



Tratamiento de la enfermedad de Hansen resistente a poliquimioterapia, revisión sistemática de la literatura

Giancarlo Alberto Fajardo Ramírez
Michel Faizal Geagea
Juan Pablo Alzate Granados

Universidad Nacional de Colombia
Departamento de medicina interna
Especialidad Dermatología
Bogotá D.C
2017



**Tratamiento de la enfermedad de Hansen resistente a poliquimioterapia,
revisión sistemática de la literatura**

Giancarlo Alberto Fajardo Ramírez

Trabajo de grado para optar al título de médico Dermatólogo en la especialidad de
Dermatología

Tutor
Dr Michel Faizal Geagea
Profesor titular

Universidad Nacional de Colombia
Departamento de medicina interna
Especialidad Dermatología
Bogotá D.C
2017



Título del proyecto

Tratamiento de la enfermedad de Hansen resistente a la poliquimioterapia, Revisión sistemática de la literatura.

Resumen

La enfermedad de Hansen es una enfermedad granulomatosa crónica de etiología infecciosa causada por *Mycobacterium leprae* y lepromatosis. Resulta de la interacción del bacilo y el sistema inmune en un paciente genéticamente susceptible. El periodo de incubación es prolongado y su presentación clínica como un espectro de enfermedad aumenta el riesgo de transmisión y retrasa el diagnóstico. No es exclusiva de la piel, ya que afecta diversos órganos y sistemas y preocupa la discapacidad que ocasiona. Aunque la enfermedad se encuentra eliminada en el país (Menos de 1 caso/10.000 habitantes) no está erradicada (354 casos nuevos en 2015). La resistencia del bacilo a la poliquimioterapia es un problema en emergencia. El objetivo de este trabajo es buscar la mejor evidencia disponible de un esquema de segunda línea propuesto por el grupo de trabajo de la OMS para recomendar su uso en los pacientes con resistencia probada.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane de estudios completos en inglés o español con los términos: Leprosy, Hansen's disease, drug resistance, rifampicin, clofazimine, ofloxacin, minocycline y clarithromycin. Se obtuvieron 136 referencias iniciales de las cuales se incluyeron para el análisis 10 y se realizó una síntesis narrativa dada la carencia de ensayos clínicos. Se concluye, que no hay evidencia que permita hacer recomendaciones fuertes que respondan los objetivos específicos propuestos, pero se encontraron 2 esquemas sugeridos, un triconjugado y un tetraconjugado para administrar en 2 años, con 2 fases de tratamiento con Ofloxacina y Moxifloxacina respectivamente, acompañados de Clofazimina, claritromicina y minociclina. Se creó un algoritmo terapéutico para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Hansen resistentes a poliquimioterapia y se sugiere la realización de un ensayo clínico que evalúe la efectividad de los esquemas propuestos.

Palabras claves: Lepra, *Mycobacterium leprae*, farmacorresistencia bacteriana, recurrencia, rifampin.

Treatment of multidrug resistant Hansen disease, Systematic review.

Abstract

The Hansen disease is a chronic granulomatous illness of infectious etiology caused by the *Mycobacterium leprae* and lepromatosis. It is a consequence of the interaction between a bacillus and the immune system of a genetically susceptible patient. The period of incubation is prolonged and its clinical presentation in the spectrum of disease increases the risk of transmission and delays any diagnosis. This disease is not exclusive to the skin as it affects several other organs while the infirmity it generates is worrisome to say the least. Even though the disease has been eliminated from the country (less than 1 case in every 10,000 inhabitants) it has not yet been successfully eradicated (354 new cases of infection in 2015) furthermore, the resistance this bacillus offers to polychemotherapy is a real emergency. The objective of this work is to find the best available evidence of a second-line scheme proposed by the working group of the World Health Organization to recommend its use on patients with verified resistance.

A systematic review of the literature of the subject was done in the MEDLINE, EMABSE and COCHRANE databases, searching for complete studies in English and in Spanish, with the following terms: Leprosy, Hansen's disease, drug resistance, rifampicin, clofazimine, ofloxacin, minocycline and clarithromycin. One hundred and thirty six initial references were obtained, of which 10 were included for the analyses, it's also worth noting that a narrative synthesis was also carried out, due to the lack of randomized clinical trials. We conclude, that there is no evidence that allows to make strong recommendations that respond well to the specific objectives that were proposed, however, two suggested schemes were found; one was a triconjugate and the other a tetraconjugate to be administered in 2 years, with a two-phased treatment with ofloxacin, moxifloxacin respectively, together with clofazimine, clarithromycin and minocycline. A therapeutic algorithm was created for the treatment of patients with Hansen's disease resistant to polychemotherapy and it is suggested that a clinical essay be done to evaluate the effectiveness of the proposed schemes.

Key words: Leprosy, *Mycobacterium leprae*, drug resistance - microbial, recurrence, rifampin.

1. Planteamiento del problema

La Lepra, es una enfermedad granulomatosa crónica, de etiología infecciosa ocasionada por el *Mycobacterium leprae* o bacilo de Hansen, el cual tiene un lento crecimiento y un periodo de incubación prolongado, lo cual, comparado con otros agentes infecciosos le confiere una capacidad patogénica notable ya que en este periodo el paciente multibacilar asintomático puede transmitir la infección. Sus manifestaciones clínicas son variables, de ahí que sea llamada una de las grandes simuladoras en dermatología; así mismo, cuenta con la capacidad potencial de ocasionar secuelas neurológicas, oculares, osteomusculares y cutáneas entre otras, que afectan no solo la calidad de vida de quien la padece y su familia, sino que genera grandes costos al sistema de salud.

A pesar que en la actualidad se cumplió en nuestro país la meta de eliminar la enfermedad, (incidencia menor de 1 caso /10.000), no quiere decir que se haya erradicado la misma, pues se siguen presentando nuevos casos; en promedio 450/año, de los cuales 10% ocurren en niños lo que indica, transmisión activa del microorganismo, es decir la ausencia de erradicación de la enfermedad. (1)

Colombia por sus características especiales de país tropical, en vía de desarrollo, con cerca de 27.8 % de la población pobre y 7.9 % en calidad de pobreza extrema,(2) con factores sociales como hacinamiento, desnutrición y limitación en el acceso a los servicios de salud posee un factor de riesgo social que hace a sus habitantes susceptibles a la infección.

La enfermedad de Hansen como enfermedad infecciosa es una entidad diferente a las demás; su agente etiológico, el bacilo de Hansen no puede cultivarse in vitro, lo que hace que el estudio de la susceptibilidad sea una tarea casi imposible, es por eso que se han desarrollado métodos moleculares que tienen como objetivo facilitar el diagnóstico de casos resistentes, aunque su baja disponibilidad y su costo limita su uso.

Actualmente la resistencia a la poliquimioterapia no constituye un problema de salud pública. Sin embargo, los recientes hallazgos de recaídas (un factor de riesgo para resistencia del bacilo) en nuestro país, y una mayor tasa de resistencia comparada con otros países endémicos, pone a Colombia en una posición especial de vigilancia y control de la enfermedad.

Tener un esquema de tratamiento alternativo eficiente y seguro, con suficiente soporte bibliográfico provee herramientas al personal de salud para manejar de forma uniforme al paciente con resistencia a la poliquimioterapia



y evitar la toxicidad de un tratamiento prolongado como se lleva a cabo en la actualidad.

2. Justificación

La enfermedad de Hansen, es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica, ocasionada por un bacilo ácido alcohol resistente: *Mycobacterium leprae* o bacilo de Hansen que lleva el nombre del patólogo que lo descubrió en 1873. (3,4) Es un bacilo intracelular obligado, de crecimiento lento, con un tiempo promedio de duplicación de 12 días. (3,5–9)

Posee un cromosoma circular descubierto en el año 2000 por Cole y cols en el instituto Pasteur de París. (4) Se sabe que este cromosoma ha sufrido evolución reductiva a través de su desarrollo lo que lo hace un organismo específico y a la vez complejo con pocas regiones codificantes. Quizá una de sus características más importantes es que no ha sido posible cultivarlo in vitro, aunque se replica en la almohadilla plantar del ratón y en el armadillo de nueve bandas, lo que hace difícil su estudio y conocer la susceptibilidad a los agentes farmacológicos usados en su tratamiento. (3,6,10,11)

El periodo de incubación es largo (hasta 20 años) lo que hace que una persona infectada incluso sin manifestaciones clínicas transmita la enfermedad. (1, 4,3) Se transmite por vía respiratoria, transplacentaria, por leche materna, y en Texas (Estados Unidos) se describió la infección zoonótica a través de armadillos. (3,4,7,10)

Para adquirir la infección se requiere contacto prolongado con pacientes multibacilares, tener una predisposición genética que se ha identificado en el locus 6q25-q26, un perfil inmunológico celular o humoral, predominio de respuesta T Helper 1 o 2, condiciones de hacinamiento, mala higiene, desnutrición, pobreza y acceso limitado a los servicios de Salud. (3,10)

El bacilo, tiene tropismo por el sistema tegumentario donde compromete la piel y anexos al igual que el sistema nervioso periférico, respiratorio, reticuloendotelial, ocular, hepático, renal y osteomuscular entre otros. La enfermedad de Hansen se manifiesta de forma variable dependiendo del tipo de respuesta celular predominante. (7,10)

Inicia como una lesión única, llamada lepra indeterminada, la cual es vista raramente, y luego la enfermedad migra a uno de los polos, tuberculoide de pocas lesiones, con una marcada respuesta inmunológica, destrucción temprana de anexos y neuropatía periférica; y un polo lepromatoso de poca respuesta inmunológica, de lesiones abundantes, mal definidas y sin neuropatía. Entre los dos polos pueden encontrarse estadios intermedios: Borderline tuberculoide, borderline lepromatosa y Borderline borderline, que pueden migrar a uno de ellos o permanecer sin cambios. (3)



Adicionalmente, los pacientes con la enfermedad de Hansen, pueden presentar estados reaccionales. Existen 3 tipos de reacciones lepróticas, las cuales afectan hasta el 30-50% de los pacientes: reacción tipo I, celular o reacción de reversa, reacción tipo II, humoral o eritema nodoso leproso y la tipo III o fenómeno de Lucio, una vasculitis leucocitoclástica y necrotizante por depósito de inmunocomplejos que agravan la situación clínica del paciente.

La importancia de un adecuado manejo de la enfermedad, radica en prevenir las complicaciones derivadas de la infección, de la respuesta inmunológica del huésped afectado y prevenir la discapacidad, que genera destrucción del septo y punta nasal con la consecuente nariz en silla de montar, estenosis laríngea, iridociclitis, episcleritis, úlceras corneales, ectropión, lagofthalmos y ceguera. A nivel osteomuscular ocasiona deformidad de manos y pies, alteración de la marcha, mono o poliartritis, sacroileítis, osteítis, telescopaje de las falanges, autoamputaciones, úlceras crónicas y mal perforante plantar, neuropatía sensitivo motora, sobreinfección y dependencia del paciente para sus actividades diarias. (3,6)

El diagnóstico es clínico y se confirma con criterios paraclínicos como baciloscopia y la biopsia de piel o nervio periférico que constituye el Gold estándar. (3,11) Dado que el bacilo no es cultivable en vitro, en 1962 Shepard ideó el método de susceptibilidad en almohadilla plantar del ratón, técnica demandante, que requiere en promedio 20-40 ratones, con una duración promedio de 12 meses y que a pesar de su realización puede terminar en un resultado no satisfactorio. (9,12)

Con el advenimiento de estudios moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que es coadyuvante en el diagnóstico de la enfermedad y la resistencia del bacilo, y que obtiene el material genético de bloques de parafina, frotis nasal, piel, nervios y lesiones oculares se ha logrado determinar las regiones modificadores de drogas en los genes folP1, rpoB y gyrA que se relacionan con resistencia a dapsona, rifampicina y ofloxacina respectivamente. (3,6,10) A diferencia del cultivo en la almohadilla plantar del ratón es un procedimiento sencillo, rápido, disponible y de alta concordancia con el método de sensibilidad in vivo; (5,13) inclusive ha demostrado ser más eficaz. (9)

Referente al tratamiento farmacológico, en 1950 se inició la monoterapia con dapsona, y en 1981 la OMS instituyó el esquema que sigue vigente hasta hoy, con rifampicina, dapsona y clofazimina en casos multibacilares, y rifampicina y dapsona en casos paucibacilares, para completar en 12, máximo 18 meses o 6, máximo 9 meses respectivamente. (1, 4, 10,12) Esto llevó al cumplimiento de la OMS de eliminar (menos de 1 caso/10.000



habitantes) más no erradicar la enfermedad en varios países del mundo incluido Colombia. (1,3,15)

Cabe destacar que estos datos indican políticas estatales (5) y de salud pública, mas no la realidad del día a día, ya que se siguen diagnosticando nuevos casos, para ser más exactos, 215 656 en 2013, 96% de los cuales se diagnosticaron en 14 países.(16)

En nuestro país el 7% de los casos nuevos se presentan en menores de 15 años, lo que es un indicador de prevalencia en la población general como signo de transmisión activa. (1)

Desde hace varios años, se han venido describiendo casos de recaídas que son indicadores directos de resistencia del bacilo. (12,14) Una recaída se define como la reaparición de la enfermedad en cualquier momento después de completar el ciclo de tratamiento de la OMS: aparición o empeoramiento de nuevas lesiones, nuevos síntomas neurológicos, o aumento del índice bacilar. (17)

La tasa de resistencia varía de país a país. Por ejemplo el sistema nacional Chino identificó una tasa de recaída global de 0.73/1000 personas año, mayor para Paucibacilares 1.04/1000 comparado con los multibacilares de 0.61 / 1000 personas año, mientras que en la India se han reportado casos de recaídas de hasta 20/1000 personas año en lepra multibacilar con tratamiento completo de 24 meses. (3) Williams y Gillis en 2012 y Gupta en el 2015 reportaron tasas de recaídas de 0,1% y 0,06% para casos pauci y multibacilares respectivamente y asociaron a las recaídas como indicadores de resistencia. (12,14)

La resistencia farmacológica del bacilo de Hansen no es precisamente un problema nuevo; en 1964 se confirmó el primer caso de resistencia a Dapsona en almohadilla plantar del ratón y en 1976 el primer caso de resistencia a rifampicina; (18) siendo esta la más grave dado que es el único agente bactericida en el esquema actual de la OMS. (15)

La resistencia a la poliquimioterapia no representa un problema de salud pública serio en la actualidad, pero se considera como un problema en emergencia, más aún, cuando el tratamiento farmacológico es la estrategia de control de la misma. (10,13) El que no sea una amenaza presente no indica que no debemos estar preparados para enfrentarla años más tarde. (5)

