de gran calidad.

5.1 **Clasificación**

El sistema actual para clasificar a los pacientes como paucibacilares o multibacilares sobre la base de frotis cutáneos ha resultado satisfactorio. En este sistema, se considera que los pacientes con frotis negativos en todos los sitios tienen lepra paucibacilar, mientras que quienes presentan frotis positivos en cualquier sitio sufren la enfermedad multibacilar. Por consiguiente, el Grupo de Estudio recomendó continuar con este sistema. No obstante, casi siempre es posible distinguir clínicamente la lepra multibacilar y la paucibacilar y pueden ser necesarios métodos basados en una clasificación clínica cuando no se cuenta con instalaciones confiables para el examen bacteriológico de los frotis cutáneos. Cuando la clasificación es dudosa, el paciente debe ser tratado como si tuviera la enfermedad multibacilar.

5.2 **Instalaciones de laboratorio**

5.2.1 **Laboratorios para exámenes bacteriológicos**

Un servicio para el examen bacteriológico de frotis cutáneos no es un requisito previo para la iniciación de un programa de TMM. Sin embargo, con la difusión del TMM, muchos programas de lucha antileprosa han establecido o mejorado sus servicios para examinar frotis cutáneos. Esos servicios deben ser vigilados con regularidad por laboratorios de referencia, con el fin de asegurar que sean de alta calidad. Será necesario proveer equipo adecuado de laboratorio y capacitación en los países donde no existan esos servicios.

En vista de la creciente prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis B en muchos países donde la lepra sigue siendo endémica, el número de sitios para los frotis sanguíneos y la frecuencia de recolección de frotis deben limitarse al mínimo necesario para propósitos de diagnóstico. Para prevenir la infección cruzada, los técnicos deben evitar causar lesiones cuando toman los frotis (46).

5.2.2 **Laboratorios de referencia para investigaciones en la almohadilla plantar del ratón**

Las investigaciones ordinarias para determinar la sensibilidad a los medicamentos en el modelo de la almohadilla plantar del ratón en general no son útiles para los programas de lucha antileprosa, a menos que el paciente forme parte de un estudio especial.

5.2.3 **Otras instalaciones de laboratorio**

Siempre que sea posible, se usarán las instalaciones de laboratorio de los servicios de atención primaria de salud para los exámenes ordinarios de detección de contraindicaciones del TMM y para evaluar cualquier caso de toxicidad de los medicamentos que se presente.

5.3 **Nuevo tratamiento de casos multibacilares tratados antes sólo con dapsona**

Las recidivas de pacientes multibacilares previamente tratados sólo con dapsona continúan siendo una fuente importante de casos nuevos en muchos programas de lucha antileprosa (47-49). El nuevo tratamiento de esos pacientes con el régimen estándar de TMM de la OMS para la lepra multibacilar probablemente prevendría casi todas esas recidivas. Por consiguiente, el Grupo de Estudio recomendó que, cuando los recursos lo permitieran, los pacientes multibacilares tratados antes con monoterapia con dapsona que presentaran frotis negativos debían recibir durante dos años el régimen estándar de TMM de la OMS para la lepra multibacilar, siempre que esta actividad no impidiera administrar el tratamiento a los casos recién diagnosticados.

5.4 **Distribución de medicamentos**

Los regímenes recomendados requieren que las dosis mensuales de rifampicina y clofazimina para los pacientes multibacilares y de rifampicina sola para los pacientes paucibacilares sean administradas bajo supervisión directa: un agente de salud debe estar presente cuando el paciente ingiere el medicamento. Se debe iniciar de inmediato un régimen de TMM apropiado en todos los casos registrados y recién diagnosticados. Como los regímenes de TMM de la OMS son «consistentes» (es decir, su eficacia no es deteriorada por pequeñas modificaciones y su aplicación requiere muy poca infraestructura), es posible idear nuevos sistemas de suministro del tratamiento fuera de la red convencional de servicios médicos en los países donde son limitados los servicios de atención primaria de salud y difíciles las comunicaciones. Si no es posible la supervisión mensual normal por un agente de salud, es preciso encontrar a una persona responsable, como el jefe o el maestro de la aldea, para que supervise la ingestión mensual de los medicamentos. La continuidad, la regularidad y la administración completa de la quimioterapia continúan siendo las claves del éxito de los regímenes de TMM.

