

LA DURACIÓN ACTUAL DE UN AÑO PARA LA POLIQUIMIOTERAPIA DE LOS PACIENTES MB (12 MESES) MANTIENE BUENOS RESULTADOS CLÍNICOS DURANTE AÑOS

Diana N.J. Lockwood^a, C. Ruth Butlin^b, Gerson O. Penna^c

^aProfesora emérita de Medicina Tropical, London School of hygiene & Tropical Medicine, London, UK; ORCID: <https://orcid.org/0000-003-2865-8966>

^bConsultor, Leprosy Mission England and Wales, UK; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7008-5263>

^cProfesor del Tropical Medicine Centre, University of Brasilia, School Fiocruz of Government, Brasilia, Brasil; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8967-536X>

(Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2021; 92(2):97-101)

Hay muchas discusiones en el mundo de la lepra sobre la preocupación de que el actual tratamiento de poliquimioterapia (PQT) de 12 meses para pacientes de lepra multibacilar no es suficiente y conlleva un pobre control de la enfermedad. En este trabajo se argumenta que los estudios más recientes avalan las pautas terapéuticas actuales para tratar la infección del afectado y no necesitan prolongarse durante más tiempo. Los pacientes con un IB inicial elevado no necesitan más tratamiento.^{1,2} Los médicos y pacientes deben entender que existe un periodo para la mejoría de las lesiones cutáneas que puede ser de años una vez finalizado el tratamiento. La poliquimioterapia facilitada por la OMS se introdujo en 1982 y ha sido modificada varias veces desde entonces.^{3,4} Al principio, se trataba a los pacientes MB hasta la negativización completa de sus frotis cutáneos. En 1994, el Comité de Expertos OMS recomendó un tratamiento de 24 meses para pacientes MB. En 1998, se redujo a un año.^{5,6} Estas decisiones no estaban confirmadas por datos obtenidos de ensayos clínicos prospectivos. Afortunadamente, el índice de recidivas en lepra ha sido mínimo con alrededor del 1% de los pacientes con recidivas en un estudio de Brasil con 12 meses de PQT y 12 años de seguimiento.^{1,7,8} Un estudio anterior en Etiopía presentó un índice de recidivas de cero después de 24 meses de tratamiento.⁹ Los resultados del tratamiento con poliquimioterapia en los pacientes se puede valorar con tres formas: 1) mejoría clínica de las lesiones, 2) caída del Índice Bacteriológico y 3) el índice de recidivas.

La mejoría clínica de las lesiones es bastante variable. Esto se debe en parte a una inflamación sostenida en las lesiones, que forma parte de la enfermedad clínica. Algunas lesiones cutáneas remiten completamente, otras más frecuentemente como en la lepra borderline tuberculoide pueden presentar lesiones de tipo persistentes con hipopigmentación. Las lesiones de pacientes lepromatosos pueden tardar años en presenta mejoría clínica. Estas mejorías en pacientes de las lesiones cutáneas han sido documentadas por Manickam *et al.*¹⁰, en su estudio pros-

Correspondencia a: Diana N.J. Lockwood. Correo electrónico: diana.lockwood@lshtm.ac.uk

pectivo abierto de la poliquimioterapia uniforme (UPQT) de 6 meses de tratamiento estándar triple (dapsona y clofazimina diarias y rifampicina mensual) en India y China (2091 pacientes PB y 1298 pacientes MB).

Clasificaron las lesiones cutáneas en tres grupos: inactivas, mejoradas y estáticas, y durante un seguimiento de los pacientes de cinco años, las lesiones de los MB se clasificaron en esos tres grupos respectivamente, como sigue: 10.4%, 84.9%, y 4.7% al completar el tratamiento; 72.4%, 26.8%, y 0.8% a los tres años; y 80.7%, 18.2%, y 1.1% a los cinco años. Los pacientes deben saber que las lesiones mejorarán a los 4 años, pero algunos presentarán lesiones de tipo persistente. Este es un mensaje clínico muy importante y los pacientes pueden tener la esperanza de que sus lesiones cutáneas mejorarán. El índice de recidivas fue bajo, sólo en cuatro pacientes MB con un índice de 0.07/100 personas año.