El indicador más importante de la efectividad de un régimen terapéutico es la tasa de recaídas al completar el tratamiento. (12) Los estudios de resistencia muestran cifras variables a nivel mundial, es por esto que la OMS incluyó la vigilancia centinela en 9 países entre ellos Colombia en el año 2008. (18)



En el 2010 se reportaron 109 recaídas, de los cuales fueron examinados para resistencia 88 casos, encontrando 9 resistentes a dapsona y 1 a rifampicina. (19)

En Brasil Rocha y cols reportaron 145 pacientes con recaídas donde se encontraron en 4.3% de los casos genes de resistencia, uno para rifampicina, otro para rifampicina y dapsona y 2 casos con resistencia a Rifampicina, dapsona y ofloxacina. (20)

En México Matsuoka y cols encontraron en 72 biopsias de 38 pacientes 5.3% de mutaciones en el gen rpoB (resistencia a rifampicina) y 2.6% de mutaciones en gyrA (resistencia a quinolonas) y algo interesante en dicha investigación es que no todas las muestras del mismo paciente fueron resistentes, lo que los llevó a plantear la hipótesis que la resistencia bacilar inicia en un lugar y posteriormente se disemina. (21)

En Colombia Guerrero y cols llevaron a cabo un estudio retrospectivo con 299 pacientes durante los años 1994 y 2004 en el cual se reportó una tasa de recaídas global de 6.7/1000 pacientes año la cual llegaba a ser hasta de 9.8/1000 pacientes año si el índice bacilar era mayor de 2. Otro dato relevante de esta investigación era la probabilidad de recaer en los primeros 5 años, descrita en el 31% de los casos y que solo el 68% de los pacientes completaron el tratamiento de 24 dosis. (17)

En este mismo centro en el año 2014 Guerrero y cols reportaron los hallazgos de un estudio retrospectivo entre 1985 y 2004 con 941 muestras de pacientes multibacilares, 560 con tratamiento completo y 381 nuevos casos a los cuales le realizaron PCR encontrando una resistencia de 4.14% global y 3.1% de resistencia a rifampicina. Al discriminar los datos en pacientes nuevos vs tratados se encontró que el 5.7% de los primeros vs 3% de los pacientes tratados tenían un genotipo resistente. (22) Dado que la rifampicina constituye el único medicamento bactericida en el esquema OMS, este dato genera preocupación ante la posibilidad de contagio con gérmenes resistentes y de la falla al tratamiento.

Recopilar la evidencia disponible que apoye un tratamiento de segunda línea al esquema de poliquimioterapia de la OMS en pacientes con resistencia e intolerancia al tratamiento es una necesidad. (5) Las guías de atención de la lepra en nuestro país tienen criterios claros para confirmar resistencia a la poliquimioterapia, clínicos, bacteriológicos, cultivo o por PCR. (23) Esto confiere a los profesionales de la salud herramientas de peso que les permitan sospechar, confirmar y tratar de forma oportuna y eficiente una enfermedad que lejos de ser erradicada sigue siendo un problema frecuente en nuestra población, y que pese a que aparece en las guías de 2006 en la práctica diaria esto no se lleva a cabo, y por el contrario la conducta que se

toma es el de tratar con poliquimioterapia de forma indefinida al enfermo de Hansen.

3. Marco Teórico

Introducción

La enfermedad de Hansen es una enfermedad granulomatosa crónica, de etiología infecciosa causada por un bacilo ácido alcohol resistente, el *Mycobacterium leprae* (3,6,10,11,24–26) y en menor proporción por *Mycobacterium lepromatosis*, recientemente descubierto (11) el cual ha sido reportado en México y el caribe. La infección se desarrolla en un individuo genéticamente susceptible con un perfil inmunológico favorable al bacilo, afectando la piel, el sistema nervioso central, periférico, reticuloendotelial, respiratorio, hepático, osteomuscular, articular, genitourinario, ocular y glándulas suprarrenales entre otros. (3,11,24,26)

El bacilo fue identificado por primera vez en 1873 por Gerhard Armauer Hansen y en honor a él, lleva su nombre, siendo la primera entidad con etiología bacteriana confirmada. (3,11)

Pese a que estadísticamente la enfermedad, está eliminada en Colombia (menos de 1 caso por 10.000 habitantes), (3,10) el objetivo de erradicarla no se ha cumplido. El rótulo de eliminación obedece a una política estatal, más que a la realidad, (5,27) ya que se mantiene activa la transmisión, con cerca de 250.000 nuevos casos por año; (10,28) y se estima por modelos matemáticos que la enfermedad persistirá por muchas décadas más. (3)

Actualmente, se considera la segunda micobacteriosis a nivel mundial. (6) Es más frecuente en hombres, con una relación hombre mujer de 1.5-2:1(25) y aunque afecta a individuos de todas las razas y poblaciones, el 93 % de los casos reportados se encuentra en 16 países, (10) el mayor número de ellos en climas cálidos, tropicales y de bajos ingresos económicos, (3,7,25) características sociodemográficas similares a las de nuestra población.

En Colombia, la enfermedad de Hansen se consideró eliminada a inicios de este milenio, con menos de 1 caso/10.000 habitantes, y se estima según el informe del XIII período epidemiológico del SIVIGILA una tasa de prevalencia de 0,73 por 10.000 habitantes, lo que ha disminuido en el personal médico la búsqueda de sintomáticos de piel. (29)

En el año 2015 se presentaron en total 391 casos de lepra, 75% confirmados por laboratorio y 24% por clínica, siendo más común en hombres con un 63%. De los 391 casos, 354 fueron casos nuevos, 25 casos de recidivas y 12 de reingreso al programa. De estos, el 61% fue MB y el 39% PB. Del total de pacientes, 92



presentaron una discapacidad grado I y 46 casos grado II. Las reacciones fueron frecuentes, con un total de 73 episodios, siendo más común la tipo I con 43 casos. (29)

Actualmente, en Colombia el 7% de los nuevos casos ocurren en menores de 15 años, (1) lo que es un indicador global de la prevalencia en la población general e indica así mismo la transmisión activa de la enfermedad; (28) considerando que los niños son más susceptibles a adquirirla, pues después del contacto con pacientes no tratados el riesgo de infectarse en un niño es del 60%, (1) mientras que la probabilidad de adquirirla de un adulto es 8-10 veces mayor después del contacto prolongado con un paciente lepromatoso comparado con 2-4 veces con uno Tuberculoide. (25)

Mycobacterium leprae

Es un bacilo intracelular obligado, Gram positivo, semicurvo, de 1-8 micrómetros de longitud, ácido alcohol resistente y de crecimiento lento. Se divide por fisión binaria cada 12 – 14 días (3,6,10,11,25–27) y tiene tropismo por los macrófagos y las células de Schwann. (3,7,25,26,30) El período de incubación es largo, y se ha descrito incluso hasta de 30 años, (25) lo que facilita la transmisión de la enfermedad en pacientes multibacilares asintomáticos, sumado a que su diagnóstico tarda hasta 2 años después del inicio de los síntomas. (5)

Su pared está compuesta por peptidoglicanos, arabinogalactanos y ácido micólico. Los peptidoglicanos están compuestos por cadenas alternantes de N acetilglucosamina y N glicolilmurato, unidos por puentes cruzados, los cuales están adheridos a la capa galactano por arabinogalactano. El lípido dominante en la pared celular y que confiere al *M leprae* la especificidad inmunológica es el glicolípido fenólico 1, (PGL 1) el cual interactúa con la membrana celular de la célula de Schwann uniéndose a la laminina 2 y ocasionando la desmielinización de la misma a través de una fuerte respuesta inmunológica de inmunoglobulina M. (3,25,26) El lipoarabinomano por su parte, modula la actividad bactericida del macrófago y la síntesis de proteínas de su pared celular. (25)

El bacilo de Hansen ha sufrido lo que se denomina evolución reductiva, con cerca de 1500 genes perdidos (el 50% de sus genes ancestrales (27)), lo cual lo hace un microorganismo sumamente específico y complejo en lo referente a sus vías metabólicas y procesos de supervivencia. (3,11) El genoma bacilar fue descubierto en el año 2000 por Cole y cols, en el instituto Pasteur; (31) posee un cromosoma circular corto y su material genético es muy similar al de *Mycobacterium tuberculosis*, con una afinidad del 90%, aunque con una menor cantidad de genes codificantes. (6) En la tabla 1, se muestra una comparación genética entre el bacilo de Hansen y el bacilo de Koch, lo cual ilustra lo anteriormente dicho.



Comparación del Genoma del Bacilo de Hansen y Bacilo de Koch respectivamente		
<i>Mb</i>	3.3	4.4
<i>Genes codificantes</i>	1.614	3.933
<i>Genes inactivos</i>	1.133	6
<i>Genes codificantes de proteínas funcionales</i>	50%	90%
<i>Relación G+C</i>	58%	66%

Tabla 1. Diferencias genéticas entre el bacilo de Hansen y el de Koch. (3,6,10)

El hombre, es el principal reservorio de la infección, (3,6,10) aunque también se ha reportado la misma en animales salvajes como primates y armadillos de 9 bandas, (10,11,25) siendo este último, el único capaz de ocasionar el contagio de forma natural, (3) y uno de los modelos animales junto al ratón desnudo, (26,27) con reportes de infección en Texas (USA). (31) La infección se transmite de persona a persona por el contacto respiratorio prolongado con el bacilo, el cual se excreta por secreciones respiratorias en pacientes enfermos, (10,11,25,26) e incluso se ha descrito la transmisión transplacentaria y por leche materna; (6) aunque el mecanismo exacto no está establecido.

Esta micobacteria nunca ha podido cultivarse *in vitro*, (3,6,11) de ahí la incapacidad de realizar pruebas de sensibilidad a nuevos antibióticos y el estudio de la misma. El conocimiento que hasta hoy se tiene, deriva de 2 modelos animales en las cuales el bacilo se replica: el armadillo de 9 bandas y la almohadilla plantar del ratón desnudo. (3,11,26)

Patogenia

Para desarrollar la enfermedad, se requiere la interacción de factores genéticos, medioambientales, sociales e inmunológicos. La susceptibilidad a presentarla, esta mediada por células de la línea monocítica y se explica por los genes PARK2 y PACRG localizados en el gen 6 q25 - q27 (3,10,26) y en 10p13 y 6, (25,26) al igual que por polimorfismos en genes de TNF e IL10, locus de HLA DR2 y DR3 LT, HLA DQ1 LL, (25) mientras que la resistencia a la infección natural se debe al Factor de Necrosis Tumoral (TNF α) y el Receptor Toll Like 2 (TLR2). (3,26)

El bacilo se transmite por vía respiratoria después del contacto prolongado con un paciente bacilífero en un individuo genéticamente susceptible. El primer sistema de defensa son los neutrófilos que pueden eliminar al patógeno; si esto no sucede, es fagocitado por los macrófagos y posteriormente son llevados al ganglio linfático en un intento por controlar la infección hasta llegar a la piel y mucosas. (26)

Una vez el bacilo alcanza la piel, se localiza en la dermis, donde afecta a todas las estructuras que la misma contiene (folículos pilosos, glándulas sebáceas,



sudoríparas, musculo piloerector, vasos y nervios) e invade los histiocitos, mientras que a nivel nervioso su blanco son las células de Schwann. (3,7,25,26)

Existe una relación entre las manifestaciones clínicas y el perfil de citocinas en las lesiones, así el perfil Th1 o celular (IL1-2, INF g) es el mediador de la lepra Paucibacilar mientras que el TH2 (IL4, IL5 e IL 10) media la inmunidad humoral y predomina en la lepra multibacilar. (11,26) Luego de la infección, se monta la respuesta inmune en la cual participan: la respuesta innata en la cual el bacilo es fagocitado por los macrófagos, proceso facilitado por el TLR 1 – 2, sin embargo el bacilo tiene la habilidad de escapar gracias a la proteína CORO1A que inhibe la fusión fagosoma / lisosoma, convirtiendo a la micobacteria en un auténtico caballo de Troya parasitando el fagosoma del macrófago y alimentándose de los lípidos y ácidos grasos que este contiene. Otra vía de escape efectiva del bacilo, es conferida por el Fosfolípido glicólico 1 (PGL1) que ejerce un efecto de inmunosupresor que impide la interacción correcta entre la célula dendrítica y los linfocitos T. (3,25)

Si bien el mecanismo fisiopatológico relacionado con la neuropatía no está completamente establecido se han definido 4 aspectos fundamentales en la lesión nerviosa a saber: la localización de la micobacteria en el nervio periférico, la infección de las células de Schwann, la respuesta inmunológica del huésped y la inflamación secundaria, (3) que ocasiona edema del perineuro que dada su rigidez genera isquemia, lesión y fibrosis que ocasiona la muerte axonal. (25)

La interacción micobacteria - célula de Schwann se da por la unión al dominio G de la cadena alfa 2 de la Laminina 2 que está restringida a nervios periféricos y el PGL1, dando como resultado la endocitosis del microorganismo al interior de la célula nerviosa la cual provee un medio óptimo para su preservación y proliferación. (3,26) El bacilo de Hansen, infecta el nervio de distal a proximal, por invasión directa a la célula de Schwann, con la posterior migración del bacilo hacia el tronco nervioso. Sin embargo, experimentos en armadillos sugieren que la infección se da de afuera hacia adentro, al entrar el bacilo en los linfáticos y vasos sanguíneos epineurales que lo conducen al endoneuro, donde dependiendo de la respuesta del huésped se produce la lesión nerviosa. (3)

Una vez allí, la respuesta inmunitaria se dirige contra las células de Schwann infectadas por el bacilo de Hansen, lo cual esta mediado por Linfocitos T CD4 y el complejo mayor de Histocompatibilidad clase II (CMH II), con la resultante neuropatía desmielinizante y atrofia axonal. Algo que llama la atención es que el VIH o la inmunosupresión no aumentan la susceptibilidad a la infección a pesar de la importante acción de los linfocitos T en la patogenia. (3,25)

La neuropatía se produce no solo por la infección per se, sino por los mecanismos inflamatorios que produce el huésped en el intento por eliminar la infección ocasionado una neuropatía mixta sensitivo motora causante de las complicaciones

clínicas como hipoanestesia, mal perforante plantar, infección, parálisis, atrofia, contracturas, deformidades, ceguera y dolor neuropático; las cuales pueden ocurrir aun curando la enfermedad e independiente de las reacciones por la persistencia de restos bacilares en su interior. (3,26)

La siguiente gráfica resume de manera sencilla la fisiopatogenia de la infección antes descrita.

