

# VENTAJAS DE ADMINISTRAR DOSIS ALTAS DE CLOFAZIMINA

C. Ruth Butlin<sup>a,b</sup>, Armi Maghanoy<sup>c</sup>

<sup>a</sup>The Leprosy Mission England & Wales, Goldhay Way, Orton Goldhay, Peterborough, UK

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7008-5263>

<sup>b</sup>The Leprosy Mission International Bangladesh, DBLM Hospital and Rural Health Programmes, Mohakhali New DOHS, Dhaka, Bangladesh

<sup>c</sup>Leonard Wood Memorial Center for Leprosy Research Cebu, Philippines

(Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2021; 92(4): 427-432)

## RESUMEN

A parte de ser un principio activo de la multiterapia (MDT) para la lepra, la clofazimina a mayores dosis se administra para tratar las reacciones de Tipo 2 (ENL) de la lepra. Todavía falta evidencia en los ensayos clínicos sobre las indicaciones, pauta óptima y ratio riesgo/beneficio para apoyar las directrices publicadas sobre su uso como medicamento antileproreacción. La experiencia clínica indica que, en adultos, la dosis más alta (de 300 mg/día) es segura durante periodos limitados de tiempo, pero se necesita precaución en individuos de poco peso corporal y en aquellos en tratamiento con otros medicamentos que puedan interactuar.

**PALABRAS CLAVE:** Clofazimina, ENL, reacción tipo 2, efectos adversos, agente limitador de esteroides, directrices

## SUMMARY

Besides its role in multidrug therapy, clofazimine at higher doses is widely used for relief of Type 2 (ENL) reaction in leprosy. There is a lack of evidence from clinical trials regarding indications, optimum regimen and risk/benefit ratio to support published guidelines on its use as an anti-reaction drug. Clinical experience suggests that in adults it is safe at high doses (up to 300 mg/day) for limited periods of time but caution is needed with patients of low body weight and in those taking other drugs which may interact.

**KEYWORDS:** Clofazimine, ENL, type 2 reaction, adverse effects, steroid-sparing, guidelines

## BENEFICIOS DE DOSIS ALTAS DE CLOFAZIMINA

La clofazimina se ha administrado para el tratamiento de la lepra durante más de 50 años. Presenta una acción bactericida leve frente al *M. leprae* así como un efecto supresor sobre el eritema nodoso leproso (ENL).<sup>1-8</sup> Cuando se redujo el período de tratamiento frente a la lepra con MDT (poliquimioterapia) de 24 a 12 meses para los casos multibacilares (MB) como aconsejó la Organización Mundial de la Salud (OMS), se detectó que el ENL era más problemático.<sup>6,9</sup> Se pensó que era debido a que el paciente recibía menos clofazimina.

Correspondencia a: C. Ruth Butlin, 42 Old Drive, Polegate, East Sussex, BN 26 5ES, UK (e-mail: [drbutlin@yahoo.com](mailto:drbutlin@yahoo.com); [drbutlin@btinternet.com](mailto:drbutlin@btinternet.com))

La clofazimina puede interferir indirectamente con la proliferación de linfocitos T al primar la liberación de prostaglandinas de la serie E (PGs) especialmente PGE2 de los neutrófilos y monocitos que pueden desempeñar un papel importante en el mecanismo de control de las reacciones de Tipo 2. Sin embargo, su efecto sólo se percibe cuando se alcanza un cierto nivel crítico. Niveles tisulares sostenidos pueden ser más importantes que niveles pico sanguíneos para su efecto terapéutico.<sup>7,10,11</sup>

Muchos médicos creen que es útil como adyuvante a los esteroides para controlar las reacciones ENL, pero falta evidencia publicada de ensayos clínicos que revelen si es efectiva a elevadas dosis, para prevenir los primeros episodios, reducir la recurrencia de ENL, o para disminuir el efecto esteroideo en ENL crónico, y muy poca evidencia sobre cuál es la mejor pauta para controlar ENL. Según cada caso, quizá sea más apropiado administrar distintas dosis y durante diferentes periodos de tratamiento.

En un ensayo clínico controlado a doble ciego por Karat *et al.*<sup>12,24</sup> pacientes de lepra lepromatosa con reacción se dividieron aleatoriamente en grupos para administrarles clofazimina o prednisolona durante 12 semanas y se les siguió durante más de 4 meses. El ensayo reveló que la clofazimina controló mejor las reacciones ENL que la prednisolona. También era más efectiva en la prevención de recurrencias una vez controlada la leprorreacción. No había diferencias en cuanto al estado neurológico, índice bacteriológico, índice morfológico y función renal entre los pacientes con clofazimina, comparados con los pacientes con prednisolona; el incremento estadísticamente significativo detectado de albúmina sérica quizá no sea relevante clínicamente. Prácticamente todos los pacientes presentaron hipopigmentación roja-negra por efecto de la clofazimina. No se detectó ningún otro efecto secundario o sintomático relevante.