Para ser eficaz, el tratamiento debe ser suministrado con regularidad. Los pacientes multibacilares deben recibir 24 dosis mensuales de terapia combinada en 36 meses, y los pacientes paucibacilares, seis dosis mensuales en nueve meses. Si alguno de los pacientes abandonara antes de completar el tratamiento, debe ser reevaluado cuando se lo recupera, con el fin de determinar si se requiere un mayor tratamiento.

Es necesario un sistema eficiente para identificar a los pacientes que abandonan

el tratamiento, que incluya las visitas domiciliarias a los pacientes. Los pacientes con lepra deben tener acceso al hospital más cercano, ya sea general o especializado, para el tratamiento de complicaciones y efectos colaterales de los medicamentos. También es preciso que sean observados periódicamente para detectar efectos colaterales y deben ser examinados por un médico a determinados intervalos.

5.5 Tratamiento de las reacciones y prevención de deformidades

Para prevenir las deformidades, es necesario diagnosticar y tratar tempranamente las reacciones. Esto es parte vital de todo programa de lucha antileprosa, ya que el cumplimiento por parte de los pacientes a menudo dependerá del tratamiento adecuado de las reacciones.

Por lo general el diagnóstico de las reacciones es relativamente sencillo, pero en ocasiones puede ser difícil diferenciar una reacción leprosa de reversión (del tipo I) de una recidiva en pacientes que han completado el tratamiento. Existen pautas (50) para ayudar al personal del programa en este aspecto, y es preciso contar con un servicio para el envío de pacientes que evalúe los casos problemáticos.

Las reacciones de reversión y el eritema nudoso leproso (ENL) pueden ser tratados usando corticosteroides o, en ciertos casos, clofazimina. No obstante, para los pacientes con ENL grave la talidomida es el medicamento más eficaz. Los corticosteroides y la clofazimina se consiguen con facilidad y se debe disponer de talidomida en los centros de envío de pacientes. Es preciso proporcionar pautas detalladas para su empleo durante la capacitación y en los manuales para el trabajo sobre el terreno. Sin embargo, hay que señalar que, a causa de sus efectos teratogénicos, nunca se debe dar talidomida a las mujeres en edad fecunda. Todos los pacientes tendrán que ser informados acerca de los efectos colaterales del medicamento, que se administrará sólo bajo estrecha supervisión en el centro para el envío de pacientes más cercano. No se usará talidomida cuando no se puedan asegurar la supervisión y el empleo apropiado del medicamento.

Los ensayos clínicos han demostrado que, en general, los pacientes con reacciones o neuritis pueden ser tratados con éxito usando tratamientos estándares con corticosteroides. El Grupo de Estudio observó que esos tratamientos estándares (36) han sido usados sin riesgos por agentes de salud adecuadamente adiestrados, aun en condiciones muy difíciles sobre el terreno, y recomendó por lo tanto su empleo. Sobre la base de la experiencia con la tuberculosis, el Grupo de Estudio consideró que, cuando se iniciaba el tratamiento con corticosteroides después de que el paciente había completado el TMM, podría existir cierto riesgo de recidivas en los pacientes multibacilares. En consecuencia, recomendó que, siempre que sea posible, se administren 50 mg diarios de clofazimina como medida profiláctica cuando se prevé que la duración de la terapia con esteroides superará los cuatro meses, y que se continúe con la clofazimina hasta que se complete el tratamiento con esteroides. Sin embargo, no se debe reingresar a estos pacientes en el registro de casos.

El Grupo de Estudio también recomendó que todos los pacientes con lepra recibieran atención para la iridociclitis, la lagofthalmía y otros problemas oculares, y que tuvieran acceso a servicios oftalmológicos especializados. También se requieren atención y asesoramiento acerca de medidas para prevenir lesiones en las manos y los pies insensibles.