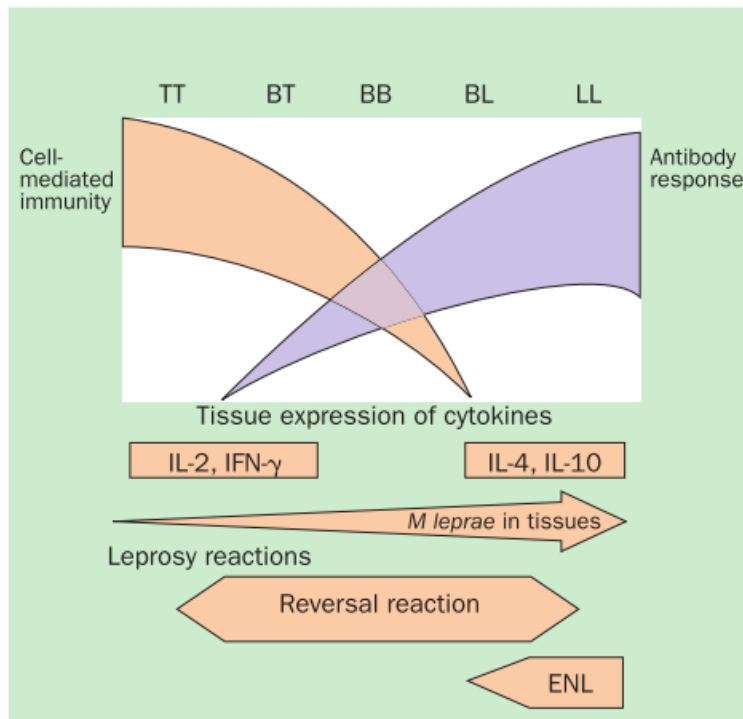


Figure 2: **Clinical-immunopathological range of leprosy**
 IL=interleukin; IFN=interferon; ENL=erythema nodosum leprosum.

Figura 1. Tomada de Britton y Lockwood. (25)

Manifestaciones clínicas

La enfermedad de Hansen es una enfermedad sistémica que se manifiesta como un espectro clínico de enfermedad, el cual depende del sistema inmune del huésped y está relacionado con la intensidad de la respuesta inmune y la carga bacilar como se muestra en la figura 2; (3,11) este aspecto es clave para comprender la presentación clínica. Ridley y Jopling en 1962,(24) clasifican la enfermedad en 2 polos con variedades intermedias. Los polos o formas estables a saber son: Lepra Tuberculoide (LT) o hiperérgica y lepra lepromatosa (LL) o anérgica mientras que las formas intermedias o inestables son la lepra borderline tuberculoide (BT), borderline lepromatosa (BL), borderline (BB) y la forma inicial pocas veces vista, la lepra indeterminada (LI) como se muestra en la Figura 3. (3,11,26)

Para simplificar el abordaje terapéutico, la OMS en 1982 definió como Paucibacilar a todo paciente con menos de 5 lesiones y multibacilar al paciente con 6 o más lesiones. (3,7,24,25) La tabla 2, contiene las diferentes formas de manifestación clínica.

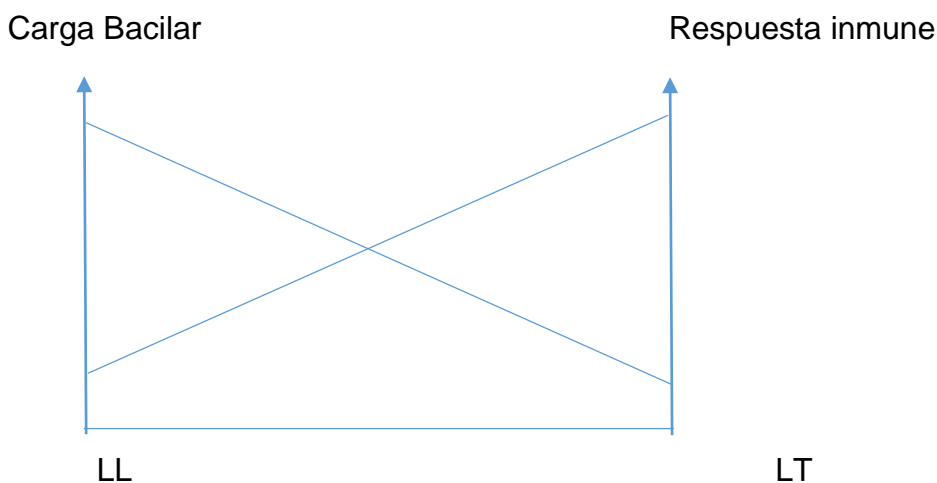


Figura 2. Relación entre la carga bacilar y la respuesta inmune con la presentación polar de la lepra. (26)

LI: forma inicial



Figura 3. Espectro clínico de la enfermedad de Hansen de acuerdo a la clasificación de Ridley y Jhopping. (10,24–26)

Tipo de Lepra	Características Clínicas
Lepra Tuberculoide	Máculas, pápulas y placas de bordes regulares bien definidos, con o sin eritema, en ocasiones anulares con disminución de la sudoración, ausencia de pelo, hipoestesia o anestesia (térmica, táctil y dolor), nervios engrosados. Pueden encontrarse nódulos en niños. Menos de 5 lesiones.
Lepra Lepromatosa	Pápulas, placas o nódulos eritematosas-cobrizo, generalizadas, infiltradas, de bordes regulares bien definidos, congestión nasal o rinorrea, epistaxis, perforación septal – paladar, deformidad nasal o destrucción de la línea media, fascies leoninas, madarosis, grados variables de afectación ocular



	(lagofthalmos, iritis, uveítis, glaucoma, úlcera corneal, queratitis, ceguera) Más de 6 lesiones
Borderline Tuberculoide	Entre 10-20 lesiones, con las características de la Lepra Tuberculoide, puede haber lesiones satélites.
Borderline Lepromatosa	Máculas hipopigmentadas diseminadas, simétricas, luego se vuelve eritematosa e infiltrada
Borderline	Placas infiltradas de tamaño variable, con centro de apariencia sano, hipopigmentado, de halo externo mal definido e interno bien definido, que dan la apariencia de queso suizo. Forma clínica más inestable, con reacciones reversas y neuropatía.
Lepra indeterminada	Máculas hipopigmentadas, eritematosas o hipercrómicas, asintomáticas, anestésicas con pérdida de la temperatura, sudoración normal y sin pérdida de pelo

Tabla 2. Tipos clínicos de Lepra. (3,24–27)

La lepra neural pura debuta con la aparición de debilidad o parestesias, anestesia, pérdida de la sudoración o neuritis como resultado de lesión nerviosa periférica sin lesiones cutáneas. (24–26) También pueden encontrarse lesiones secundarias al compromiso sensitivo, como el mal perforante plantar, úlceras crónicas o quemaduras, de ahí que en nuestro país la primera causa de neuropatía periférica en la cual se debe pensar es en la enfermedad de Hansen. (26)

Los troncos nerviosos que con mayor frecuencia se ven comprometidos son el nervio auricular mayor, cubital, mediano, radial, tibial posterior, poplíteo lateral, ciático poplíteo externo y el nervio facial, (10,11) siendo los más comunes: tibial posterior, seguido de cubital, mediano, poplíteo lateral y facial; (25) en los que se encuentra engrosamiento, dolor y pérdida de su función motora o sensitiva. (10,11) Los nervios dérmicos también se encuentran afectados y son los responsables de los hallazgos de anhidrosis, hipoestesia y neuropatía en guantes y medias. (25)

Reacciones

Es una respuesta inmunológica de hipersensibilidad que ocasiona un estado inflamatorio agudo, no predecible y de instauración súbita en los órganos y tejidos que contienen bacilos en un intento del sistema inmune de destruir los mismos. (3,32,33) Puede ser recurrente o persistente y ocurren en pacientes con o sin tratamiento, (3,10,11) siendo resultado de la naturaleza dinámica de la infección. (25) Se cree que afectan hasta el 30 – 50 % de los pacientes con enfermedad de Hansen y representan una verdadera emergencia dermatológica, ya que pueden



derivar en complicaciones graves de tipo neurológico como parálisis, pérdida de la sensibilidad y deformidad. (3,10,11)

El estudio de Dogra en el norte de la India, que evaluó retrospectivamente a 730 pacientes multibacilares, encontró reacciones en el 55% de los pacientes. (34)

A continuación se presentara una tabla con las principales características de cada una, teniendo en mente que la comparación permite fijar mejor sus diferencias.

El fenómeno de Lucio, es una vasculitis necrotizante de pequeño vaso, (11) aguda y severa que ocurre con mayor frecuencia en mexicanos, país donde fue descrita por Lucio y Alvarado,(33) y se asocia a altas tasas de morbimortalidad. Clínicamente se aprecian úlceras intensamente dolorosas de predominio en miembros inferiores y se asocia a crioglobulinas, cuadros severos de anemia y a pérdida de la barrera cutánea. (33)

Reacciones lepróticas		
	Tipo I – Reversa	Tipo II – Eritema Nodoso leproso
<i>Mecanismo</i>	Hipersensibilidad tipo IV, respuesta inmune celular. Aumento de la reactividad del linfocito T a antígenos de la micobacteria, INF g, TNFa, Ly T CD4	Hipersensibilidad tipo III, complejos inmunes extravasculares, con infiltración de neutrófilos y activación de complemento, Inmunidad humoral
<i>Tipos clínicos en riesgo</i>	BL, BB, BT (Espectro borderline)	LL, BL (multibacilares)
<i>Inicio</i>	Gradual, a los 2 meses de tratamiento	Súbito
<i>Curso</i>	Crónico	Agudo
<i>Clínica</i>	Induración, edema, eritema de las lesiones, edema de miembros inferiores, neuritis y neuropatía sensitivo motora	Nódulos eritematosos calientes, dolorosos en cualquier parte del cuerpo, fiebre, malestar general, osteomalgias, compromiso renal (proteinuria), ocular (iridociclitis, episcleritis) neuritis, orquitis, linfadenitis, dactilitis, artritis y Miositis.
<i>Tratamiento</i>	AINES o Corticoides	Talidomida, Clofazimina, corticoides, pentoxifilina

Tabla 3. Reacciones lepróticas. (3,11,25,26)

Diagnóstico

El diagnóstico de la Enfermedad de Hansen es clínico y paraclínico, requiere un alto grado de sospecha ante un paciente que presente máculas o placas hipopigmentadas o rojizas con trastorno de la sensibilidad, pérdida de anexos cutáneos, lesiones persistentes, neuropatía periférica o engrosamiento de nervios periféricos. (11) Es por esta razón, que se estableció el *sintomático de piel*, haciendo analogía con el sintomático respiratorio de la tuberculosis, definiéndolo como “*Todo paciente con una mácula o placa con pérdida de anexos y trastorno de la sensibilidad.*”

La baciloscopia es útil como método cuantitativo, para clasificación diagnóstica y permite guiar el tratamiento. (3) Su sensibilidad es del 50% y su especificidad es de 100%. (11) A nivel mundial se ha adoptado la medición del índice bacilar con la escala logarítmica de Ridley que va de 0 a 6+ y se basa en el promedio de número de bacilos por campo, usando un objetivo de inmersión al examinar un frotis de un paciente con lepra. (35) Ver tabla 4.

Escala logarítmica de Ridley	
<u>Negativo</u>	<u>Ausencia de bacilos</u>
+	1-10 bacilos/100 campos observados
++	1-10 bacilos/10 campos observados
+++	1-10 bacilos/campo observado
++++	10-100 bacilos/campo observado
+++++	100-1000 bacilo/campo observado
++++++	+1000 bacilos/campo observado

Tabla 4. Escala logarítmica de Ridley para cuantificación del índice bacilar. (6,24,35)

En Colombia no se utiliza rutinariamente la escala logarítmica de Ridley para cuantificar el índice bacilar, sino una escala semicuantitativa como se muestra en la tabla 5.

Escala semicuantitativa usada en Colombia para establecer el índice bacilar	
<u>Valor</u>	<u>Descripción</u>
<i>Negativa</i>	0 bacilos en 100 campos observados
1+	Menos 1 bacilo / campo en 100 campos observados
2+	1-10 bacilos / campo en 50 campos observados
3+	Más de 10 bacilos / campo en 20 campos observados

Tabla 5. Escala Semicuantitativa usada en Colombia. (17)



El Gold estándar para diagnóstico es el estudio histopatológico. Para su adecuada interpretación y rendimiento, requiere que el patólogo tenga conocimiento de los datos clínicos relevantes. La muestra debe tomarse del borde de una lesión típica si la hubiere, ser amplia y profunda, con una dimensión recomendada de 10 mm de longitud x 5 mm de ancho y 7 mm de profundidad (hasta hipodermis) lo que permite una adecuada valoración de los nervios. (36) Se buscará un patrón nodular inflamatorio, con presencia de granulomas no caseificantes, lesión nerviosa y bacilos ácido alcohol resistentes, recordando que pueden estar ausentes en la lepra Paucibacilar. (3)

El test de Lepromina no hace diagnóstico de la enfermedad ni mide la previa exposición a la mycobacteria. Su utilidad radica como factor pronóstico, al medir la capacidad del individuo de generar un granuloma. Después de la aplicación intradérmica en el antebrazo, la lectura se realiza en 4 semanas, tiempo en el cual se mide la induración en el área de aplicación. Si el test es negativo indica la incapacidad de la respuesta inmune del hospedero de luchar contra la mycobacteria, y si es positivo muestra lo opuesto. (3) En la actualidad su realización ha entrado en desuso.

La PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) es un método altamente sensible para el diagnóstico y para confirmar la resistencia por medio de las mutaciones en los blancos terapéuticos del esquema multidroga; (6) es utilizado principalmente en países desarrollados aunque no diferencia de infección activa ya que el material genético de la mycobacteria puede permanecer aun después del tratamiento. (11)

Tratamiento

La enfermedad de Hansen es una enfermedad curable si se trata adecuadamente. (14) Su tratamiento debe ser integral, multidisciplinario, empleando medidas no farmacológicas y farmacológicas que tienen como objetivo la curación del paciente y la prevención de discapacidades o deformidades al igual que el diagnóstico y tratamiento de casos subclínicos o asintomáticos.

