

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Esquemas de tratamiento de la enfermedad de Hansen con Poliquimioterapia: Una revisión sistémica.**

**Santiago Lozada Bernal**

Universidad Nacional De Colombia

Facultad de Medicina

Especialidad en Dermatología

Bogotá-Colombia.

2021.

# **Esquemas de tratamiento de la enfermedad de Hansen con Poliquimioterapia: Una revisión sistémica.**

**Santiago Lozada Bernal**

Proyecto para aportar al título de especialista en:

Dermatología

Director:

Jorge Alberto Cortés Luna  
Profesor Titular

Codirector y Asesor:

Michel Faizal Geagea  
Profesor Titular.

Universidad Nacional De Colombia

Facultad de Medicina

Especialidad en Dermatología

Bogotá-Colombia.

2021.

**RESUMEN:**

**OBJETIVO:** Determinar la eficacia terapéutica del esquema de poliquimioterapia Norteamericano en comparación con el esquema de poliquimioterapia de la OMS para el tratamiento de la Lepra.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura. Se encontraron en PUBMED/MEDLINE: 3625 artículos, EMBASE: 2701, COCHRANE/CENTRAL: 47 y ClinicalTrial.gov: 31. Se excluyeron 834 duplicados y se realizó la revisión de 5570 títulos y resúmenes. Fueron seleccionados para lectura a texto completo 15 artículos. Se excluyeron 12 artículos por realizar comparaciones no relacionadas con el esquema del NHDP. Luego de la revisión a texto completo fueron seleccionados 3 estudios para incluir en la revisión.

**RESULTADOS:** La presente revisión sistemática no identificó estudios prospectivos o aleatorizados que compararan a largo plazo el esquema NHDP vs OMS, pero identificó dos ensayos clínicos que compararon Rifampicina y Dapsona diaria con Rifampicina dosis mensual con Dapsona dosis diaria para el tratamiento de la Lepra Multibacilar (para el tiempo de publicación de estos dos estudios no se había introducido aun la Clofazimina en el esquema de tratamiento). El ensayo clínico que contó con mayor número de pacientes concluyó que el tratamiento con Rifampicina diaria puede conducir a una mayor tasa de abandono de tratamiento por los efectos secundarios y sugiere que es mejor el esquema de Rifampicina con administración mensual por tener la misma eficacia con respecto a mejoría clínica, índice bacilar e índice morfológico. Se sugiere la realización de ensayos clínicos que aborden este tema de investigación para poder definir de forma clara cuál de los dos esquemas de tratamiento es superior.

**Palabras clave:** Lepra, enfermedad de Hansen, Poliquimioterapia.

**ABSTRACT:**

**AIM:** To determine the therapeutic efficacy of the North American polychemotherapy scheme in comparison with the WHO polychemotherapy scheme for the treatment of leprosy.

**MATERIALS AND METHODS:** A systematic review of the literature was conducted. They were found in PUBMED/MEDLINE: 3625 articles, EMBASE: 2701, COCHRANE/CENTRAL: 47, and ClinicalTrial.gov: 31. 834 duplicates were excluded and 5570 titles and abstracts were reviewed. Fifteen articles were selected for full-text reading. Twelve articles were excluded for comparisons not related to the NHDP scheme. After the full text assay, 3 studies were selected for inclusion in the review.

**RESULTS:** The present systematic review did not identify any prospective or randomized studies comparing the NHDP versus WHO scheme in the long term, but identified two clinical trials comparing Rifampicin and Dapsone daily with Rifampicin monthly with Dapsone daily for the treatment of Multibacillary Leprosy (by the time of publication of these two studies, Clofazimine had not yet been introduced into the treatment schemes). The clinical trial with the largest number of patients concluded that treatment with Rifampicin daily may lead to a higher rate of treatment abandonment due to side effects and suggests that the scheme of Rifampicin with monthly administration is better because it has the same efficacy with respect to clinical improvement, bacillary index and morphological index. It is suggested to carry out clinical trials that address this research topic in order to clearly define which of the two treatment schemes is superior.

**Keywords:** Leprosy, Hansen's disease, polychemotherapy.

## **AGRADECIMIENTOS**

Dr. Michel Faizal Geagea: Asesor y docente.