5.6 Seguimiento una vez completado el tratamiento

Como se ha comprobado que es insignificante el riesgo de recidivas después de completar los regímenes de TMM de la OMS, ya no es necesario continuar la vigilancia anual ordinaria de los pacientes. En lugar de esto, el Grupo de Estudio recomendó que, en el momento de darlos de alta, se instruya a los pacientes para que reconozcan los signos iniciales de posibles recidivas o reacciones y se presenten de inmediato para el tratamiento.

Por su parte, los servicios de salud deben velar por que los agentes de salud conozcan las posibilidades de que se produzcan reacciones y recidivas después de completar el TMM. También deben ser capaces de diagnosticar y tratar estos trastornos y enviar a los pacientes a otros servicios cuando sea necesario.

5.7 Educación sanitaria y atención médica

La aceptación del TMM por los profesionales de salud y los pacientes ha sido en general excelente, al igual que la participación de la comunidad. No obstante, para aplicar con éxito los regímenes de TMM, es preciso establecer o mantener un buen programa de educación sanitaria usando todos los recursos disponibles, incluidos los medios de información.

Antes de iniciar el TMM, hay que informar a los pacientes acerca de los posibles efectos colaterales del tratamiento que recibirán, la posibilidad de que se produzcan reacciones leprosas o discapacidades y qué deberán hacer cuando se presenten esos problemas. También se debe hacer conocer a los pacientes las consecuencias de interrumpir el TMM. Esta información es esencial para lograr que los pacientes cooperen con los agentes de salud. Durante todo el tratamiento, es preciso instruir a los pacientes sobre cómo cuidar las manos, pies y ojos insensibles.

5.8 Contactos de los pacientes en el hogar

Las personas que están en contacto con pacientes con lepra en el hogar corren un riesgo considerable de contraer la enfermedad. Por consiguiente, es preciso examinar a los contactos de los casos recién diagnosticados para detectar indicios de lepra. Se les debe asesorar entonces acerca de los signos iniciales de la enfermedad y decirles que regresen si se produce alguna lesión cutánea, motriz, sensorial o de otro tipo. No se recomienda la quimioprofilaxis con rifampicina u otros medicamentos antileprosos para las personas que están en contacto con los pacientes en los programas de lucha antileprosa.

5.9 Capacitación

Debido a la introducción del TMM, es necesario adiestrar a todas las categorías de personal, en especial a quienes trabajan en el sistema de atención primaria de salud. La capacitación debe ser planificada y organizada de tal modo que cada categoría de personal pueda realizar ciertas tareas en forma competente en el contexto global del programa. La capacitación adecuada de todo el personal administrativo que interviene en el programa es fundamental. La OMS dispone de varios módulos para la capacitación de administradores de los programas de lucha antileprosa.¹ También hay que fomentar la capacitación de los estudiantes de medici-

¹ Se pueden solicitar esos módulos a Lucha contra Lepra, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza.

na y la organización de cursos de actualización destinados a los médicos en relación con el TMM para la lepra.

Es preciso preparar un manual práctico para orientar a todo el personal que participa en el programa. El manual debe dar, en lenguaje sencillo, instrucciones detalladas en cuanto a las combinaciones de medicamentos, la administración del tratamiento y los posibles efectos colaterales que pueden presentarse. Se debe indicar con precisión el procedimiento para el envío de pacientes a otros servicios y las medidas apropiadas que se iniciarán. El manual tendrá que ser actualizado cuando sea necesario.

5.10 Medicamentos y abastecimiento

La disponibilidad de un abastecimiento ininterrumpido de medicamentos es el requisito más importante para un programa de TMM.

Los medicamentos para los regímenes de TMM deben ser ordenados por lo menos con seis meses de antelación para asegurar que se obtienen a tiempo las cantidades necesarias. Esto implica que cada programa de lucha antileprosa debe tener un plan de largo alcance en relación con sus necesidades de medicamentos. Además, cada programa tratará de conservar existencias de reserva que abarquen por lo menos una provisión de medicamentos para seis meses, con el fin de prevenir la interrupción del TMM en el caso de que se demorara el abastecimiento de medicamentos.