El tratamiento no farmacológico incluye en primera instancia y como medida de control en salud pública el estudio de convivientes; un conviviente es aquel adulto que convive con el enfermo de Hansen durante 6 meses en los últimos 10 años desde el momento del diagnóstico, mientras que abarca a cualquier niño sin importar el tiempo de convivencia. Comprende historia clínica y examen físico completo 2 veces al año con baciloscopia y biopsia de piel si hay lesiones al examen clínico, durante 5 años para los paucibacilares y 10 años para los multibacilares. (23,26). De la misma manera, el tratamiento comprende la prevención de la discapacidad, por lo que el paciente debe ser valorado y tratado de forma oportuna por los servicios de terapia física y rehabilitación, terapia ocupacional y oftalmología,

de forma que fortalezcan el autocuidado de manos, pies y el ojo, que faciliten la integración funcional del paciente en su entorno. (26)

El tratamiento farmacológico merece unas consideraciones especiales por las características de la micobacteria y la necesidad de terapia multidroga para disminuir rápidamente el contagio, la tasa de recaídas, reacciones y resistencia ocasionada por el uso de un único agente. De la misma forma es necesario un seguimiento a largo plazo para establecer recaídas, que constituye el principal método para determinar la eficacia de este régimen terapéutico. (26,35)

La terapia farmacológica para combatir el bacilo se inició con dapsona, administrada en esquema de monoterapia en los años 50. Posteriormente se añadió rifampicina y clofazimina en 1981 por recomendación del grupo de expertos de la OMS conformando así el esquema hasta hoy vigente; la terapia es de distribución gratuita por los entes territoriales en salud, viene en un blíster para 28 días de tratamiento identificado por colores, verde y azul esquema paucibacilar en adultos y niños, rojo y café para pacientes multibacilares, adultos y niños respectivamente. (3,10)

Este esquema es altamente efectivo por el uso de agentes con distintos mecanismos de acción, (14) constituye el gold standard de tratamiento (37) y continua vigente a las mismas dosis pero con un esquema acortado de 12 meses, el cual tiene una recomendación fuerte, (34) Ver tabla 7.

Para asegurar la adherencia, el grupo de expertos de la OMS ha recomendado el esquema ROM para pacientes con lesión única así: Rifampicina 600 mg, ofloxacina 400 mg y minociclina 100 mg. (5,6)

A pesar de lo anteriormente dicho, diferentes autores sugieren la necesidad de buscar agentes alternativos y seguros para el tratamiento de esta infección debido a que el actual es un esquema largo, 2 de sus componentes (clofazimina y dapsona) tienen escasa acción bactericida y no puede supervisarse. (5,6,14,32,38)

Tratamiento de la enfermedad de Hansen, recomendación OMS		
<u>Tipo</u>	<u>Paucibacilar</u>	<u>Multibacilar</u>
<i>Dosis mensual</i>	Rifampicina 600 mg	Rifampicina 600 mg + Clofazimina 300 mg
<i>Dosis Diaria</i>	Dapsona 100 mg	Dapsona 100 mg día, clofazimina 50 mg día
<i>Ciclos</i>	6	12
<i>Tiempo máximo para completar el tratamiento</i>	9 meses	18 meses

Tabla 7. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Hansen. (3,6,12,14,15,25)

Medicamentos usados en el tratamiento

Dapsona

Es una sulfona sintética que inhibe la síntesis de folato bacteriano al bloquear la enzima dihidropteroato sintetasa la cual es codificada por el gen folP1. Bacteriostática con escasa acción bactericida. (18) La resistencia se da por una mutación en el codón 55 del gen folP1, específicamente por un cambio de leucina por Prolina y tiene una frecuencia 1:250-1000. (14)

Rifampicina

Es la piedra angular de ambos esquemas terapéuticos por su acción bactericida; es activa aún en casos de resistencia a la dapsona. (14,15,25) En pacientes multibacilares después de una dosis única, se inactivan hasta el 99% de los bacilos cortando así el ciclo de transmisión. Su blanco terapéutico es la subunidad B de la RNA polimerasa codificada por el gen rpoB. (18) La resistencia es secundaria a la mutación en el codón 531 por cambio de TCG a TTC. (14)

Clofazimina

Su mecanismo de acción es desconocido, se cree se une al DNA bacteriano en las secuencias de bases de Guanina + citosina e inhibe su crecimiento, ejerciendo una acción bactericida lenta y un importante efecto antiinflamatorio. (18,25) La explicación para que no haya resistencia es los múltiples mecanismos de acción que se cree tiene, su lenta excreción (6-12 meses) y a que es activa contra bacilos resistentes a dapsona. (14,15)

Ofloxacina

Impide la replicación del DNA al unirse a la Subunidad A de la DNA girasa ocasionando un efecto bactericida, destruyendo el 99% de los bacilos a los 22 días de tratamiento, (5,18,25) incluso se ha descrito una disminución de 1000 UFC de bacilos viables en 3 horas. (14) Se prefiere su uso por la menor dosis requerida comparada con las otras quinolonas. (5)

Minociclina

Inhibe la síntesis de proteínas por unión a la subunidad ribosomal 30S, bloqueando la unión de RNA de transferencia al RNA mensajero del complejo ribosómico. (5,12,18) Es altamente lipofílica lo que le confiere una ventaja, su acción es bactericida y ocasiona la muerte bacilar completa en 4 semanas. (14,25) Es la única tetraciclina con acción antileprosa, aunque con menor potencial que la rifampicina. (5,12,18)

Clarithromicina

Excelente acción bactericida intracelular, mata el 99% de los bacilos a los 28 días de tratamiento y el 99.9% a los 56 días. (5,12,25) Debe evitarse la administración concomitante con rifampicina ya que se disminuye su concentración sérica al 80%.

Recaídas

Son consideradas el indicador más importante de la efectividad del tratamiento multidroga y deben indicar al clínico que se encuentra ante un posible caso de resistencia bacteriana. (12,35,39)

La OMS definió como recaída: *“todo paciente que satisfactoriamente completa la poli-quimioterapia y que posteriormente desarrolla nuevos signos y síntomas de la enfermedad (nuevas lesiones, aumento del índice bacilar de 2+ en un único sitio comparado con el previo) durante el periodo de vigilancia (2 años para Paucibacilares y 5 años para Multibacilares) o posteriormente”*. (13,35)

Kaimal en su revisión, establece los siguientes factores de riesgo de recaídas:(35)

1. Bacilos persistentes que sobreviven al tratamiento, presentes en 10% de los MB en nervios dérmicos, músculo liso, linfáticos, iris, médula ósea e hígado
2. Terapia inadecuada (clasificación errada), monoterapia o tratamiento irregular
3. IB inicial alto
4. Múltiples lesiones
5. Más de 5 engrosamientos nerviosos en 3 áreas corporales
6. Lepromina negativa
7. Hombres
8. Edad avanzada

Becx y Bleunmink establecen los criterios para hablar de recaídas: (34,35,39,40)

1. Aparición de nuevas lesiones
2. Nueva actividad en lesiones previas
3. Nueva pérdida nerviosa
4. Actividad lepromatosa ocular
5. Aumento del índice bacilar +2, en uno o más sitios, en 2 sets de baciloscopias diferentes o positividad del IB en paciente negativo
6. Evidencia histológica de recaída en piel o nervio

Sin embargo, reconocen la dificultad de diferenciar clínica o histológicamente la recaída en pacientes paucibacilares de la reacción tipo I o reacción de reversa. Para los autores, el inicio temprano de las manifestaciones clínicas y la respuesta a esteroides sistémicos son sugestivos de reacción tipo I, mientras que los síntomas

que inician un año después de terminar la terapia son más sugestivos de recaída. También reconocen que la presencia de un granuloma con o sin bacilos en biopsia de piel o nervio no es conclusiva de infección en este grupo de pacientes ya que los mismos desaparecen lentamente, estando presentes hasta en el 10% de los casos a los 48 meses después de completar el tratamiento. (39)

Beorrigter define solamente dos criterios, clínico e histológico, para hablar de recaídas en lepra paucibacilar, el clínico requiere la aparición de una nueva lesión o aumento en tamaño de lesiones preexistentes y el histológico en el que se recoja evidencia en la patología de lepra en esa lesión. (35,41)

Pandian utiliza criterios similares: la extensión de la lesión, infiltración, eritema, aparición de nuevas lesiones, dolor y sensibilidad del nervio, nueva parálisis muscular y positividad bacteriológica. (35)

Las guías colombianas de atención al paciente con enfermedad de Hansen, recogen la información de los autores arriba mencionados y establecen el diagnóstico de recaída con criterios clínicos, bacteriológicos, terapéuticos e histológicos como se muestra en la tabla 8:

Diagnóstico de recaída	
Criterio	Descripción
<i>Clínico</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Aumento en tamaño y extensión de lesiones existentes</i> 2. <i>Aparición de nuevas lesiones</i> 3. <i>Infiltración y eritema en lesiones que han resuelto</i> 4. <i>Engrosamiento o dolor de nervio</i>
<i>Bacteriológico</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Índice bacilar persistentemente alto</i> 2. <i>Aumento del índice bacilar +2 en un sitio comparado con el previo</i> 3. <i>Positivización del índice bacilar en un paciente negativo en 2 muestras).</i>
<i>Terapéutico</i>	<i>Útil si se sospecha reacción reversa. Ausencia de mejoría (no mejoría de síntomas, persistencia o aumento de las lesiones) con tratamiento antirreaccional por 2 meses con prednisona a 1 mg/kg/d</i>
<i>Histológico</i>	<i>Reaparición de granuloma en un paciente Paucibacilar, Aumento de infiltración de macrófagos con bacilos sólidos y aumento del Índice bacilar en multibacilar</i>

Tabla 8. Criterios diagnósticos de recaída, Guía colombiana para la atención del paciente con enfermedad de Hansen. (23)



A pesar de los criterios arriba mencionados, en ocasiones diferenciar una recaída y una reacción leprótica puede ser difícil, Kaimal (35) en su revisión de este tema ilustra las diferencias como se muestran a continuación:

Diferencias entre Reacción tipo 1 y recaída		
<u>Característica</u>	<u>Reacción tipo 1</u>	<u>Recaída</u>
<i>Curso</i>	Dentro de los 6 meses de tratamiento, en recurrentes hasta 2 años	1 año o más después de completar el tratamiento
<i>Tipo de enfermedad</i>	BT, BB, BL	Todos los tipos
<i>Lesiones en piel</i>	Aumento de eritema, edema, dolor con la presión, induración, edema de manos y pies	Aumento en extensión y número de lesiones, indoloras, de consistencia cobriza, raro edema
<i>Ulceración</i>	En reacciones severas	No
<i>Nuevas lesiones</i>	Pocas, misma morfología	Muchas
<i>Nervios</i>	Neuritis, dolor intenso, absceso de nervio, parálisis súbita, pérdida sensitiva	Nuevos nervios afectados, no dolor espontáneo, dolor con la presión, déficit nervioso lento
<i>Baciloscopia</i>	Disminución de IB, bacilos granulares	Positiva en algunos pacientes
<i>Lepromina</i>	Positiva	Corresponde al tipo de lepra en recaída
<i>Respuesta a esteroides</i>	Desaparición de lesiones en 2-4 semanas	No respuesta o respuesta parcial

Tabla 9. Diferencias entre reacción tipo 1 y recaída.

Diferencias entre Reacción tipo 2 y recaída		
<u>Característica</u>	<u>Eritema Nodoso leproso</u>	<u>Recaídas</u>
<i>Historia de terapia</i>	Episodios durante la terapia en LL, BL	Después de completar la terapia, durante la vigilancia, BB, BL, LL, BT
<i>Inicio</i>	Súbito	Insidioso
<i>Síntomas constitucionales</i>	Presentes	Ausentes
<i>Signos físicos</i>	Nódulos dolorosos, calientes, eritematosos que blanquean con la presión, localizados superficialmente	No doloroso, ni calientes, de color rosado, no blanquean con la presión, comprometen todo el espesor de la piel



<i>Baciloscopia</i>	BAAR fragmentados, polimorfos	IB +2, BAAR sólidos, globias
<i>Curso</i>	Cambian de rojo a azulado, oscuro, evanescente, 48-72 horas	Rosados a eucrómicas, cambio en la consistencia, meses

Tabla 10. Diferencias entre reacción tipo 2 y recaída.

El estudio más largo de seguimiento que fue llevado a 6 años en el programa nacional Chino con 42,276 pacientes, reveló una tasa de recaída global de 0.73 / 1000 personas año, mayor para paucibacilares 1.04/1000 persona año comparado con los multibacilares de 0.61 / 1000 personas año. (3) En el sur de la India se han reportado casos de recaídas de 20 / 1000 personas año en pacientes con Lepra multibacilar con una terapia de 2 años la cual se redujo a 10 / 1000 personas año si el tratamiento se administró hasta tener frotis negativos.

En el año 2012 se reportó un estudio retrospectivo en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta realizado entre 1994 y 2004, con 299 casos de pacientes con enfermedad de Hansen, en la cual 249 recibieron tratamiento con poliquimioterapia y 53 monoterapia con Dapsona. La tasa global de recaídas encontrada fue de 6.7 / 100 pacientes año, lo cual llama la atención ya que es mayor a la reportada en la literatura, y se relaciona directamente con el índice bacilar inicial; si este es mayor de 2, la tasa aumenta a 9.8/100 personas año, mientras que si es menor de 2, la misma disminuye a 5.6/100 personas año. (17)

En el estudio se encontró una probabilidad de recaída de 31.6 % en los 5 años post tratamiento. De 165 pacientes que recibieron tratamiento regular de al menos 24 dosis 33 recayeron (20%) y los factores relacionados con las recaídas fueron:

1. Índice Bacilar mayor de 2 (38 % de los pacientes)
2. Tratamiento antireaccional
3. Lepra lepromatosa

Como hallazgos adicionales Guerrero y Muvdi encontraron que las recaídas no se relacionan con la duración de tratamiento, ya que estas se presentaron aún con períodos de tratamiento mayores a 2 años; así mismo llama la atención la alta tasa de reacciones lepróticas encontradas en esa cohorte, presentándose estas en 70%, siendo el eritema nodoso leproso el más frecuente encontrado en 73 % de los casos. La baja adherencia al tratamiento de nuestra población es otro factor importante en el desenlace, pues solo el 68% de los pacientes completó la terapia, 24% la discontinuó y en el 7% el tratamiento fue irregular. (17)

Resistencia

Se basa en criterios clínicos y paraclínicos. Los criterios clínicos son suficientes para iniciar el estudio del paciente, mientras que los paraclínicos son confirmatorios. La resistencia del bacilo de Hansen no es novedad. Los primeros casos sospechosos se describieron hace más de 50 años, en 1953. En 1964 Pettit y Rees confirmaron la resistencia a dapsona por el método de almohadilla plantar del ratón y 12 años después en 1976 el primero de resistencia a rifampicina por Jacobson y Hastings. (18,38,42)

En 1962 Shepard describió el método de susceptibilidad en la almohadilla plantar del ratón y se convertiría por mucho tiempo en el gold standard para el diagnóstico de resistencia. Su método incluye la recuperación de bacilos viables y la posterior inoculación en la almohadilla plantar del ratón, de 5×10^3 bacilos, en 20-40 ratones. Una vez inoculados alcanzan una concentración de 10 a la 6 bacilos en 30 semanas; posteriormente se dividen en grupos de tratamiento y control y se procede a tratar a los ratones con el medicamento por vía oral para luego sacrificarlos y comparar el número de bacilos en los tratados y los no tratados. (12,18) En la práctica, el método es demorado (12 meses en promedio), de alto costo, técnicamente demandante y a pesar de su buena realización puede terminar en un resultado no satisfactorio. (9,42)

La imposibilidad de cultivar al bacilo de Hansen in vitro ha estimulado el desarrollo de técnicas moleculares como el secuenciamiento y la PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) que amplifica el DNA de la micobacteria, permitiendo una mejora en el diagnóstico no solo de la infección sino de la susceptibilidad, al evaluar los genes de resistencia que permiten confirmar mutaciones en las DRD Regiones determinantes de drogas que se asocian con resistencia a dapsona, rifampicina y ofloxacina, (3,5,18) como se muestra en la tabla 6.