Dr. Jorge Cortés: Guía y maestro

Dr. Carlos Ojeda: Par evaluador, docente y crítico

Dr. Orlando Suarez, Dr. Juan Vega: Epidemiólogos consultores

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCION.</b> .....	7
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</b> .....	8
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	10
<b>3.1 OBJETIVO GENERAL</b> .....	10
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS</b> .....	10
<b>4. JUSTIFICACION.</b> .....	11
<b>5. MARCO TEORICO.</b> .....	12
<b>5.1 EPIDEMIOLOGIA</b> .....	12
<b>5.2 MICROBIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA</b> .....	13
<b>5.3 MANIFESTACIONES CLINICAS</b> .....	13
<b>5.4 DIAGNOSTICO</b> .....	16
<b>5.5 TRATAMIENTO</b> .....	18
<b>6. MARCO METODOLOGICO.</b> .....	21
<b>7. CONSIDERACIONES ETICAS.</b> .....	28
<b>8. CRONOGRAMA.</b> .....	29
<b>9. RECURSOS.</b> .....	30
<b>10. RESULTADOS.</b> .....	32
<b>11. DISCUSION.</b> .....	41
<b>12. CONCLUSIONES</b> .....	43
<b>13. BIBLIOGRAFIA.</b> .....	44

## 1. INTRODUCCION.

La Lepra es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica causada por *Mycobacterium Leprae* y *Mycobacterium lepromatosis*, micobacterias intracelular que afecta de forma preferente a los macrófagos y las células de Schwann. Su tropismo conlleva al daño de los nervios periféricos, la piel y las membranas mucosas. A pesar del tratamiento con poliquimioterapia la Lepra sigue siendo una amenaza en los países en desarrollo, que afecta a las personas en su etapa más productiva de la vida, imponiendo así una importante carga social y financiera (1). Los datos epidemiológicos demuestran que, a pesar de importantes avances en el ámbito político, social y económico de los países en desarrollo, la Lepra sigue siendo una enfermedad de preocupación en muchos países de África, el sudeste de Asia y de América, con un número de casos nuevos en el mundo cercano a los 250.000 por año (2). Aunque la prevalencia mundial de esta enfermedad ha disminuido considerablemente, la Lepra sigue siendo una enfermedad poco comprendida, y a menudo, las estadísticas no logran captar la discapacidad resultante de las formas multibacilares (3). El tratamiento de la Lepra en su forma paucibacilar se ha realizado con Dapsona y Rifampicina y en la forma multibacilar con Dapsona, Rifampicina y Clofazimina (4), existiendo en la actualidad dos esquemas de primera línea, el de la organización mundial de la salud (OMS) y el esquema Norteamericano (5), este último con una dosis diaria de Rifampicina en comparación con la dosis mensual supervisada del esquema de la OMS, se presume que una terapia más intensiva y con un periodo de duración más largo como en el caso del esquema Norteamericano de poliquimioterapia, podría ser más eficaz pero a su vez contener un mayor número de efectos secundarios (6). El presente trabajo de investigación busca determinar la eficacia del tratamiento de poliquimioterapia según el esquema Norteamericano en comparación con el esquema de la OMS, con lo cual se podrá determinar cuál de los dos presenta mejor tasa de curación, falla terapéutica y efectos secundarios, influyendo de forma

importante en el tratamiento de primera línea en aquellos pacientes diagnosticados con Lepra.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los registros históricos evidencian que la Lepra ha sido una enfermedad endémica mundial de la humanidad por lo menos durante 3000 años (7). En todo el mundo, se notifican unos 250.000 nuevos casos de Lepra cada año, y unos 2 millones de personas con discapacidades relacionadas con la Lepra (8). Con la implementación mundial de la poliquimioterapia de la OMS en la década de 1980, la carga mundial de la lepra ha disminuido. Sin embargo, la tasa anual de detección de nuevos casos en todo el mundo se ha mantenido casi estática durante la última década, siendo la India, Brasil e Indonesia los países que más contribuyen con nuevos casos. Esto se ha atribuido a la transmisión continua de *Mycobacterium Leprae* de los casos no tratados existentes y en parte a los intensivos programas de detección de nuevos casos operativos en áreas endémicas (9). Los tres grandes países endémicos (India, Brasil e Indonesia) representan el 77% de todos los casos nuevos. Existe un pico de presentación de la enfermedad entre los 10 y 20 años de edad y después de la pubertad, hay el doble de casos en hombres que en mujeres (10). *Mycobacterium Leprae* es descargado de la mucosa nasal de las personas con lepra lepromatosa no tratada, y se propaga, a través de la mucosa nasal del receptor, para infectar su piel y sus nervios (11). Los factores de riesgo para la infección, cuando se conoce, incluye el contacto en el hogar con una persona con Lepra, la evidencia con respecto a VIH, desnutrición y nivel socioeconómico es de baja calidad (10,12). Las complicaciones de la lepra incluyen daños nerviosos, reacciones inmunológicas e infiltración bacilar. Muchas personas tienen daños en los nervios periféricos en el momento del diagnóstico (13), que van desde el 15% al 55% (10). Alrededor de 15 millones de personas han sido tratadas con la poliquimioterapia y se estima que se ha impedido en 2 millones de personas el desarrollo de discapacidad (14). En Colombia la prevalencia de lepra ha disminuido