El índice bacteriológico de los pacientes de lepra continúa disminuyendo después del tratamiento inicial con PQT, debido al lento aclaramiento inmunológico de las bacterias en las lesiones. Hay 3 estudios en los que se ha evaluado el descenso continuado del IB, en Filipinas,¹¹ Brasil¹ y Bangladesh.¹²

Balagon *et al.*, trataron a pacientes con un IB elevado con un tratamiento (rifampicina, dapsona, clofazimina) de duración de 24 meses. El IB continuó disminuyendo sin más tratamiento antibiotico.¹¹ En Brasil se llevó a cabo un gran estudio prospectivo de UMDT comparando los resultados de los pacientes ($n = 613$) con un IB alto con 6 o 12 meses de rifampicina, dapsona y clofazimina. Se determinaron los IB de los pacientes y tanto los IB de los PB como los MB siguieron disminuyendo después de 6 meses de tratamiento. La diferencia en la caída en ambos grupos no era estadísticamente significativa. Un número reducido de pacientes en ambos grupos presentaron incrementos en sus IB.¹³ El grupo de Butlin *et al.*, en un estudio prospectivo observacional de pacientes en Bangladesh con 6 o 12 meses de tratamiento PQT¹², detectaron que de los pacientes frotis positivo al inicio del estudio, a los 24 meses el 21% eran negativos, el 80% a los 60 meses y el 100% a los 96 meses después del tratamiento.

En la investigación brasileña, el índice de recidivas/reinfecciones en el grupo UPQT fue de 2.6 por 1000 pacientes por año de seguimiento (95% CI [0.81, 6.2] por 1000) durante el período activo de seguimiento, lo que significa que el 0.26% de los pacientes recidivaban de promedio cada año. Los autores realizaron un análisis de sensibilidad y aplicaron el índice de seguimiento persona/años, que proporciona una sobreestimación de recidivas. El índice estimado de recidivas para el grupo UPQT era de 4.46/1000 personas/año y para la R-PQT 0.44/1000 personas/año. En el grupo UPQT el riesgo sobreestimado de recidiva en 10 años es del 4.4%.¹ En Bangladesh, el índice de recidivas era 0 a los 96 meses. A partir del mes 97, tres pacientes desarrollaron frotis cutáneos positivos. Sólo uno fue confirmado como recidiva. Se le trató con éxito con MBPQT estándar, ya que no presentaba resistencia. Estos datos confirman que la respuesta de pacientes frotis positivos a la PQT es farmacológicamente eficaz y la mayoría de pacientes se negativizaron. Hubo un solo caso de recidiva tardía y el índice de recidivas fue de 2.6/1000/año.

Estos tres estudios revelan que la respuesta clínica a la PQT es excelente, los pacientes presentan una lenta caída de su IB y una incidencia de recidivas baja después de muchos años.

Las técnicas moleculares empleadas en el estudio brasileño demuestran que algunas de las recidivas eran debidas a reinfecciones. Esto no puede prevenirse prolongando el tratamiento con PQT.¹⁴

En el estudio recientemente publicado de un centro de referencia brasileño donde 713 pacientes fueron tratados con 12 dosis PQT y seguidos durante 12 años (promedio), detectaron 10 recidivas con un índice de 1.16 casos/1000/año (95% CI = 0.5915-2.076). El índice acumulado fue de 0.025 en 20 años.⁸

Esto constituye un hallazgo muy importante y para tranquilidad de los clínicos se puede afirmar que no se necesita más tratamiento, a no ser que el paciente presente una recidiva documentada con incremento del IB en su baciloscopia. Se puede confirmar al paciente que su respuesta al tratamiento será eficaz. Estas buenas respuestas revelan que no se necesita tratamientos adicionales como administrar *Mycobacterium indicus pranii*.¹⁵ Necesitamos, probablemente disponer de más medios para, identificar mejor al pequeño grupo de pacientes que recaerán después de muchos años de haber finalizado el tratamiento.

Estos pacientes fueron seguidos en ensayos clínicos controlados, y en el campo se detectó que la adherencia al tratamiento PQT es deficiente. Un estudio en el norte de la India detectó un índice de incumplimiento del 28.8% que llega al 34% en el grupo de pacientes MB.¹⁶ Un estudio en Hyderabad, India, reveló que sólo el 50% de quienes acudían a las clínicas presentaban metabolitos de dapsona en su orina o indicaban una adherencia adecuada al tratamiento en el cuestionario.^{17,18}

La educación de los pacientes es importante y deben conocer que sus lesiones pueden tardar años para mejorar clínicamente. Aunque hay pocos casos de recidivas hay que estar seguros de que los pacientes comprendan que ante la presencia de nuevos síntomas o lesiones deben buscar atención médica y acudir a las clínicas.