Regiones modificadoras de drogas asociadas con resistencia a tratamiento		
<u>Medicamento</u>	<u>Gen</u>	<u>Enzima que codifica</u>
<i>Rifampicina</i>	rpoB	RNA polimerasa subunidad B
<i>Dapsona</i>	folP1	Dihidropteroato sintasa
<i>Quinolonas</i>	gyrA	DNA girasa

Tabla 6. Medicamentos con sus respectivos genes de resistencia. (10,12–14,18,25,28,42)

La especificidad de la prueba se ha establecido en 100 % mientras que la sensibilidad oscila entre 34 – 80 % para la forma paucibacilar y 90 % para multibacilar, (3) encontrando una alta concordancia con el estudio en la almohadilla plantar del ratón, (5,13,42) e incluso considerada superior. (9)

El material genético puede obtenerse de diferentes fuentes: biopsia de parafina o piel, frotis nasal, de piel, sangre, nervios y lesiones oculares. (3) Sin embargo, pese a que la identificación se puede llevar a cabo con diferentes especímenes, no se debe intuir que cualquier muestra o tejido es adecuado para la detección de *M leprae* por PCR. (3)

Otro método auxiliar en el diagnóstico de resistencia son los test de viabilidad bacilar entre los que figuran el índice morfológico, la tinción fluorescente con bromuro de etidio diacetato, el análisis láser micropobo en masa (LAMMA), la medición de adenosín trifosfato y los ensayos basados en macrófagos. Su importancia aunque no aceptados por todos los autores, radica en que ayudan en la diferenciación de bacilos vivos o viables de los muertos o no viables, ya que un paciente tratado, puede permanecer con bacilos en piel o nervio hasta por 48 meses y haber presentado remisión de la enfermedad hasta en el 10% de los casos. (39)

Aunque el tratamiento de la enfermedad de Hansen es altamente efectivo si se siguen las pautas de administración y adherencia, la resistencia genera preocupación dado que es la estrategia de control de la enfermedad. (13,15)

En nuestro tiempo, si bien la resistencia no es un problema agudo, debe considerarse en emergencia, (10,13,42) lo que exige un plan alternativo para hacerle frente; (5) más aun cuando existe un reporte de multiresistencia a los agentes de poliquimioterapia en Estados Unidos, un país de baja prevalencia de la enfermedad. (43)

La resistencia a rifampicina es la que genera mayor preocupación, ya que es el único medicamento bactericida del esquema de tratamiento vigente. (12,13) Un factor clave en la generación de dicha resistencia es la monoterapia con rifampicina, que aunque nunca se hace en el ámbito clínico de forma intencional, los pacientes PB con resistencia a dapsona y que reciban poliquimioterapia estándar serían un claro ejemplo de ella. (42)

Con esto en mente la OMS creó en 2008, un grupo de países encargados de llevar a cabo un programa de vigilancia centinela entre los que se encuentra nuestro país al igual que Brasil, China, India, Myanmar, Pakistán, Filipinas, Vietnam y Yemen; los cuales tienen como objetivo detectar la resistencia secundaria a Rifampicina en un paciente que ha completado el tratamiento. (13,15,18,19,28,44) Los laboratorios de origen se encargan de recoger los pacientes con sospecha de resistencia y enviar sin costo a laboratorios de referencia las muestras biológicas para confirmar dicha resistencia, estos laboratorios se encuentran en Japón, Corea, Suiza, Brasil, Estados Unidos, Francia e India. (44)

Para hablar de resistencia se deben establecer las diferencias entre resistencia primaria y secundaria. La *Resistencia primaria* es la adquisición de la infección



primaria con un bacilo resistente, mientras que la *resistencia secundaria* es la generación de resistencia como resultado de mutaciones en bacilos que sobreviven a un tratamiento inadecuado (falta de adherencia, (42) monoterapia, tratamiento incompleto) y la *multiresistencia* se define como la resistencia a rifampicina y a otro medicamento del esquema. (12,35)

Fisiopatológicamente se atribuye la resistencia a mutaciones cromosómicas en genes que codifican los blancos terapéuticos o mutaciones espontáneas como resultado de errores en la replicación del DNA. (12)

La tabla 11 es una herramienta que unifica los diferentes criterios para confirmar la resistencia del bacilo de Hansen siendo la clínica el más importante ya que permite iniciar el estudio del paciente, mientras que los criterios paraclínicos son confirmatorios, sin que para su diagnóstico deban cumplirse necesariamente todos.

Criterios para confirmación de resistencia a poliquimioterapia	
<u>Criterio</u>	<u>Explicación</u>
<i>Clínico</i>	Respuesta inadecuada al tratamiento o nuevas lesiones en pacientes que culminaron el esquema <ol style="list-style-type: none">1. Persistencia o aumento de las lesiones2. Recaída clínica3. Reacciones lepróticas recurrentes o de difícil control
<i>Bacteriológico</i>	<ol style="list-style-type: none">1. Bacilos viables2. Baciloscopia persistentemente positiva3. Índice bacilar persistentemente alto, que no disminuya o que aumente +24. Cultivo en almohadilla plantar del ratón positivo5. Frotis negativo que se positiviza
<i>Test de viabilidad</i>	<ol style="list-style-type: none">1. Índice morfológico2. Tinción fluorescente con bromuro de etidio diacetato3. Análisis laser microprobo en masa (LAMMA)4. Medición de adenosín trifosfato5. Ensayos basado en macrófagos
<i>Molecular</i>	Amplificación de genes por PCR y pruebas que usan DNA y RNA para confirmación de resistencia

Tabla 11. Criterios para confirmación de resistencia. (23,35)

Una vez se confirme la recaída y se tenga el preliminar de resistencia, se debe iniciar el tratamiento sugerido por el VIII comité de expertos en enfermedad de Hansen de la OMS en 2012 mientras se obtiene el resultado confirmatorio como se describe a continuación: (28)



- Si es sensible a rifampicina y resistente a dapsona continuar poliquimioterapia estándar.
- Si es resistente a rifampicina iniciar: (13–15,19,23,28)
 - 50 mg clofazimina más 2 de: 400 mg ofloxacina, 100 mg minociclina o claritromicina 500 mg día x 6 meses seguidos de
 - 50 mg clofazimina, 100 mg de minociclina o 400 mg ofloxacina día x 18 mes
- En 2009 la OMS emitió un reporte del programa global de resistencia, en la estrategia para el control de la Lepra sugiriendo este esquema alternativo:(15,45)
 - Clofazimina 50 mg, Moxifloxacina 400 mg, claritromicina 500 mg y minociclina 100 mg día supervisado diario x 6 meses seguido de
 - Moxifloxacina 400 mg, claritromicina 1000 mg, minociclina 200 mg una vez al mes supervisado x 18 meses

En el año 2010 se reportaron 109 casos de recaídas de los cuales 88 fueron examinados para resistencia, confirmando 9 casos de resistencia a dapsona, 1 a rifampicina y ninguno a ofloxacina. En nuestro país se confirmó un caso de resistencia a rifampicina de 2 casos evaluados. (44)

El reporte de vigilancia en 2011 recogió 648 muestras de las cuales 516 correspondían a Brasil, en este año se encontraron 16 casos de resistencia a dapsona, 16 a rifampicina y 8 a ofloxacina, generando preocupación por un foco de resistencia a rifampicina en dicho país. (28)

Dogra y cols, llevaron a cabo un estudio retrospectivo en 730 pacientes MB tratados con poliquimioterapia OMS en el norte de la India, con un tiempo de seguimiento de hasta 10 años, encontrando una tasa de recaída de 1.7%, con resolución clínica en el 96% de los casos y con adecuada tolerancia, lo que demuestra la eficacia del tratamiento. (34)

Gupta y cols, llevaron a cabo un interesante estudio de resistencia a rifampicina y dapsona comparando la era pre y post poliquimioterapia, usando la almohadilla plantar del ratón. Encontraron 84 pacientes recogidos entre 1985-1990 con monoterapia con dapsona en la que encontraron un 27% de resistencia global a este medicamento. Por otra parte, recolectaron 777 pacientes de 1990-2002 de la era post poliquimioterapia, encontrando una tasa más baja de resistencia a dapsona 5.2% comparado con 9.1% de resistencia a rifampicina, lo que debe encender las alarmas de la resistencia del bacilo de Hansen. (38)

Rocha y cols, realizaron un estudio prospectivo en 145 pacientes con recaída confirmada por clínica, baciloscopia o patología, a las cuales les aplicaron PCR encontrando 4.3% (4/92 casos) de resistencia de forma global confirmada en el laboratorio japonés de Matsuka, y distribuidos así: 1 para rifampicina, 2 a dapsona



y 1 multidrogoresistente (rifampicina, dapsona y ofloxacina) lo que genera preocupación ante la posibilidad de que no se controle adecuadamente la enfermedad. (20)

Singh y cols aplicaron un test de susceptibilidad molecular en 233 cepas sur americanas en Venezuela, Bolivia, Brasil y Uruguay, encontrando solo 3 casos de resistencia, 2 a dapsona y 1 a rifampicina lo que demuestra la efectividad del primer tratamiento, sin embargo estas muestras no provienen de pacientes con recaída clínica o sospecha de resistencia lo que le quita validez; los autores concluyen que estas tasas de resistencia aunque bajas no deben ignorarse por el riesgo de transmisión de cepas resistentes. (46)

Matsuoka y cols, evaluaron 38 pacientes para resistencia en México, encontrando ausencia de genes de resistencia a la dapsona en 72 muestras de 38 pacientes, 2 casos (5.3%) a rifampicina y 1 caso (2.8%) a las quinolonas. Un hallazgo de dicho estudio que llama poderosamente la atención, es la presencia de resistencia en un lóbulo auricular únicamente, lo que llevo a los autores a sugerir que la resistencia inicia en bacilos confinados a ciertas zonas y posteriormente se disemina, por lo cual sugieren la toma de múltiples muestras; (21) lo que haría pensar un subdiagnóstico y a llevar a interrogantes, como por ejemplo donde inicia la misma.

Matsuoka y cols evaluaron la frecuencia de las mutaciones de resistencia en *M leprae* aislados de pacientes tratados y con recaída en Myanmar, Indonesia y Filipinas encontrando en Indonesia una tasa de resistencia a dapsona de 1% en casos nuevos y 10% de pacientes con recaídas. En Myanmar 7% de nuevos casos y 8% recaídas mientras que en Filipinas 3% en nuevos casos y 26% recaídas. La tasa de resistencia a rifampicina fue: Indonesia 3% nuevos casos y 20% recaídas; Myanmar 2% nuevos casos 8% recaídas; Filipinas 0 nuevos casos y recaídas mientras que no encontraron resistencia a quinolonas. (47)

El informe global de la OMS en vigilancia centinela para resistencia en Lepra, reportó entre el año 2010-2011 69 recaídas y en nuestro país la Dra Nora Cardona Castro, reporta un tercio de los casos con 20-25 recaídas. (19)

Cambau et al, comparó el estudio molecular vs la almohadilla plantar del ratón y encontró concordancia en pacientes multibacilares en recaída o de Novo en 46 aislamientos de Rifampicina y 5 de ofloxacina, y sugiere como indicaciones del test de susceptibilidad los pacientes en recaída o que no respondan al tratamiento. (9)

Colombia no ha sido la excepción en casos de resistencia a poliquimioterapia. Día tras día vemos en nuestra práctica diaria, pacientes que no responden al tratamiento, con lesiones persistentes, altos índices bacilares que no descienden y en recaídas tratados por tiempo indefinido o incluso de por vida con el esquema multidroga de la OMS, existiendo un desconocimiento completo de este tema.



En el año 2014, Guerrero y cols, reportaron un estudio retrospectivo que incluyó 941 muestras, 560 pacientes previamente tratados y 381 nuevos entre los años 1985-2004 realizado con las biopsias de pacientes multibacilares, a las cuales se les realizó PCR por hibridación reversa en búsqueda de resistencia, encontrando el 4.14% de resistencia a una o más drogas discriminadas así: 0,4% a Dapsona, 3.19% a rifampicina y 1.1% a ofloxacina. De la misma manera, llama la atención que en los pacientes nuevos se encontró un 5.7% de genotipo resistente mientras que en los tratados este índice es más bajo con 3%. (22) Esto confirma que en nuestro país, la resistencia a la poliquimioterapia si bien es baja, es una realidad, de ahí que deba buscarse con urgencia un esquema que nos permita ofrecer una alternativa a estos pacientes.