Como existen productos deficientes en el mercado mundial, habrá que asegurarse de que los medicamentos adquiridos por el programa sean de calidad adecuada. Se deben almacenar apropiadamente todos los medicamentos para evitar el deterioro y administrar las existencias de tal modo que se utilicen los medicamentos antes de su fecha de caducidad. Siempre que sea posible, se usarán envases de tipo blíster que contengan la cantidad de tabletas necesarias para un mes, ya que son convenientes para los agentes de salud y pueden contribuir al cumplimiento del tratamiento por el paciente.

5.11 Planificación y recursos humanos y económicos

En general, la experiencia ha demostrado que, con ciertas modificaciones del programa, el TMM se puede aplicar sin dificultad dondequiera que se utilice actualmente la monoterapia. Los países que planean aumentar la cobertura del TMM deben primero movilizar los recursos humanos y económicos necesarios.

Serán necesarias una planificación apropiada y la formulación precisa de los proyectos, con objetivos intermedios y metas operativas.

5.12 Vigilancia y evaluación

Es indispensable un sistema uniforme y apropiado para reunir, registrar y transmitir los datos a los administradores del programa, que ayudará considerablemente a evaluar los efectos del TMM. Con el fin de vigilar el cumplimiento del tratamiento, se debe llevar un registro del número de pacientes que abandonan éste.

Hay que establecer un sistema de evaluación cuando se planifica el programa. El progreso se medirá entonces continuamente en relación con las metas específicas

de las distintas etapas del programa. Se debe estimular la evaluación periódica por equipos independientes.

5.13 **Tratamiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o tuberculosis**

La infección por el VIH es un problema considerable en muchos países donde la lepra es endémica. Hasta el momento, no se ha encontrado que la lepra sea más frecuente en esos países, pero, en ocasiones, se puede encontrar a pacientes que son positivos para el VIH y tienen también lepra activa. La información disponible (51) indica que la respuesta inicial de esos pacientes al TMM es similar a la de otros pacientes con lepra, y el tratamiento de las reacciones no requiere modificaciones.

En ocasiones habrá también pacientes que sufren lepra y tuberculosis, los cuales necesitan la terapia antituberculosa normal además del TMM para la lepra. En la actualidad, sólo la rifampicina será común a los dos regímenes y debe ser administrada en las dosis requeridas para la tuberculosis.

6. **Tendencias y necesidades de investigación**

6.1 **Medicamentos bactericidas nuevos**

Continúa el progreso en todas las áreas de investigación sobre la lepra, pero en particular en la quimioterapia. La disponibilidad de tres poderosos medicamentos bactericidas nuevos ha originado considerables investigaciones para definir su función en el tratamiento de esta enfermedad. Ji et al. informaron recientemente los resultados de estudios en la almohadilla plantar del ratón, que revelaron que una sola dosis combinada de minociclina y claritromicina es sólo ligeramente menos bactericida que la rifampicina, mientras que con el agregado de una sola dosis de ofloxacina se obtiene una combinación similar a la rifampicina en cuanto a actividad. Esos investigadores señalaron que esta combinación de tres medicamentos podría administrarse una vez al mes para tratar a pacientes multibacilares infectados con *M. leprae* resistente a la rifampicina, y que esta misma combinación o, tal vez, sólo minociclina más claritromicina, podrían ser administradas junto con la rifampicina una vez al mes para tratar a otros pacientes multibacilares (52).

Si bien ahora la necesidad de medicamentos nuevos es menor que en 1981, son mayores las posibilidades de encontrar fármacos nuevos, ya que actualmente se están examinando miles de preparaciones para determinar su actividad antituberculosa y es probable que algunas de ellas sean eficaces contra *M. leprae*. Esos medicamentos quizás permitan reducir aún más la duración del tratamiento. También sería muy útil un medicamento para eliminar los bacilos de *M. leprae* persistentes.