El control y estudio de los efectos adversos de la PQT no han sido bien evaluados. La rifampicina muy pocas veces es causa de fallo renal.¹⁹ La dapsona se asocia a una potencial hemólisis que rutinariamente no se vigila debidamente y puede ser mortal.²⁰ Una revisión sistemática de los efectos secundarios asociados a la dapsona detectó que son infradiagnosticados.²¹ Esto se puede evaluar analizando el nivel de hemoglobina antes y después de iniciar el tratamiento. La clofazimina incrementa la pigmentación de la piel y es un efecto adverso preocupante del tratamiento con impacto negativo sobre la autoestima y adherencia terapéutica del paciente. La pigmentación cutánea inducida por clofazimina puede revelar el diagnóstico de lepra a los demás con la consiguiente estigmatización del afectado. Kumar y colegas detectaron que el 9.8% de los pacientes con MB PQT interrumpieron su tratamiento por la pigmentación de la clofazimina, demostrando que es un motivo de preocupación importante.²²

Los estudios de muchos años como los de Butlin revelan importantes datos e información clínica. Hay que llevar a cabo más estudios observacionales en áreas endémicas de lepra, especialmente en los pacientes con IB elevados. No se obtuvieron frotis cutáneos en el estudio UPQT de Manickam, aunque la detección de frotis positivos constituye un signo cardinal de lepra. Esto significa que el resultado de las recidivas no puede evaluarse correctamente en ese

estudio. Hay que disponer de un buen servicio de análisis microscópico de muestras de frotis cutáneo para confirmar tanto el diagnóstico de lepra como el de una posible recidiva. También hay que poner en práctica el control de los efectos secundarios asociados a la medicación. La nueva hoja de ruta para la lepra 2021-2030 indica que esta debe formar parte del control de los pacientes.

En el futuro los ensayos clínicos deben priorizar la reducción de los efectos adversos asociados a la dapsona y la clofazimina, de forma que la combinación rifampicina/ofloxacino/minociclina (ROM) pueda administrarse como un tratamiento de pauta dosis única mensual.²³ Una revisión sistemática reciente confirma que la combinación ROM proporciona resultados equivalentes al tratamiento estándar de la lepra.²⁴

Hay que iniciar la evaluación de pautas más bactericidas con nuevos medicamentos como la bedaquilina.^{25,26}

También puede ser importante la validación de una escala clínica para evaluar la evolución del progreso de las lesiones cutáneas y con este fin se desarrolló la escala de gravedad ENLIST y su correspondiente evaluación antes de ser puesta en práctica.²⁷ Nuevas pruebas como el test de viabilidad del *M. leprae* podrían formar parte de este estudio²⁸ como sugiere David Scollard.²⁹

En conclusión, las pautas farmacológicas administradas actualmente son efectivas para tratar la infección. Los pacientes y el equipo médico deben comprender que la mejoría es lenta y puede tardar años. La lepra es una enfermedad de lenta evolución clínica y lenta recuperación post-tratamiento. La evolución científica de su tratamiento tiene que estar basada en la evidencia científica o se corre el riesgo de volver al “tratamiento de por vida”.^{1,30} Sobre la posibilidad de tener un solo tratamiento y acortar su período de administración, la pauta actual de 12 meses para pacientes MB es efectiva para la mayoría de los casos. Las excepciones no confirman la regla.

REFERENCIAS

1. Penna GO, Buhrer-Sekula S, Kerr LRS, Stefani MMA, Rodrigues LC, de Araujo MG *et al.* Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017; 11(7): e0005725.
2. Butlin CR, Aung KJM, Withington S, Nicholls P, Alam K. Levels of disability and relapse in Bangladeshi MB leprosy cases, 10 years after treatment with 6m MB-MDT. *Lepr Rev*, 2019; 90(4): 388–398.
3. WHO. Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical Report Series, 1982; 675.
4. WHO Expert Committee on Leprosy. Sixth Report. WHO Technical Report Series, No 768. 1988; 1–51.
5. WHO Expert Committee on Leprosy. WHO Technical Report Series, 1998; 874: 1–43.
6. Leprosy WEC. Chemotherapy of leprosy. WHO Technical Report Series, 1994: 847.