Complicaciones

Entendiendo la enfermedad de Hansen como una entidad sistémica es más factible que se lleven a cabo estrategias que disminuyan el riesgo de pérdida de la función y deformidad. Estas acciones se logran por el abordaje multidisciplinario que incluye la evaluación de la discapacidad, el cuidado de la piel (humectación, revisión de manos y pies, corte adecuado de uñas, diagnóstico y tratamiento oportuno de las comorbilidades asociadas, el uso de zapatos apropiados), la educación del paciente en reacciones adversas y lepróticas, valoración oportuna y manejo multidisciplinario con terapia física, ocupacional, oftalmología y psicología de forma tal que se pueda disminuir el impacto en la calidad de vida y disminuir la probabilidad de complicaciones, las cuales se describen a continuación. (25)

Complicaciones por sistemas de la enfermedad de Hansen	
<i>Ocular</i>	Úlcera corneal, queratitis, iridociclitis, episcleritis, lagofthalmos, ectropión, xeroftalmia y ceguera.
<i>Nariz y garganta</i>	Perforación septal, nariz en silla de montar, estenosis laríngea
<i>Osteoarticulares</i>	Mono o poliartritis, sacroileítis, osteoartritis, osteítis, osteolisis, erosiones, desviaciones axiales, deformidad, resorción ósea con autoamputaciones y telescopaje
<i>Tejidos blandos</i>	Úlceras crónicas, infección, trauma, discapacidad

Tabla 12. Complicaciones (3,6,25,26)

4. Objetivos

5.1. Objetivo general

- Evaluar la eficiencia por medio de la mejor evidencia disponible del esquema de tratamiento de segunda línea propuesto por el grupo de

trabajo de la OMS para pacientes con enfermedad de Hansen resistentes a poliquimioterapia.

4.2. Objetivos específicos

- Medir la eficiencia del tratamiento alternativo en pacientes con enfermedad de Hansen multibacilar resistentes a rifampicina.
- Determinar las tasas de recaídas reportadas con el esquema de segunda línea, Clofazimina, ofloxacina, minociclina y claritromicina
- Establecer la tasa de negativización del índice bacilar con el tratamiento de segunda línea.
- Revisar las tasas de resistencia reportadas al segundo esquema Clofazimina, ofloxacina, minociclina y claritromicina
- Describir los eventos adversos al esquema de Clofazimina, ofloxacina, minociclina y claritromicina reportados en los estudios revisados.

5. Hipótesis

Problema: tratamiento de pacientes con resistencia.

¿Es el tratamiento de segunda línea propuesto por la OMS efectivo en el control de la enfermedad de Hansen multibacilar resistente a rifampicina medido en razón de la mejoría clínica, tasa de recaídas, resistencia, negativización del índice bacilar y adecuadamente tolerado por los pacientes?

6. Metodología

Se realizará una revisión sistemática de la literatura con la mejor evidencia disponible hasta el momento, de pacientes con enfermedad de Hansen, resistentes a rifampicina demostrados por método de almohadilla plantar del ratón o por métodos moleculares y que evalué el esquema de segunda línea propuesto por el grupo de trabajo de la OMS que incluya clofazimina + 2 de ofloxacina, claritromicina o minociclina por 6 meses con una segunda fase de clofazimina + 1 de ofloxacina o minociclina por 18 meses, midiendo la eficacia y seguridad según los criterios de inclusión y **exclusión** descritos.

6.1 Estudios

- Ensayos clínicos aleatorizados, estudios quasiexperimentales, series de caso y reportes de caso
- Estudios completos disponibles. No se incluirán resúmenes.
- Publicaciones en inglés o español.
- Literatura gris.



- En caso de no tener revisiones sistemáticas se incluirán en orden de prioridad a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas u otros estudios observacionales.

6.2 Búsqueda de evidencia

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Para la búsqueda de ensayos clínicos además de las anteriores fuentes se consultaran las siguientes:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal

Se diseñará una estrategia de búsqueda basada en los términos incluidos en la pregunta PICO sin restricción de idioma.

Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

La estrategia de búsqueda se describirá en el anexo 1

6.3 Tamización y selección de estudios

Luego de eliminar los duplicados en las referencias identificadas, éstas serán tamizadas por dos revisores independientes, seleccionando por título y resumen las referencias de acuerdo a los criterios de elegibilidad. En caso de duda se resolverá por consenso entre los revisores y si no se llega a un acuerdo un tercer revisor decidirá la inclusión de cada artículo.

Los resultados de la búsqueda se resumirán en un diagrama de flujo PRISMA.

6.4 Evaluación de la calidad de los estudios

Primero, un autor de forma independiente medirá el riesgo de sesgo para cada estudio incluido siguiendo los criterios del “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”.

Posteriormente, los desacuerdos se resolverán por discusión donde evaluamos el riesgo de sesgo según el tipo de estudio incluido y se recolectara la Información en el software RevMan 5.

En tercer lugar y en solo en el caso de que se trate de un ensayo clínico se evaluarán los siguientes dominios:

- Generación de la secuencia aleatoria
- Ocultamiento de la intervención /exposición
- Cegamiento de la intervención /exposición
- cegamiento de los desenlaces
- Datos incompletos
- Sesgo de reporte selectivo
- Otros

Si se trata de otro tipo de estudio utilizaremos los criterios de la lista de chequeo STROBE para analizar sesgos potenciales en el diseño y presentación de los resultados.

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: AMSTAR.
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red: herramienta ISPOR.
- Ensayos clínicos: herramienta riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.
- Estudios de cohortes: herramienta SIGN.

6.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Se diseñará un formato de extracción de datos, y un autor de forma independiente recolectará las siguientes características:

- **Información general:**

- Nombre de la persona que extrae la información
- Citación de la referencia
- Detalles del contacto del autor del estudio
- Tipo de publicación

- **Elegibilidad del estudio:**

- Tipo de estudio
- Participantes



- Criterios de exclusión
- Tipos de intervención
- Tipos de comparadores
- Decisión de exclusión

I. Características de los Estudios Incluidos:

• Métodos:

- País
- Diseño
- Financiación
- Duración del estudio
- Duración de la participación
- Aprobación ética

• Participantes:

- Descripción de la población
- Escenario
- Criterios de inclusión
- Criterios de exclusión
- Métodos para reclutar participantes
- Total de personas incluidas
- Perdidas en el seguimiento
- Edad
- Sexo
- Raza/Etnia
- Método diagnóstico

• Desenlaces:

- Nombre del desenlace
- Tiempos en el que se miden los desenlaces
- Tiempos que se reportan
- Persona que mide el desenlace
- Como se evaluaron los desenlaces
- Imputación de datos perdidos

• Análisis de los datos:

- Comparador
- Desenlace
- Tiempo



- Resultado (número de eventos en cada grupo)
- Cualquier otro resultado reportado
- Número de participantes perdidos
- Unidad de análisis
- Métodos estadísticos

6.6. Análisis estadístico

Se intentará combinar los estudios mediante una meta-análisis si esto es posible, de otra forma se realizara una síntesis narrativa. Si el meta-análisis es posible, para datos dicotómicos se presentarán los datos en forma de riesgo relativo con intervalos de confianza del 95%.

Para datos continuos, se utilizará la diferencia de promedio si los desenlaces son medidos de la misma forma en los estudios. Utilizaremos diferencia de promedios estandarizada para combinar los ensayos con medidas del mismo desenlace con métodos diferentes.

Cuando se sospeche un sesgo de reporte, se intentará contactar a los autores originales de cada estudio para evaluar los datos perdidos. Cuando esto no es posible, consideramos un alto riesgo de sesgo para este ítem. Adicionalmente, evaluaremos el riesgo de reporte mediante un Funnel Plot.

6.7 Criterios de elegibilidad

6.3 Meta-análisis

6.4 Revisiones sistemáticas

6.5 Ensayos clínicos aleatorizados

6.6 Estudios observacionales

6.7 Revisiones narrativas

6.8 Criterios de inclusión

6.8.1 Pacientes con Lepra

6.8.2 Resistencia a rifampicina demostrada en almohadilla plantar del ratón o por técnicas moleculares (PCR, Hibridación in situ, SNPS entre otros)

6.8.3 Tratamiento de segunda línea, clofacimina combinado con ofloxacina, minociclina o claritromicina.

6.9 Criterios de exclusión

6.9.1 Criterios de exclusión

6.9.2 Resistencia a dapsona

6.9.3 Resistencia a ofloxacina

6.9.4 Tratamiento alternativo que no sea el tratamiento en mención

6.10 Población

Pacientes con lepra con resistencia demostrada a rifampicina por método in vivo en almohadilla plantar del ratón – técnicas moleculares

6.11 Subgrupo



- 6.12 Intervención:** Tratamiento con clofacimina + 2 de ofloxacina, claritromicina o minociclina por 6 meses con una segunda fase de clofacimina + 1 de ofloxacina o minociclina por 18 meses
- 6.13 Comparadores:** Esquema convencional OMS
- 6.14 Variables del estudio y definición de variables**
- 6.15 Desenlaces**
- a. Tasas de recaída
 - b. Tasas de resistencia reportada
 - c. Tasa de mejoría clínica evaluada como resolución clínica de las lesiones.
 - d. Negativización del índice bacilar
 - e. Reacciones lepróticas
 - f. Eventos adversos
 - g. Tiempo 10 meses
- 7. Resultados esperados**

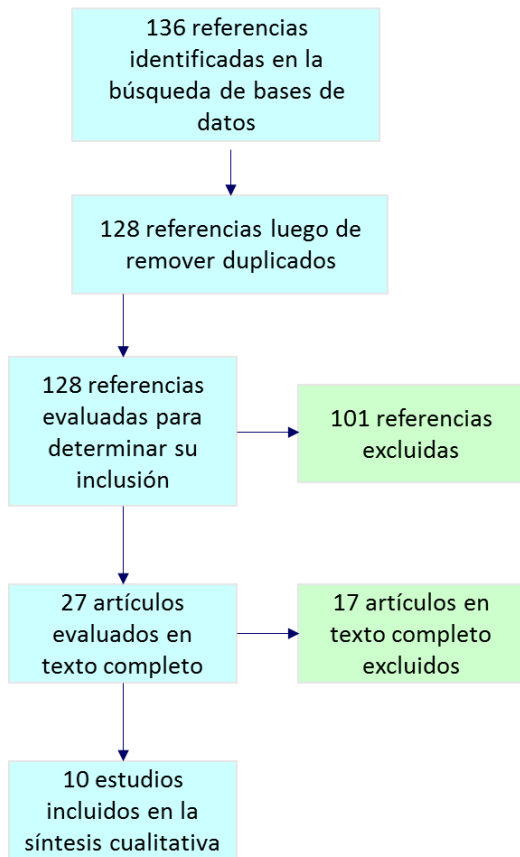
Con el desarrollo de este trabajo se espera dotar al clínico que atiende pacientes enfermos de Hansen con las herramientas necesarias que le permitan estudiar con técnicas bacteriológicas, histopatológicas y moleculares (en nuestro medio PCR) la probabilidad de resistencia a la rifampicina, al paciente que no tenga respuesta clínica adecuada con la poliquimioterapia, presente recaídas en el seguimiento o que tenga aumento del índice bacilar y si la hay, iniciar el esquema de segunda línea estudiado y no prolongar indefinidamente la poliquimioterapia.

8. Resultados

Resultado de la búsqueda:

En total se encontraron 136 referencias a través de la búsqueda de la literatura, al revisar los resúmenes de estos artículos se decide incluir inicialmente 27 artículos, sin embargo al revisarlo en texto completo se incluyen 10 referencias en la síntesis cualitativa de la evidencia (Ver figura 44)

Figura 44. Diagrama de flujo prisma de los estudios incluidos



Estudios incluidos:

La necesidad de buscar un tratamiento alternativo a la poliquimioterapia bien sea por resistencia, intolerancia o recaída ha estado presente siempre en el escenario del tratamiento de la enfermedad de Hansen. Ya en 1992, durante el consenso de desarrollo de quimioterapia en lepra, April y colaboradores concluyeron que a la fecha los datos eran insuficientes para justificar el cambio de un fármaco en particular o agregar un nuevo esquema, y concluyen que el esquema ideal debe ser corto, administrado por vía oral, con tolerancia por el paciente, eficaz en el control de la enfermedad y la prevención de discapacidad. (48)

En el estudio de Baohong 1996, se comparó en ratones la actividad bactericida de 12 regímenes con diversas combinaciones de algunos fármacos (claritromicina [CLARI], minociclina [MINO] y ofloxacina [OFLO]) y los fármacos antileproso estándar de esa fecha, especialmente rifampicina (RMP), en ratones desnudos con infección por *Mycobacterium leprae*. La duración más larga del tratamiento fue de 24 semanas para la terapia intermitente (una vez cada 4 semanas) y de 8 semanas para la terapia diaria. Se controlaron los efectos bactericidas titulando la proporción de aislamientos viables de *M. leprae* subinoculando los organismos en las almohadillas de los ratones inmunocompetentes y desnudos. Los resultados indican



que el RMP fue más bactericida que cualquier combinación de los distintos fármacos. Una dosis única de CLARI-MINO, con o sin OFLO, mostró una actividad bactericida tan grande como la de 4 semanas de tratamiento diario con dapsona (DDS) más clofazimina (CLO); Los autores concluyen que por lo tanto, el CLARI-MINO intermitente, con o sin OFLO, puede reemplazar DDS y CLO. Por último, 12 semanas de tratamiento diario con DDS-CLO fue más bactericida de lo que se esperaba, lo que sugiere que puede no ser necesario administrar el régimen estándar para la lepra multibacilar esto con el fin de minimizar el riesgo de desarrollar resistencia a RMP(49).