Ensayos recientes con pacientes tratados con MDT incluyen un estudio retrospectivo por Balagon *et al.*<sup>6</sup> comparando dos cohortes, con 589 pacientes que recibieron o 12 o 24 meses MBMDT y fueron seguidos durante al menos 4 años. El resultado fue que el ENL no era más frecuente, pero sí severa y de mayor duración en pacientes con sólo 12 meses de MDT comparados con el grupo de 24 meses.

Le siguió otro ensayo a doble ciego comparando 100 pacientes aleatoriamente divididos en un grupo con 100 mg diarios de clofazimina y otro con placebo durante 12 meses después de completar 12 meses MBMDT. El resultado se evaluó mediante una nueva escala diseñada para medir la gravedad del ENL, la administración total de esteroides, la incidencia de nuevos episodios ENL y la duración de estos. En algunas medidas, como la administración total de esteroides relacionada con fallecimientos, el grupo placebo presentaba ENL más severos, pero ninguna diferencia era estadísticamente significativa.<sup>13</sup>

Se emplean generalmente las directrices sugeridas por la OMS para el tratamiento de ENL severa y crónica con clofazimina (300 mg/día durante 12 semanas, seguido de 200 mg/día durante 12 semanas y 100 mg/día durante 12-24 semanas),<sup>6</sup> que están muy extendidas. Se detecta mediante esta pauta una mejoría gradual de los síntomas ENL, un efecto-reductor esteroide y la prevención de episodios recurrentes entre los pacientes.

Sin embargo, ninguna de las directrices o recomendaciones disponibles (Tabla 1<sup>10,14-21</sup>) están

basadas en resultados de ensayos clínicos de calidad garantizada y apoyados en criterios objetivos y muchos clínicos administran pautas distintas, ya que todavía se adolece de un consenso sobre buenas prácticas.

Las indicaciones precisas para una administración correcta de clofazimina a dosis elevadas (tanto en pacientes ENL con MDT como en aquellos que padecen ENL después de completar el tratamiento) requieren más evaluación.

El efecto adverso más frecuente es la despigmentación cutánea relacionada con la dosis y que es reversible. Mientras que resulta estéticamente indeseada, no es físicamente perjudicial y resulta tolerable en personas con pigmentación cutánea más oscura. Lo más problemático es la xerodermia o ictiosis, sobre todo en las zonas cutáneas expuestas. La mayoría de los estudios sobre los efectos adversos de la clofazimina en el tratamiento de la lepra no nombran estos "efectos esperados".<sup>22-25</sup> Los efectos dermatológicos en el tratamiento para casos TB no son motivo de interrupción del tratamiento.<sup>26</sup> Administrada con otros medicamentos para TB, la clofazimina se asocia a efectos secundarios gastrointestinales en un 40-55% de los casos.<sup>27,28</sup> Actualmente no está evaluada la frecuencia, tipo e incidencia de los efectos gastrointestinales con dosis altas de clofazimina cuando se administra para lepra. Se han reportado casos de náusea y diarrea con altas dosis de clofazimina en grado leve; ocasionalmente se ha observado pérdida de peso, mientras que el dolor abdominal fuerte es raro.<sup>29</sup> Sin embargo, un estudio retrospectivo sobre el empleo de la clofazimina en TB reveló una clara asociación entre los efectos adversos cutáneos o gastrointestinales y la combinación de menor peso corporal con dosis altas.<sup>30</sup> Otros efectos adversos severos, como el depósito pulmonar de cristales<sup>31,32</sup> y las arritmias cardíacas,<sup>33,34</sup> son poco frecuentes en pacientes en tratamiento con otros medicamentos que interactúan, los que presentan otras condiciones médicas y los que han recibido dosis altas de clofazimina durante períodos muy largos. Un estudio prospectivo sobre individuos con dosis altas de clofazimina durante 2-8 años no detectó alteraciones en la función renal o hepática o parámetros hematológicos.<sup>35</sup>