de forma paulatina al igual que en otras regiones del mundo, sin embargo; llama la atención que a pesar del tratamiento con la poliquimioterapia la incidencia de nuevos casos no ha tenido la misma tendencia, en Colombia la tasa de presentación de lepra es menor a 1 en 10.000, ubicando al país en un periodo de pos eliminación (15).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la eficacia terapéutica del esquema de poliquimioterapia Norteamericano en comparación con el esquema de poliquimioterapia de la OMS para el tratamiento de la Lepra.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Realizar una búsqueda estructurada de la literatura en las bases de datos PUBMED/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central, BIREME/LILACS y Clinicaltrial.gov.
- Identificar estudios experimentales y observacionales que comparen la poliquimioterapia en el esquema Norteamericano vs la poliquimioterapia en el esquema de la OMS para el tratamiento de la lepra.
- Evaluar la calidad de la evidencia de cada uno de los estudios ingresados en la revisión según el manual de revisiones Cochrane.
- Describir de cada uno de los estudios incluidos en revisión las medidas resultados curación, falla terapéutica y efectos secundarios.
- Realizar una metaanálisis de los estudios seleccionados.

#### 4. JUSTIFICACION.

Como se nombró anteriormente, la Lepra ha disminuido su prevalencia en todo el mundo luego de la implementación del esquema de poliquimioterapia por la OMS, sin embargo; la aparición de nuevos casos se ha mantenido constante con un promedio anual de 250.000 casos alrededor del mundo, lo cual significa que aún es necesaria la implementación de esquemas de tratamiento efectivo para la erradicación de la Lepra. El National Hansen's Disease Programs ha establecido el esquema Norteamericano para el tratamiento de la Lepra como una opción alternativa, el cual se encuentra conformado por los mismos medicamentos que el esquema de la OMS (Dapsona y Rifampicina en las forma paucibacilar y Dapsona, Rifampicina y Clofazimina en la forma multibacilar), pero con dosificaciones de Rifampicina más frecuentes y con esquemas de tratamiento más largos, en busca de mejorar las tasas de curación de la enfermedad.

En la actualidad, no se ha definido con claridad, si este esquema de tratamiento de poliquimioterapia es superior o no al implementado por la OMS, por lo cual se pretende contestar a esta pregunta de investigación por medio una revisión sistemática, que permitirá definir si existe o no, la literatura suficiente para dar recomendaciones con respecto a los dos esquemas de tratamiento y si es posible definir cuál es el más efectivo para los pacientes con Lepra.

## 5. MARCO TEORICO.

### 5.1 EPIDEMIOLOGIA

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium Leprae*, también conocido como bacilo de Hansen. La lepra sigue siendo un importante problema de salud a nivel mundial con aproximadamente 220 000 nuevos casos diagnosticados anualmente (16). En 2013 la OMS registró 215.656 nuevos casos y existen importantes disparidades geográficas: El 72% de los casos notificados en 2013 (155.385/215.656) correspondió al Sudeste Asiático y cada año se notifican más de 10.000 nuevos casos en la India, el Brasil e Indonesia (17). Los datos indican que la prevalencia general de pacientes con Lepra en los países que todavía notifican casos es de 0,32 por cada 10.000 habitantes (primer trimestre de 2014), cifra inferior al objetivo establecido por la OMS en 1991, es decir, menos de 1 caso por cada 10.000 habitantes. Sin embargo, la prevalencia de la Lepra difiere de una región a otra: 0,04 por 10.000 habitantes en la región del Pacífico occidental y 0,63 por 10.000 habitantes en el Asia sudoriental (17,18). Entre los años 1990 y 2000 se observó una reducción significativa del número de nuevos casos, debido a la disminución en el tiempo del tratamiento con la poliquimioterapia, antes de la introducción de esta, el tratamiento con dapsona se prescribía por un período mínimo de 4 a 10 años. La poliquimioterapia revolucionó la duración del tratamiento a un período corto fijo, lo cual dio lugar a una drástica disminución en la prevalencia sin que se produjeran cambios en la detección de nuevos casos (19). Con respecto a la epidemiología según variables sociodemográficas, se ha observado que los casos multibacilares tienen una mayor frecuencia en los hombres que en las mujeres, pero no se observa esa predilección según el sexo en los niños. A nivel mundial, alrededor del 35 al 37% de todos los nuevos casos notificados corresponden a mujeres. En relación a la edad se observa un patrón bimodal con picos en la adolescencia y en la edad adulta (19–21). Alrededor del 80% de los nuevos casos mundiales notificados proceden de la India, el Brasil e Indonesia.