6.2 **Tratamiento más breve**

En la actualidad, se está evaluando como tratamiento para la lepra tanto paucibacilar como multibacilar un régimen constituido por 600 mg de rifampicina más 400 mg de ofloxacina, administradas ambas diariamente durante un mes. Si tiene éxito, este régimen acortaría notablemente la quimioterapia antileprosa, aunque todavía estaría muy lejos del ideal teórico del tratamiento con una sola dosis para esta enfermedad. Supervisar el tratamiento diario durante un mes sería por supuesto costoso y requeriría mucho trabajo; habrá que buscar soluciones innovadoras para

esta limitación del régimen. Cualesquiera que sean los resultados de esos ensayos, la búsqueda de regímenes cada vez más cortos sin duda continuará. El Grupo de Estudio recomendó que se intentara obtener regímenes muy breves, en particular para la lepra paucibacilar temprana, que es un problema considerable en ciertos países.

6.3 **Terapia supervisada intermitente**

El tratamiento supervisado mensualmente, sin recurrir a la autoadministración de medicamentos, eliminaría los problemas de cumplimiento del tratamiento observados en los actuales regímenes de TMM para los casos multibacilares, en los cuales sólo se supervisa la administración mensual de rifampicina y clofazimina. En la sección 6.1 se señalan varios posibles regímenes basados en la administración intermitente supervisada de ofloxacina, minociclina, claritromicina y rifampicina. Como se indicó anteriormente (véanse las páginas 8 y 9) se podrían agregar la rifampicina más la clofazimina a esa lista, por lo menos para la enfermedad paucibacilar. Sin embargo, es poco probable que esos regímenes tengan repercusiones importantes en la lucha antileprosa, a menos que sus costos sean aceptables y que los regímenes sean considerablemente más breves que el TMM estándar.

6.4 **Mejor tratamiento de las reacciones**

El mejor método para prevenir las discapacidades es diagnosticar la lepra tan temprano como sea posible usando los métodos ahora disponibles, y luego suministrar el tratamiento apropiado, incluyendo medicamentos para combatir las reacciones y la neuritis. Los corticosteroides y la talidomida son medicamentos excelentes para estos propósitos, pero pueden tener efectos tóxicos graves. En consecuencia, el Grupo de Estudio recomendó que se diera prioridad a la búsqueda de una opción aceptable para estos medicamentos.

Nota de agradecimiento

El Grupo de Estudio reconoció las valiosas contribuciones a sus deliberaciones, aportadas por los siguientes miembros del personal de la OMS: Dr. N. Chitimba, Oficial Médico, Lepra, Oficina Nacional de la OMS, Harare Zimbabwe; Dr. D. Daurmerie, Oficial Médico, Lucha Antileprosa, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, OMS, Ginebra, Suiza; Dr. C. Lombardi, Oficial Médico, Lepra, Oficina Nacional de la OMS, Caracas, Venezuela; Dr. L. López Bravo, Oficial Médico, Lucha Antileprosa, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, OMS, Ginebra, Suiza; Dr. S. J. Nkinda, Oficial Médico, Lucha Antileprosa, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, OMS, Ginebra, Suiza; y Dr. V. K. Pannikar, Lucha Antileprosa, División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, OMS, Ginebra, Suiza.

Referencias

1. *Quimioterapia de la lepra para los programas de lucha. Informe de un Grupo de Estudio de la OMS.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1982 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 675).
2. *Comité de Expertos de la OMS en Lepra. Quinto informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1977 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 607).
3. *Risk of relapse in leprosy.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1994

(documento inédito WHO/CTD/LEP/94.1; puede ser solicitado a la División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).