Por tanto, la clofazimina es un medicamento relativamente seguro y útil por su efecto antibacteriano y antiinflamatorio. Se puede administrar a pacientes con ENL recurrente y dependencia de esteroides. Su papel en la prevención del primer ENL no está totalmente confirmado actualmente, pero se cree factible con dosis altas. Hay que llevar a cabo estudios, preferiblemente ensayos clínicos aleatorios de calidad, con una muestra amplia, y con criterios tanto específicos como objetivos para valorar los resultados. Pronto se iniciará un estudio en pacientes que han presentado al menos un episodio de ENL, por el Comité de Iniciativa para la Investigación de la Lepra (*Leprosy Research Initiative*) que ya dispone de permiso ético y apoyo económico. Si se debe o no ampliar la administración de clofazimina a los pacientes lepromatosos o borderline lepromatosos en riesgo alto de presentar ENL (sin haber padecido todavía ningún episodio) no está aún determinado.

**Tabla 1.** Directrices publicadas

| Fecha | Fuente                                       | Estado                                                                                | Indicaciones                                                                                    | Pauta                                                                                                                                                                                  | Dosis acumulada (en los primeros 6 meses)                                                                                                |
|-------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1978  | Lamprén en la lepra <sup>10</sup>            | Información del laboratorio                                                           | En casos ENL...                                                                                 | 300 mg diarios/3 meses. Normalmente, no más de 3 meses                                                                                                                                 | 25,200 mg en los 3 primeros meses                                                                                                        |
| 1988  | 6º Informe Comité expertos OMS <sup>14</sup> | Opinión experta                                                                       | ENL en mujeres en edad fértil                                                                   | 300 mg diarios hasta 3 meses                                                                                                                                                           | 22,200 mg en 3 meses                                                                                                                     |
| 1993  | Lamprén en la lepra 4ª ed. <sup>15</sup>     | Información del laboratorio                                                           | ENL. Normalmente reduciendo la dosis de corticosteroides, de elección en mujeres en edad fértil | 1. 300 mg diarios durante 3 meses.<br>2. En casos graves, 100 mg al menos durante 6 semanas. Después 200 mg diarios varias semanas. Dosis de mantenimiento: 100 mg/día por varios años | 1. 25,200 mg en los 3 primeros meses<br>2. 33,600 mg en 6 meses (si se administró 300 mg/6 semanas, 200 mg/12 semanas, 100 mg/6 semanas) |
| 1997  | 7º Informe comité Expertos OMS <sup>16</sup> | Opinión experta. Repite consejos del Informe del Comité de Expertos OMS de 1977       | Para ENL: reduce la dependencia de esteroides o los elimina                                     | 300 mg diarios por 1 mes. Se puede administrar en 3 dosis). Duración total: no sobrepasar los 12 meses                                                                                 | 50,400 mg en los 6 primeros meses                                                                                                        |
| 2010  | Manual de lepra IAL <sup>17</sup>            | Opinión experta. Manual para dermatólogos y leprologos                                | Reducir ENL repetitivo o eliminar esteroides para ENL                                           | 300 mg diarios por 1 mes, luego 200 mg/día por 2-6 meses, y luego 100 mg/día hasta eliminar los síntomas                                                                               | 28,000-36,400 en los 6 primeros meses                                                                                                    |
| 2018  | ITOL <sup>18</sup>                           | Libro de referencia. Opinión experta, citando los consejos del 8º informe OMS de 2012 | Para ENL, cuando no se pueda administrar esteroides o para reducir su dosis                     | 300 mg diarios/12 semanas, luego reducir a 200 mg/12 semanas y después 100 mg/12-24 meses                                                                                              | 42,000 mg en los 6 primeros meses                                                                                                        |