En 1994 Gelber en su revisión de la quimioterapia de lepra lepromatosa, resalta el poder bactericida superior de Minociclina, claritromicina y las fluoroquinolonas comparado con dapsona y clofazimina del esquema convencional, con evidencia derivada de estudios de sensibilidad en la almohadilla plantar del ratón. (50)

Otro estudio de Baohong y col en 1996 que tenía como objetivo determinar la actividad bactericida de una dosis única de Claritromicina y minociclina con o sin ofloxacina, en 50 pacientes distribuidos en 5 brazos de tratamiento (Poliquimioterapia, Rifampicina dosis única, Dapsona y clofazimina, claritromicina 2000 mg + Minociclina 200 mg con o sin la adición de 800 mg de ofloxacina en dosis única x 1 mes) encontraron que había mejoría clínica por lo menos en el 50% de los pacientes sin que la diferencia fuera significativa entre los grupos. Concluyen que la rifampicina es el agente con mayor acción bactericida, y que la combinación de claritromicina y minociclina con o sin ofloxacina demostró actividad similar a dapsona y clofazimina, siendo este grupo en el que los efectos adversos fueron más frecuentes. (51)

En 1999 Drabik en su revisión de Lepra en la India, insiste en que persiste la necesidad de buscar medicamentos alternativos para infecciones resistentes con capacidad de eliminar bacilos persistentes. El autor, toma la recomendación del grupo de estudio de la OMS ante sospecha de recaída, Resistencia o toxicidad a rifampicina y sugiere el uso de Clofazimina 50 mg acompañado de 2 de los siguientes 3: ofloxacina 400 mg, Minociclina 100 mg o Claritromicina 250 mg al día por 6 meses, seguidos de Clofazimina + Ofloxacina o minociclina en las mismas dosis diarias por 18 meses para un total de 24 meses de tratamiento a administrar en un lapso no mayor a 36 meses con periodos de suspensión menores a 3 semanas. (52)

Grosset en 2001 en su revisión de nuevos medicamentos en lepra, resalta el poder bactericida de las fluoroquinolonas con una erradicación del 99.99% de los bacilos después de 4 semanas de tratamiento, siendo las de mayor actividad ofloxacina y pefloxacina. Por lo que el autor concluye, que la combinación de un ciclo de rifampicina 600 mg, ofloxacina 400 mg y minociclina 100 mg en dosis única destruye más del 99% de los bacilos viables con la ventaja añadida de una potencial eliminación de cepas mutantes resistentes a rifampicina. (53)

En 2002, Bhattacharya y Sehgal, sugieren como alternativa bactericida en caso de resistencia a rifampicina a las fluroquinolonas dada su capacidad de actuar de forma sinérgica al combinarse con otros agentes farmacológicos con actividad probada antileprosa entre las que se encuentran la minociclina, claritromicina y telitromicina. (54)

En 2008, el reporte de la octava reunión del grupo de la OMS para el control de la Lepra afirma que se requieren nuevos regímenes multidrogas para un mejor control de la enfermedad dado que el esquema existente es complicado por usar 2 medicamentos, uno mensual y otro de administración diaria que puede asociarse a baja adherencia, su larga duración y la mayor probabilidad de resistencia ante el uso de un esquema largo, por lo que recomienda un nuevo esquema para enfermedad de Hansen resistente a rifampicina con 2 fases de tratamiento como se muestra a continuación:
-Fase intensiva de 6 meses: Moxifloxacina 400 mg, clofacimina 50 mg, claritromicina 500 mg y minociclina 100 mg día
-Fase de mantenimiento por 18 meses: administración mensual de moxifloxacina 400 mg, claritromicina 1000 mg y minociclina 200 mg . (45)

Ilarramendi y cols en 2013 consideran que la búsqueda de nuevos agentes antileproso debe mantenerse en investigación, y reportan el uso de ofloxacina, claritromicina y minociclina como agentes de segunda línea en casos de eventos adversos o resistencia al esquema de la OMS aunque no definen esquemas o tiempos de tratamiento. Llama la atención que describe como la combinación de mayor acción bactericida el uso de Rifampicina, Moxifloxacina y Minociclina. (55)

Para el año 2008 el estudio de Sehgal, menciona que la terapia multidrogas (MDT) para la lepra ha demostrado ser altamente efectiva, con tasas de descenso que resultan en una prevalencia global de menos de un caso por 10 000 personas a finales del año 2000. (56)

La evaluación del riesgo de sesgo de cada estudio se presenta en la tabla 12:

Tabla 12. Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Estudio	Riesgo de sesgo
April y colaboradores 1992 (48)	Riesgo de sesgo alto
Baohong 1996 (51)	Riesgo de sesgo alto
Gelber 1994 (50)	Riesgo de sesgo intermedio
Drabik 1994 (52)	Riesgo de sesgo intermedio
Grosset 2001 (53)	Riesgo de sesgo alto
Bhattacharya y Sehgal 2002 (54)	Riesgo de sesgo intermedio



OMS 2008 (45)	Riesgo de sesgo intermedio
Ilarramendi y cols 2013 (55)	Riesgo de sesgo intermedio
Sehgal 2008 (56)	Riesgo de sesgo intermedio
Baohong 1996 (49)	Riesgo de sesgo alto

Estudios excluidos:

Al revisar el texto completo de los estudios encontrados en la búsqueda se excluyeron 17 artículos, los cuales se presentan en la tabla 13:

Tabla 13. Listado de estudios excluidos

Estudio	Causa de exclusión
Chemotherapy in leprosy (1994)	Sin texto completo disponible
Chemotherapy in leprosy (1995)	Sin texto completo disponible
Current Aspects of Leprosy Therapy (2004)	Idioma alemán
Leprosy treatment: Up-to-date (2002)	Reporte de prensa
Treatment of relapsed leprosy (1995)	Sin texto completo disponible
ALM (American Leprosy Missions) consensus development conference on the chemotherapy of Hansen's disease (HD) (19929)	Texto completo no disponible
WHO Chemotherapy Study Group 1993 (1995)	Comentarios de expertos
Current Aspects of Leprosy Therapy (2004)	No contempla los regímenes planteados
Leprosy treatment: Up-to-date (2002)	No contempla los regímenes planteados
Newer drugs in leprosy (2001)	No contempla los regímenes planteados
Treatment of relapsed leprosy (1995)	No contempla los regímenes planteados
Prospects for chemotherapy of leprosy (2000)	Texto completo no disponible
Leprosy: A review of laboratory and therapeutic aspects - Part 2 (2014)	Estudio de laboratorio
Multidrug therapy in leprosy (2006)	Texto completo no disponible



Leprosy therapy, past and present: Can we hope to eliminate it? (2010)	Estudio que habla sobre las consecuencias en salud pública, sin embargo no recomienda regímenes
History and current treatment of leprosy (2015)	Estudio de revisión narrativa
Leprosy 1962-1993. 1. Chemotherapy of leprosy - Current status and future prospects (1993)	No se contemplan los regímenes planteados

Discusión:

La enfermedad de Hansen es una enfermedad granulomatosa crónica de etiología infecciosa causada por *Mycobacterium leprae* y lepromatosis, una micobacteria de crecimiento lento con un período de incubación prolongado que afecta principalmente la piel y el sistema nervioso periférico pero que puede generar compromiso de diversos órganos y tejidos. Su presentación clínica depende de la respuesta inmunológica del hospedero por lo que comprende un espectro de enfermedad y esto a su vez retrasa el diagnóstico.

La poliquimioterapia propuesta por la OMS continúa siendo el estándar de oro en el tratamiento farmacológico de la enfermedad. Sin embargo a pesar de ello existe un grupo de pacientes en los cuales a pesar de recibir poliquimioterapia persiste la actividad clínica, hay recaída, presentan baciloscopia positiva o reacciones frecuentes o de difícil control que no explica su situación, lo que obliga a sospechar y confirmar la resistencia bacilar y ofrecer de primera mano un tratamiento integral.

Aunque la calidad de la evidencia encontrada es baja y muy baja, se deja claro que no hay a la fecha ensayos clínicos que prueben los esquemas de segunda línea que aquí se proponen ya que los mismos han surgido como recomendaciones de expertos, por lo que a la fecha, persiste la necesidad de establecer un esquema de segunda línea seguro y efectivo con una acción bactericida igual o superior a la poliquimioterapia y con la capacidad de eliminar bacilos persistentes. (48,52,55)

En este camino se ha demostrado por estudios individuales que 3 grupos farmacológicos poseen acción bactericida igual (49,51) o superior (50) a Dapsona y Clofazimina y que pueden usarse de manera conjunta: las fluoroquinolonas (ofloxacina y moxifloxacina), macrólidos (claritromicina) y tetraciclinas (minociclina) como lo demostró Baohong en 1996. (49,51) De ellos, los que poseen mayor acción bactericida son las fluoroquinolonas, (53,54) de ahí que los expertos de la OMS establecieran el esquema ROM para enfermedad de Hansen paucibacilar con lesión única. (5,6,53)



Basado en estos hallazgos Drabik en 1999 toma la recomendación del grupo de estudio de la OMS ante sospecha de recaída, resistencia o toxicidad a rifampicina y sugiere el uso de Clofazimina 50 mg acompañado de 2 de los siguientes 3: ofloxacina 400 mg, Minociclina 100 mg o Claritromicina 250 mg al día por 6 meses, seguidos de Clofazimina + Ofloxacina o minociclina en las mismas dosis diarias por 18 meses para un total de 24 meses de tratamiento a administrar en un lapso no mayor a 36 meses con periodos de suspensión menores a 3 semanas siendo este el primer esquema de segunda línea propuesto y el que se adoptó en las guías colombianas para la atención de la lepra. (23,52)

Las fluoroquinolonas especialmente la moxifloxacina ha demostrado actividad bactericida equiparable a rifampicina con una acción bactericida capaz de eliminar el 99.9% de los bacilos después de una dosis, por lo que se sitúa como una alternativa viable a rifampicina. (54,55) Esto llevó al grupo de expertos OMS para el control de la enfermedad de Hansen a recomendar el segundo esquema alternativo a poliquimioterapia en casos de resistencia a rifampicina que consta de 2 fases, una primera fase llamada intensiva con administración diaria por 6 meses de moxifloxacina 400 mg, clofazimina 50 mg, claritromicina 500 mg y minociclina 100 mg y un segundo periodo de 18 meses de administración mensual de moxifloxacina 400 mg, claritromicina 1000 mg y minociclina 200 mg por 18 meses. (45)

Las limitaciones de esta revisión radican en que la evidencia encontrada es baja y muy baja; los estudios tienen riesgo de sesgo intermedio y hay revisiones narrativas con riesgo de sesgo alto; por lo que las recomendaciones aquí realizadas deben individualizarse según el paciente y la experiencia clínica del médico tratante.

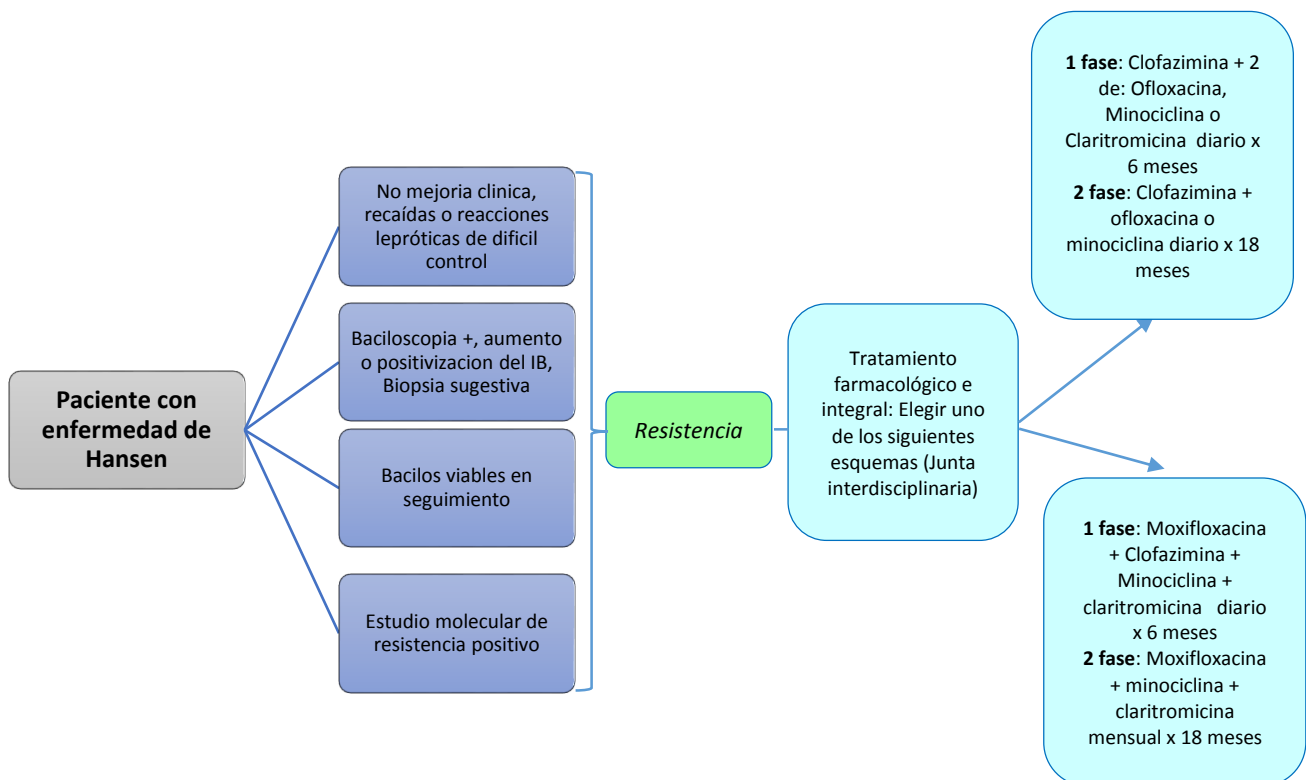
Aunque no es el objeto de esta revisión, ponemos a disposición del personal médico que revise este trabajo, los criterios clínicos y paraclínicos para sospechar y confirmar la resistencia terapéutica, los cuales consideramos de vital importancia en el manejo de estos pacientes haciendo la salvedad que para el diagnóstico se requiere actividad clínica y que los criterios paraclínicos son confirmatorios, aunque no es preciso reunirlos todos. (Ver algoritmo terapéutico)

Criterios para confirmación de resistencia a poliquimioterapia	
Criterio	Explicación
<i>Clínico (siempre debe estar presente)</i>	Respuesta inadecuada al tratamiento o nuevas lesiones en pacientes que culminaron el esquema <ol style="list-style-type: none">1. Persistencia o aumento de las lesiones2. Recaída clínica3. Reacciones lepróticas recurrentes o de difícil control
<i>Bacteriológico</i>	Baciloscopia persistentemente positiva durante el seguimiento <ol style="list-style-type: none">1. Índice bacilar persistentemente alto, que no disminuya o que aumente +2 confirmado en 2 sets de baciloscopia2. Cultivo en almohadilla plantar del ratón positivo

	3. Frotis negativo que se positiviza 4. Biopsia de piel o nervio con bacilos viables o evidencia histológica de enfermedad persistente
<i>Test de viabilidad</i>	1. Índice morfológico 2. Tinción fluorescente con bromuro de etidio diacetato 3. Análisis laser microprobo en masa (LAMMA) 4. Medición de adenosín trifosfato 5. Ensayos basado en macrófagos
<i>Molecular</i>	Amplificación de genes por PCR y pruebas que usan DNA y RNA para confirmación de resistencia

Tabla 11. Criterios para confirmación de resistencia. (23,35)

Algoritmo terapéutico propuesto para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Hansen resistentes a poliquimioterapia.



Conclusiones

La resistencia a la poliquimioterapia es un problema en emergencia dado que la rifampicina es el único agente bactericida del esquema de tratamiento y constituye la única herramienta de control de la enfermedad.

Los criterios clínicos sugieren la posibilidad de resistencia bacilar, y son los paraclínicos (bacteriológicos, histopatológicos y moleculares) los métodos confirmatorios de la misma.