4. *Comité de Expertos de la OMS en Lepra. Sexto informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1988 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 768).
5. **Pattyn S. R. et al.** The Collaborative Study Group for the Treatment of Leprosy in Zaire and Rwanda. A controlled therapeutic trial in paucibacillary leprosy comparing a single dose of rifampicin followed by one year of daily dapsone with ten weekly doses of rifampicin. *Leprosy review*, 1987; **58**:349-358.
6. **Pattyn S. R. et al.** Evaluation of five treatment regimens, using either dapsone monotherapy or several doses of rifampicin in the treatment of paucibacillary leprosy. *Leprosy review*, 1990; **61**:151-156.
7. **Pattyn S. R.** Search for effective short-course regimens for the treatment of leprosy. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1993; **61**:76-81.
8. **Boerrigter G et al.** Four-year follow up results of a WHO-recommended multiple-drug regimen in paucibacillary leprosy patients in Malawi. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1991; **59**:255-261.
9. **Becx-Bleumink M.** Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia; practical difficulties with diagnosing relapses; operational procedures and criteria for diagnosing relapses. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1992; **60**:421-435.
10. **Becx-Bleumink M.** Duration of multidrug therapy in paucibacillary leprosy patients; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1992; **60**:436-444.
11. **Reddy P. K, Mihinuddin S. K.** Patterns of relapse in paucibacillary leprosy patients treated with MDT (WHO, 1982). *Indian journal of leprosy*, 1988; **60**:581-588.
12. **Ekambaram V, Rao M. K.** Relapse rate in paucibacillary leprosy patients after multidrug therapy in North Arcot District. *Indian journal of leprosy*, 1991; **63**:34-42.
13. **Orege P. A et al.** Multidrug therapy for treatment of paucibacillary leprosy in western Kenya — preliminary communications. *East African medical journal*, 1990; **67**:632-639.
14. **Chopra N.K., Agarawal J.S., Pandya P.G.** A study of relapse in paucibacillary leprosy in a multidrug therapy project, Baroda District, India. *Leprosy review*, 1990; **61**:157-162.
15. **Grugni A. et al.** Relapses in paucibacillary leprosy after MDT — a clinical study. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1990; **58**:19-24.
16. **Nadkarni N. J, Grugni A., Kini M. S.** Fixed duration MDT in paucibacillary leprosy (classical and modified). *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1993; **61**:25-28.
17. **Kaur S. et al.** Paucibacillary multidrug therapy in leprosy, 7 1/2 years experience. *Indian journal of leprosy*, 1992; **64**:153-161.
18. **Ramu G.** Duration of MDT for paucibacillary leprosy. *Indian journal of leprosy*, 1992; **64**:1-7.
19. **Ellard G. A.** The chemotherapy of leprosy. Part 2. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1991; **59**:82-94.

20. **McDougall A. C.** Modified multiple drug therapy in the National Leprosy Eradication Programme, India. *Leprosy review*, 1992; **63**:288-290.
21. **Rao P. S. et al.** Initial intensive therapy for multibacillary leprosy patients — in retrospect. *Leprosy review*, 1992; **63**:350-357.
22. **Pattyn S. R. et al.** Combined regimens of one year duration in the treatment of multibacillary leprosy — II. Combined regimens with rifampicin administered during 6 months. *Leprosy review*, 1989; **60**:118-123.
23. **Pattyn S. R., Bourland J., Kazeze.** Ambulatory treatment of multibacillary leprosy with a regimen of eight months duration. *Leprosy review*, 1992; **63**:36-40.
24. **Pattyn S. R. et al.** Treatment of multibacillary leprosy with a regimen of 13 weeks duration. *Leprosy review*, 1992; **63**:41-46.
25. **Marchoux Chemotherapy Study Group.** Relapses in multibacillary leprosy patients after stopping treatment with rifampicin-containing combined regimens. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1992; **60**:525-535.
26. **Constant-Desportes M. et al.** A case of relapse with drug-susceptible *M. leprae* after multidrug therapy. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1991; **59**:242-247.
27. **Li HY et al.** Observation on the therapeutic effect of short-term combined chemotherapy in multibacillary leprosy — review of 80 cases during the treatment and 33 months after treatment in Shandong and Yunnan Provinces. *Chinese journal of clinical dermatology*, 1989; **18**:286-289.
28. **Katoch K. et al.** Clinical and bacteriological progress of highly bacillated BL-LL patients discontinuing treatment after different periods of MDT. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1991; **59**:248-254.
29. **Becx-Bleumink M.** Experience with WHO-recommended multidrug therapy (MDT) for multibacillary (MB) leprosy patients in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia: appraisal of the recommended duration of MDT for MB patients. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1991; **59**:558-568.
30. **Ekambaram V., Rao M. K.** Changing picture of leprosy in North Arcot District, Tamil Nadu, after MDT. *Indian journal of leprosy*, 1989; **61**:31-43.
31. **Richardus J. H., Smith T. C.** Increased incidence in leprosy of hypersensitivity reactions to dapsone after introduction of multidrug therapy. *Leprosy review*, 1989; **60**:267-273.
32. **Reeve P. A, Ala J., Hall J. J.** Modification of multidrug treatment of leprosy in Vanuatu. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1992; **60**:655-656.
33. **Becx-Bleumink M., Berhe D.** Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1992; **60**:173-184.
34. **Ramesh V., Misra R. S., Saxena U.** Multidrug therapy in multibacillary leprosy; experience in an urban leprosy centre. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1992; **60**:13-17.
35. **THELEP Subcommittee on Clinical Trials of the Chemotherapy of Leprosy Scientific Working Group of the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.** Persisting *Mycobacterium leprae* among THELEP trial patients in Bamako and Chingleput. *Leprosy review*, 1987; **58**:325-337.