**Tabla 1.** (Continuación)

| Fecha | Fuente                                                                                                               | Estado                                                                                                                                                                                                                                | Indicaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pauta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Dosis acumulada (en los primeros 6 meses)                                                                                                        |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2020  | Jopling 6ª ed. <sup>19</sup><br><br>OMS. Control de las leproreacciones y prevención de discapacidades <sup>20</sup> | Manual para médicos licenciados. Opinión experta citando a la OMS<br><br>Consejo técnico: descrito como "pauta muy administrada". Idéntica a la Guía de Aprendizaje nº 2: Como reconocer y tratar las reacciones leprosas. ILEP, 2002 | Agente limitador de esteroides o cuando los esteroides estén contraindicados<br><br>Puede ser útil mitigando el ENL crónico y recurrente. Si hay un segundo episodio y, sobre todo, severo, añadir otro medicamento, como talidomida si está disponible, o clofazimina, para reducir la necesidad de esteroides | 12 meses máximo: 100 mg/día durante 3 meses, luego disminuir a 100 mg sobre 1-6 meses<br><br>300 mg diarios por 1 mes; luego 200 mg diarios por 3-6 meses; después 100 mg diarios mientras los síntomas ENL persistan                                                                                                                                                                                  | 36,400-42,000 mg (si la toma es de 200 mg diarios durante 1-3 meses después de reducir la dosis)<br><br>30,800-36,400 mg en los 6 primeros meses |
| 2021  | Directrices OMS de control e ENL grave (web) <sup>21</sup>                                                           | Directrices basadas en opiniones expertas. Refleja los consejos del 8º Comité de expertos OMS de 2012                                                                                                                                 | 1. Casos con ENL grave que no responden satisfactoriamente al tratamiento con corticoides o si el riesgo de toxicidad por corticoides es elevado<br><br>2. En casos con ENL grave donde esté contraindicado el uso de corticoides                                                                               | 1. Iniciar 100 mg.clofazimina 3 veces/día por 12 semanas máximo. Completar la pauta estándar de prednisolona. Continuar con 100mg. clofazimina 2 veces/día por 12 semanas y luego 100 mg 1 vez/día por 12-24 semanas.<br><br>2. Iniciar clofazimina a 100 mg 3 veces/día por 12 semanas máximo. Reducir la clofazimina a 100 mg 2 veces/día por 12 semanas y luego 100 mg 1 vez/día por 12-24 semanas. | 42,000 mg en los primeros 6 meses<br><br>Rango: 28,000-50,400 mg los primeros 6 meses (24 semanas)                                               |

## REFERENCIAS

1. Browne SG. "B663". Possible anti-inflammatory action in lepromatous leprosy. *Lepr Rev*, 1965; 36(1): 9–11.
2. Browne SG. B663 (Geigy). Further observations on its suspected anti-inflammatory action. *Lepr Rev*, 1966; 37(3): 141–145.
3. Waters MFR. G30 or B663. A working party held at the Royal Garden Hotel, London, September 1968. *Lepr Rev*, 1969; 40(1): 21–47.
4. Schultz. Forty-four months experience with clofazimine. *Lepr Rev*, 1972; 42(3): 178–187.
5. Cellona RV, Fajardo TT Jr, Kim DI, Hah YM, Ramasoota T, Sampattavanich S, Carrillo MP, Abalos RM, de la Cruz EC, Ito T et al. Joint chemotherapy trials in lepromatous leprosy conducted in Thailand, the Philippines, and Korea. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1990; 58(1): 1–11.
6. Balagon M, Saunderson PR, Gelber RH. Does clofazimine prevent erythema nodosum leprosum (ENL) in leprosy? A retrospective study, comparing the experience of multibacillary patients receiving either 12 or 24 months WHO-MDT. *Lepr Rev*, 2011; 82(3): 213–221.
7. Helmy HS, Pearson JM, Waters MF. Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with clofazimine—a controlled trial. *Lepr Rev*, 1971; 42(3): 167–177. doi:10.5935/0305-7518.19710020. PMID: 4339652.
8. Karat AB, Jeevaratnam A, Karat S, Rao PS. Efficacy of clofazimine in the prophylaxis and suppression of reactive phases of lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobacterial Dis: Official Organ of the Int Lepr Assoc*, 1971; 39(4): 838–841. PMID: 5170472.
9. Walker SL, Balagon M, Darlong J, Doni SN, Hagge DA, Halwai V, John A, Lambert SM, Maghanoy A, Nery JA, Neupane KD, Nicholls PG, Pai VV, Parajuli P, Sales AM, Sarno E, Shah M, Tsegaye D, Lockwood DN. Erythema nodosum leprosum international study group. ENLIST 1: An international multi-centre cross-sectional study of the clinical features of erythema nodosum leprosum. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015; 9(9): e0004065. doi:10.1371/journal.pntd.0004065. PMID: 26351858; PMCID: PMC4564249.
10. Yawalkar SJ, Vischer W. Lamprene (clofazimine) in leprosy. Basic information. *Lepr Rev*, 1979; 50(2): 135–144. doi:10.5935/0305-7518.19790020. PMID: 396428.
11. Berghem L, Lahnborg G, Schildt B. Does clofazimine (LamprenR) affect the macro- and microphage function in man? *J Reticuloendothel Soc*, 1977; 21(3): 171–173. PMID: 886539.
12. Karat AB, Jeevaratnam A, Karat S, Rao PS. Double-blind controlled clinical trial of clofazimine in reactive phases of lepromatous leprosy. *Br Med J*, 1970; 1(5690): 198–200. doi:10.1136/bmj.1.5690.198. PMID: 4904935; PMCID: PMC1699291.
13. Maghanoy A, Balagon M, Saunderson P, Scheelbeek P. A prospective randomised, double-blind, placebo controlled trial on the effect of extended clofazimine on erythema nodosum leprosum (ENL) in multibacillary (MB) leprosy. *Lepr Rev*, 2017; 88: 208–216. doi:10.47276/lr.88.2.208.