Consideramos, que esta revisión aporta 2 esquemas de tratamiento que pueden usarse en pacientes que no mejoren clínicamente a pesar de completar el esquema de poliquimioterapia OMS, que presenten nuevas lesiones, recaída clínica o que persistan con índice bacilar positivo o un aumento del mismo. De la misma manera, esta evidencia baja o casi insuficiente es la justificación para realizar un ensayo clínico que compare la administración ininterrumpida de la poliquimioterapia OMS vs el esquema de ofloxacina o el de moxifloxacina en el ámbito clínico, lo cual se constituiría en el primer ensayo clínico aleatorizado en esta población.

1. Consideraciones éticas

Este estudio será realizado cumpliendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki (59° Asamblea General de WMA, Seúl, Octubre de 2008), ISO 14155:2011, las Directrices de ICH-GCP, el protocolo de estudio y todos los requerimientos éticos y de protección de la información normativa aplicable, además de las regulaciones locales para Colombia que apliquen a la ejecución de Estudios Clínicos.

Teniendo en cuenta las normas técnicas establecidas en la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud según el artículo 4 esta investigación conlleva el desarrollo de acciones que contribuyen al control de los problemas de salud.

De acuerdo al artículo 11 de la norma en mención, se establece que esta es una **investigación sin riesgo** al tratarse de una revisión documental de la literatura disponible sin realizar ninguna intervención o modificación intencionada en las variables del individuo, por la misma razón no se requiere la elaboración de un consentimiento informado al no llevar implícito el estudio ninguna intervención.



2. Cronograma de actividades

Actividad	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Búsqueda inicial de información	X									
Elaboración de Marco teórico		x								
Elaboración de protocolo de investigación			x							
Sometimiento a comité				x						
Búsqueda sistemática de la literatura				X						
Revisión de resúmenes					x					
Elección de artículos					X					
Extracción de información						x				
Tabulación y análisis estadístico							x			
Resultados								x		
Elaboración del artículo									x	X

3. Presupuesto

Presupuesto General

Personal	20 horas docente, 300 horas estudiante postgrado, 30 horas epidemiólogo
Servicios profesionales	2.000.0000
Papelería	150.000
Equipos	1.500.000

Presupuesto específico

Hora docente	120.000
Hora residente	60.000
Hora epidemiólogo	80.000

4. Referencias

1. Romero-montoya IM, Beltrán-alzate JC, Ortiz-marín DC. LEPROSY IN COLOMBIAN CHILDREN AND. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(3):321–2.
2. Dane. Pobreza Monetaria y Multidimensional en Colombia - 2015. Dirección Nacional de estadística. 2016.
3. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The Continuing Challenges of Leprosy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):338–81.
4. Virmond M, Grzybowski A. Leprosy — An intriguing disease. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;33(1):1–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.10.002>
5. Prasad P KP. CME Article LEPROSY THERAPY , PAST AND PRESENT : CAN WE HOPE TO ELIMINATE IT ? *Indian J Dermatology*. 2010;55(4):316–24.
6. Flageul B. Lèpre. Maladie de Hansen. EMC (Elsevier Masson SAS, París) Dermatologie [Internet]. Elsevier; 2010;98(1):1–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1761-2896\(11\)70985-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1761-2896(11)70985-2)
7. Eichelmann K, González SEG, Ocampo-candiani JCSJ. Lepra: puesta al día . Definición , patogénesis , clasificación , diagnóstico y tratamiento. *Actas dermosifiliográficas* [Internet]. AEDV; 2013;104(7):554–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.03.003>
8. Tejmar-kolar L, Matsuoka M, Cambau E, Jarlier V. Detection of Antibiotic Resistance in Leprosy Using GenoType LepraeDR , a Novel Ready-To-Use Molecular Test. 2012;6(7).
9. Cambau E, Bonnafous P, Perani E, Sougakoff W, Ji B, Jarlier V. Molecular Detection of Rifampin and Ofloxacin Resistance for Patients Who Experience Relapse of Multibacillary Leprosy. *Clin Infect Dis*. 2002;34:39–45.
10. Suzuki K, Akama T, Kawashima A, Yoshihara A, Yotsu RR, Ishii N. Current status of leprosy: Epidemiology , basic science and clinical perspectives. *Japanese Dermatological Assoc*. 2012;39(July 2011):121–9.
11. Eichelmann K, González González SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. AEDV; 2013;104(7):554–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.03.003>



12. Williams DL, Gillis TP. Drug-resistant leprosy : Monitoring and current status. *Lepr Rev.* 2012;83:269–81.
13. Who. Guidelines for Global Surveillance of Drug Resistance in Leprosy. 2009.
14. Kar HK, Gupta R. Treatment of leprosy. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;33(1):55–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.07.007>
15. Rao PN, Jain S. Newer Management Options in Leprosy. *Indian J Dermatology.* 2013;58:6–11.
16. Salud O mundial de la. Lepra, nota descriptiva 101. OMS. 2015;
17. Guerrero-guerrero R, Muvdi-arenas S, Ine C. Relapses in multibacillary leprosy patients : A retrospective cohort of 11 years in Colombia. *Lepr Rev.* 2012;83:247–60.
18. Matsuoka M. Drug Resistance in Leprosy. *Jpn J Infect Dis.* 2010;63:1–7.
19. Global WHO, Programme L, Cotonou M. Sentinel surveillance for drug resistance in leprosy Sentinel surveillance for drug resistance in leprosy. Report of the WHO global Leprosy Programme meeting, Cotonou, Benin, 12-13 November 2012. *World Heal Organ.* 2013;1–23.
20. Rocha S, Diniz M, Salgado C, Aires AP, Nery A, Gallo EN, et al. Drug and Multidrug Resistance among *Mycobacterium leprae* Isolates from Brazilian Relapsed Leprosy Patients. *J Clin Microbiol.* 2012;50(6):1912–7.
21. Matsuoka M, Suzuki Y, Garcia IE, Fafutis-Morris M, Vargas-Gonzalez A, Carrenzo-Martinez C, et al. Possible mode of emergence for drug-resistant leprosy is revealed by an analysis of samples from Mexico. *Jpn J Infect Dis.* 2010;63(6):412–6.
22. Guerrero MI, Colorado CL, Torres JF, León CI. Is drug-resistant *Mycobacterium leprae* a real cause for concern? First approach to molecular monitoring of multibacillary Colombian patients with and without previous leprosy treatment. *Biomédica.* 2014;34(1):137–48.
23. Faizal M, Betancourt JM RG. Guía de atención de la lepra. Guía de atención de la lepra. 2006.
24. Talhari C, Talhari S. Clinical aspects of leprosy. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;33(1):26–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.07.002>
25. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet.* 2004;363:1209–20.

26. Faizal M. La lepra. 1st ed. Universidad Nacional de Colombia; 2008. 1-233 p.
27. Virmond M, Grzybowski A, Virmond L. Leprosy : A glossary. Clin Dermatol [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;33(1):8–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.07.006>
28. Saunderson PR. Drug-resistant M leprae. Clin Dermatol [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;34(1):79–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X15001984>
29. Vargas D FS. Informe del evento Lepra, hasta el periodo epidemiologico XIII. Sivigila. Instituto nacional de salud. Periodo epidemiologico XIII. 2015.
30. Scollard DM, Truman RW, Ebenezer GJ. Mechanisms of nerve injury in leprosy ☆. Clin Dermatol [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;33(1):46–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.07.008>
31. Grzybowski A. Lepra : Various etiologies from miasma to bacteriology and genetics. Clin Dermatol. 2015;33:3–7.
32. Eichelmann K, González SEG. Leprosy . An Update : Definition , Pathogenesis , Classification , Diagnosis , and Treatment &. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed [Internet]. AEDV; 2013;104(7):554–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2012.03.028>
33. Rodríguez-Toro, Gerzaín, Pinto R. La lepra, imágenes y conceptos. 1st ed. Universidad de Antioquia U de la S, editor. Medellín, Chía; 2007. 177 p.
34. Dogra S, Kumaran MS, Narang T, Radotra BD, Kumar B. Clinical characteristics and outcome in multibacillary (MB) leprosy patients treated with 12 months WHO MDT-MBR : a retrospective analysis of 730 patients from a leprosy clinic at a tertiary care hospital of Northern India. Lepr Rev. 2013;84:65–75.
35. Kaimal S, Thappa DM. Relapse in leprosy. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009;75(2):126–35.
36. Rodríguez-Toro G. La biopsia de piel en Lepra. Biomédica [Internet]. 1989;9(1-2):64. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1974>
37. Maghanoy A, Mallari I, Balagon M, Saunderson P. Relapse study in smear positive multibacillary (MB) leprosy after 1 year WHO-multi-drug therapy (MDT) in Cebu, Philippines. Lepr Rev. 2011;82(1):65–9.
38. Gupta UD, Katoch K, Katoch VM. Study of rifampicin resistance and comparison of dapsone resistance of M. leprae in pre- and post-MDT era. Indian J Lepr. 2009;81(3):131–4.



39. 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 P. *Int J Lepr*. 1992;60(3):421–35.
40. M. B-B. 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. *Int J Lepr* [Internet]. 1992;60(2):161–72. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L22299266\http://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=0148916X&id=doi:&atitle=Relapses+in+leprosy+patients+after+release+from+dapsone+monotherapy;+Experience+in+the+lepro
41. Boerrigter G, Ponnighaus JM, Fine PE, Wilson RJ. Four-year follow-up results of a WHO-recommended multiple-drug regimen in paucibacillary leprosy patients in Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1991;59(2):255–61.
42. B. J. Rifampicin resistant leprosy: a review and a research proposal of a pilot study. *Lepr Rev*. 2002;73:2–8.
43. Primary Multidrug- Resistant Leprosy , United States. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(1):179–91.
44. Who. Surveillance de la pharmaco- résistance de la lèpre: 2010. *Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire* 3. 2011.
45. Who. Report of the Eighth Meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control. 2008.
46. Singh P, Busso P, Paniz-Mondolfi A, Aranzazu N, Monot M, Honore N, et al. Molecular drug susceptibility testing and genotyping of *Mycobacterium leprae* strains from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2971–3.
47. Matsuoka M, Budiawan T, Aye KS, Kyaw K, Tan EV, Cruz E Dela, et al. The frequency of drug resistance mutations in *Mycobacterium leprae* isolates in untreated and relapsed leprosy patients from Myanmar, Indonesia and the Philippines. *Lepr Rev*. 2007;78(4):343–52.
48. April O, Lm A, Ilansen GWL. Consensus Development Statement on the Chemotherapy of Leprosy. *Int J Lepr*. 1992;60(4):644–52.
49. Ji B, Perani EG, Petinom C, Grosset JH. Bactericidal Activities of Combinations of New Drugs against *Mycobacterium leprae* in Nude Mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(2):393–9.



50. Gelber RH. Chemotherapy of lepromatous leprosy: Recent developments and prospects for the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13(11):942–52.
51. Ji B, Jamet P, Perani EG, Sow S, Lienhardt C, Petinon C, et al. Bactericidal activity of single dose of clarithromycin plus minocycline, with or without ofloxacin, against *Mycobacterium leprae* in patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(9):2137–41.
52. Drabik R. Leprosy in India. *Clin Dermatol*. 1999;17:159–70.
53. Grosset JH. Newer drugs in leprosy. *IntJLeprOther MycobactDis*. 2001;69(2):S14–8.
54. Bhattacharya SN, Sehgal VN. Reappraisal of the drifting scenario of leprosy multi-drug therapy: New approach proposed for the new millennium. *Int J Dermatol*. 2002;41(6):321–6.
55. Illarramendi X, de Oliveira M S, Nery & Sarno E. Considerations on clinical trials of leprosy treatment: Need of novel drug combinations. *Clin Investig (Lond)* [Internet]. 2013;3(7):617–35. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L369352334> \n <http://dx.doi.org/10.4155/cli.13.52>
56. Sehgal VN, Sardana K, Dogra S. The imperatives of leprosy treatment in the pre - and post - global leprosy elimination era : Appraisal of changing the scenario to current status. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(2):82–91.



5. Anexos Formato de recolección de información, consentimiento informado

Citación

Derechos de autor

Correspondencia

Dr. Giancarlo Alberto Fajardo Ramírez. Médico, Residente de 3 año de dermatología, Universidad Nacional de Colombia. Calle 146 A 97 – 16, Torre M, apartamento 636, Bogotá Colombia. Correo electrónico: mdgianf@gmail.com. Teléfono 3157553646

Tabla de contenido

Autores

1. Giancarlo Alberto Fajardo Ramírez. Médico, Residente de III año de dermatología, Universidad Nacional de Colombia.
2. Juan Pablo Alzate Granados, Médico, Epidemiólogo Clínico, Universidad Nacional de Colombia
3. Michel Faizal Geagea, Profesor titular dermatología, Cirugía dermatológica – oncología. Universidad Nacional de Colombia.

Agradecimientos

Agradezco a Dios por su infinita gracia, a mi novia por su paciencia y su entereza al soportar el sacrificio que exige una especialización de tiempo completo, a mi madre y mi familia por su apoyo incondicional. Al Dr. Michel Faizal por llevarme de la mano en la ejecución de este trabajo y pulir mis habilidades quirúrgicas, al Dr Juan Pablo Alzate, ya que bajo su apoyo desde la epidemiología hizo posible este proyecto. A la dra Anita Montañez por su colaboración y a todas esas personas no visibles que lo hicieron realidad.

Por último y no menos importante, dedico este trabajo a todos los pacientes que padecen la enfermedad de Hansen, su entereza, sus ganas de salir adelante y su paciencia para permitirnos aprender de ellos motivaron la ejecución del mismo.

Espero que lo aquí consignado sea una herramienta que permita aliviar o curar esta difícil y olvidada pero no ausente enfermedad. Nada de esto hubiera sido posible sin el apoyo de todos ellos. A todos! Gracias;

Fuentes de financiación

Recursos propios.

Conflictos de interés

Ninguno.

Pregunta de evaluación

Componente PICOT

Población: Pacientes con Lepra/ enfermedad de Hansen resistente a rifampicina.

Intervención: clofazimina 50 mg día y 2 de: ofloxacina 400 mg día, minociclina 100 mg día o claritromicina 500 mg día x 6 meses y clofazimina 50 mg día + 1 de: Ofloxacina 400 mg día, minociclina 100 mg día por 18 meses

Comparación: Esquema de poliquimioterapia convencional OMS.

Desenlaces: Eficacia de la intervención medida en tasas de recaída, resistencia, mejoría clínica, negativización del índice bacilar, eventos adversos y toxicidad secundaria al manejo.