36. Rose P., Waters M. F. R. Reversal reactions in leprosy and their management. *Leprosy review*, 1991; 62:113-121.
37. Yoder L. J., Jacobson R. R., Hastings R. C. The activity of rifabutin against *Mycobacterium leprae*. *Leprosy review*, 1991; 62:280-287.
38. Jamet P. et al. Short-term trial of clofazimine in previously untreated lepromatous leprosy. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1992; 60:542-548.
39. Isoprodian Study Group. Does isoniazid increase the hepatotoxicity of the combination prothionamide/dapsone? *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1992; 60:536-541.
40. Ji B., Grosset J. H. Ofloxacin for the treatment of leprosy. *Acta leprologica*, 1991; 7:321-326.
41. Ji B., Perani E. G., Grosset J. H. Effectiveness of clarithromycin and minocycline alone and in combination against experimental *Mycobacterium leprae* infection in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1991; 35:579-581.
42. Gelber R. H. Activity of minocycline in *Mycobacterium leprae*-infected mice. *Journal of infectious diseases*, 1987; 156:236-239.
43. Gelber R. H. et al. A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy. *British medical journal*, 1992; 304:91-92.
44. Ji B. et al. Powerful bactericidal activities of clarithromycin and minocycline against *M. leprae* in lepromatous leprosy. *Journal of infectious diseases*, 1993; 168:188-190.
45. Franzblau S. G., Biswas A. N., Harris E. B. Fusidic acid is highly active against extracellular and intracellular *Mycobacterium leprae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1992; 36:92-94.
46. Becx-Bleumink M. Relapses in leprosy patients after release from dapsone monotherapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1992; 60:161-172.
47. Cartel J. L. et al. Longitudinal study on relapses of leprosy in Polynesian multibacillary patients on dapsone monotherapy between 1946 and 1970. *Leprosy review*, 1991; 62:186-192.
48. Li HY. Problems of leprosy relapse in China. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1993; 61:1-7.
49. Report of a WHO meeting on HIV infection in leprosy, Geneva, 1-2 May 1993. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1993 (documento inédito WHO/CTD/LEP/93.3; puede ser solicitado a la División de Lucha contra las Enfermedades Tropicales, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).
50. *Una guía para el control de la lepra*, segunda edición. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990.
51. Miller R. A. Leprosy and AIDS: a review of the literature and speculations on the impact of CD4+ lymphocyte depletion on immunity to *Mycobacterium leprae*. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1991; 59:639-644.
52. Ji M et al. Bactericidal activities of single or multiple doses of various combinations of new anti-leprosy drugs and/or rifampicin against *M. leprae* in mice. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1992; 60:556-561.