7. Lockwood DNJ. Treatment of Leprosy. In: International Textbook of Leprosy [Internet]. American Leprosy Missions, 2018.
8. Nery JAC, Sales AM, Hacker M, Moraes MO, Maia RC, Sarno EN, and Illarramendi X. Low rate of relapse after twelve-dose multidrug therapy for hansen's disease: A 20-year cohort study in a brazilian reference center. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021; 15(5): e0009382.
9. Gebre S, Saunderson P, Byass P. Relapses after fixed duration multiple drug therapy: the AMFES cohort. *Lepr Rev*, 2000; 71(3): 325–331.
10. Manickam P, Mehendale SM, Nagaraju B, Katoch K, James A, Kutaiyan R *et al*. International open trial of uniform multidrug therapy regimen for leprosy patients: Findings & implications for national leprosy programmes. *Indian J Med Res*, 2016; 144(4): 525–535.
11. Balagon MF, Cellona RV, Cruz E, Burgos JA, Abalos RM, Walsh GP *et al*. Long-term relapse risk of multibacillary leprosy after completion of 2 years of multiple drug therapy (WHO-MDT) in Cebu, Philippines. *Am J Trop Med Hyg*, 2009; 81(5): 895–899.
12. Butlin CR, Pahan D, Maug AKJ, Withington S, Nicholls P, Alam K *et al*. Outcome of 6 months MBMDT in MB patients in Bangladesh-preliminary results. *Lepr Rev*, 2016; 87(2): 171–182.
13. Penna ML, Buhner-Sekula S, Pontes MA, Cruz R, Goncalves Hde S, Penna GO. Results from the clinical trial of uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): decrease in bacteriological index. *Lepr Rev*, 2014; 85(4): 262–266.
14. Stefani MMA, Avanzi C, Buhner-Sekula S, Benjak A, Loiseau C, Singh P *et al*. Whole genome sequencing distinguishes between relapse and reinfection in recurrent leprosy cases. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017; 11(6): e0005598.
15. Rao PN and Suneetha S. Current situation of Leprosy in India and its future implications. *Indian Dermatol Online J*, 2018; 9(2): 83–89.
16. Kumar A, Girdhar A, Chakma JK, Girdhar BK. WHO multidrug therapy for leprosy: epidemiology of default in treatment in Agra district, Uttar Pradesh, India. *Biomed Res Int*, 2015; 2015: 705804.
17. Weiland D, Smith WC, Muzaffarullah S. Qualitative assessment of medication adherence at an urban leprosy outpatient clinic in Hyderabad, India. *Lepr Rev*, 2011; 82(1): 70–73.
18. Weiland D, Thoullass J, Smith WC. Assessing and improving adherence with multidrug therapy. *Lepr Rev*, 2012; 83(3): 282–291.
19. Dawe S, Lockwood DN, Creamer D. A case of post-partum borderline tuberculoid leprosy complicated by a median nerve abscess, peptic ulceration and rifampicin-induced haemolytic renal failure. *Lepr Rev*, 2004; 75(2): 181–187.
20. Lorenz M, Wozel G, Schmitt J. Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review. *Acta Derm Venereol*, 2012; 92(2): 194–199.
21. Hilder R, Lockwood D. The adverse drug effects of dapsone therapy in leprosy: a systematic review. *Lepr Rev*, 2020; 91(3): 232–243.

22. Kumar A, Girdhar BK. Multibacillary leprosy: follow up observations on 19 patients treated with 12 monthly doses of rifampicin, ofloxacin and minocycline therapy in Agra. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2014; 80(2): 156–159.
23. Lockwood DN, Cunha MDG. Developing new MDT regimens for MB patients; time to test ROM 12 month regimens globally. *Lepr Rev*, 2012; 83(3): 241–244.
24. Lazo-Porras M, Prutsky GJ, Barrionuevo P, Tapia JC, Ugarte-Gil C, Ponce OJ *et al.* World Health Organization (WHO) antibiotic regimen against other regimens for the treatment of leprosy: a systematic review and metaanalysis. *BMC Infect Dis*, 2020; 20(1): 62.
25. Gelber R, Andries K, Paredes RM, Andaya CE, Burgos J. The diarylquinoline R207910 is bactericidal against *Mycobacterium leprae* in mice at low dose and administered intermittently. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009; 53(9): 3989–3991.
26. Ji B, Chauffour A, Andries K, Jarlier V. Bactericidal activities of R207910 and other newer antimicrobial agents against *Mycobacterium leprae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006; 50(4): 1558–1560.
27. Walker SL, Sales AM, Butlin CR, Shah M, Maghanoy A, Lambert SM *et al.* A leprosy clinical severity scale for erythema nodosum leprosum: An international, multicentre validation study of the ENLIST ENL Severity Scale. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017; 11(7): e0005716.
28. Davis GL, Ray NA, Lahiri R, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Williams DL *et al.* Molecular assays for determining *Mycobacterium leprae* viability in tissues of experimentally infected mice. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013; 7(8): e2404.
29. Scollard DM. Leprosy treatment: Can we replace opinions with research? *PLoS Negl Trop Dis*, 2020; 14(10): e0008636.
30. Gelber RH, Grosset J. The chemotherapy of leprosy: an interpretive history. *Lepr Rev*, 2012; 83(3): 221–240.