14. WHO expert committee on leprosy. 6th Report. Technical Report Series 768, WHO, Geneva, 1988.
15. Yawalker SJ. Lamprene (Clofazimine) in Leprosy, Basic Information. 4th edn, Switzerland: CIBA-GEIGY Ltd, 1993.
16. WHO Expert Committee on Leprosy. 7th Report, 1997. Technical Report Series 874, WHO, Geneva, 1998.
17. Hemanta KK, Bhushan K (eds) IAL Textbook of Leprosy. New Delhi: Jaypee Brothers, 2010.
18. Walker S. Chapter 2.2 reactions. ITOL. 2018. Available online [www.internationaltextbookofleprosy.org](http://www.internationaltextbookofleprosy.org).
19. Sardana K, Khurana A (eds) Jopling. 6th edn, New Delhi: CBS Publishers & Distributors, 2020.
20. WHO. 2020. Management of reactions and prevention of disabilities. Technical Guidance. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2017. Published WHO 2020.
21. WHO. Guidelines for the management of severe erythema nodosum leprosum (ENL) reactions. Downloaded 16.3.21 from [www.WHO.int](http://www.WHO.int). <https://www.who.int/lep/research/WHOenlguide.pdf>. <https://www.who.int/lep/mdt/clofazimine/en>.
22. Deps Patricia D, Nasser S, Guerra P, Simon M, De Ca' Ssia Birshner R, Rodrigues LC. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. *Lepr Rev*, 2007; 78: 216–222.
23. Tortelly VD, Daxbacher EL, Brotas AM, Sueli. Adverse effects of polychemotherapy for leprosy in 13 years of follow-up at a university hospital. *An Bras Dermatol*, 2021; 96: 224–227.
24. Singh H, Nel B, Dey V, Tiwari P, Dulhani N. Adverse effects of MDT in leprosy a two year experience (2006–2008) in tertiary health centre in the tribal region of Chhattisgarh state (Bastar, Jagdalpur). *Lepr Rev*, 2011; 82(1): 17–24.
25. Moore VJ. Review of side effects experienced by patients taking clofazimine. *Lepr Rev*, 1983; 54: 327–335.
26. Hwang TJ, Dotsenko S, Jafarov A et al. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies. *BMJ Open*, 2014; 4: e004143. doi:10.1136/bmjopen-2013-004143.
27. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J*, 2017; 49: 1602445. <https://erj.ersjournals.com/content/49/3/1602445.long>.
28. Martiniano SL, Wagner BD, Levin A, Nick JA, Sagel SD, Daley CL. Safety and effectiveness of clofazimine for primary and refractory nontuberculous mycobacterial infection. *Chest*, 2017; 152(4): 800–809.
29. Bryceson A. Unnecessary laparotomy for abdominal pain and fever due to clofazimine. *Lepr Rev*, 1979; 50(3): 258–259.

30. Misra N, Padayatchi N, Naidoo P. Dose-related adverse events in South African patients prescribed clofazimine for drug-resistant tuberculosis. *South African Med J*, 2020; 110(1): 32–37. doi:10.7196/SAMJ.2019.v110i1.13954.
31. Wu Q, Ganzert C, Lücke E, Bittmann I, Schreiber J. Fatal course of clofazimine-induced pulmonary crystal deposition in a patient with Melkersson–Rosenthal syndrome. *Int J Clin Pharmacol Therapeut*, 2020; 58(9): 518–522.
32. Alfandari S. Pulmonary clofazimine crystals in two patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Tuberculosis Lung Dis*, 1997; 1: 88–89.
33. Choudhri Shurjeel H, Louise H, Butany JW, Keystone Jay S. Clofazimine induced cardiotoxicity—a case report. *Lepr Rev*, 1995; 66: 63–68.
34. Zweijpfenning S, van Groningen H et al. Clofazimine does not lead to significant QT interval prolongation: a multicentre study. *Eur Respir J*, 2018; 52: 1801386. <https://erj.ersjournals.com/content/52/5/1801386.long>.
35. Hastings RC, Jacobson RR, Trautman JR. Long-term clinical toxicity studies with clofazimine in leprosy. *Int J Lepr*, 1976; 44: 293.