Brasil ocupa el segundo lugar en términos de número absoluto de casos, mientras que la India ocupa el primer lugar. Hay variaciones debido a las diferencias en la prestación de servicios de salud, en la situación socioeconómica, la lejanía, la inaccesibilidad y la indigencia (19,22).

## **5.2 MICROBIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA**

La lepra es causada por el *Mycobacterium Leprae*, bacilo pleomorfo, intracelular obligado, que nunca ha podido ser cultivado in vitro. Este bacilo se reproduce en el cojinete plantar del ratón y en armadillos de nueve bandas. Mide de 0.3-0.5 x 4.0-7.0 micras y se multiplica lentamente, cada 12 a 14 días (23). Su temperatura óptima de crecimiento son los 30 °C, lo que explica su predilección por las zonas frías del cuerpo como la piel de los lóbulos auriculares, los pómulos, la nariz, las zonas acrales, los glúteos, la mucosa nasal, los nervios periféricos y el polo anterior del ojo. La membrana plasmática del *M. Leprae* está constituida por proteínas, glicolípido fenólico, arabinoglicanos, peptidoglicanos y ácidos micólicos. Estos últimos son los responsables de su ácido alcohol resistencia. El lipoarabinomanano es el principal componente de la pared de la micobacteria (24). *Mycobacterium Leprae* muestra tropismo por las células del sistema retículo-endotelial y sistema nervioso periférico, en particular las células de Schwann (25). Una vez que el patógeno penetra la célula, la replicación procede lentamente hasta que las células T reconocen la antígenos micobacterianos y comienza una reacción inflamatoria crónica. El desarrollo de la enfermedad, con manifestaciones clínicas, depende del estado inmunológico del paciente (26). Los receptores de manosa en la superficie de los macrófagos son importantes en la fagocitosis, complejos de histocompatibilidad clase II HLA también han sido implicados en el tipo de lepra que desarrollan los pacientes. Los genes HLA-DR2 y HLA-DR3 están relacionado con la lepra tuberculoide, mientras que el HLA-DQ1 es más a menudo encontrado en pacientes con la forma lepromatosa (27).

## **5.3 MANIFESTACIONES CLINICAS**

La lepra afecta principalmente al sistema nervioso periférico, la piel y algunos otros tejidos como el sistema retículo-endotelial, huesos y articulaciones, membranas mucosas, los ojos, los testículos, los músculos y las glándulas suprarrenales (28). En 1953, durante el congreso de Madrid, se originó la clasificación basada en cuatro grupos principales: lepra lepromatosa, lepra tuberculoide, lepra indeterminada y lepra limítrofe o dimorfa (29). En 1962 y 1966, Ridley y Jopling propusieron una nueva clasificación basada no sólo en las características clínicas, sino también sobre la histopatología, la carga bacteriana y el grado de respuesta inmune (CMI) contra *M. Leprae*, que es evaluado por el resultado de la prueba intradérmica de Mitsuda. Basado en esto, los pacientes se dividen en un espectro de cinco grupos que se extiende desde la lepra tuberculoide (TT) con un CMI (pelo hiper-érgico) elevado a través de la línea fronteriza tuberculoide (BT), borderline (BB), borderline lepromatoso (BL), al lepromatoso poco resistente (anérgico) (28,30,31). En 1982, la OMS abogó por el uso de dos regímenes diferentes de terapia multi-medicamentosa para el tratamiento de la lepra. Los pacientes se clasifican como Paucibacilar si el índice bacteriano (BI) es inferior a 2+ o como Multibacilar si el BI es igual o superior a 2+. BI es un directamente relacionado con la carga bacteriana, siendo el número estimado de todas las bacterias, independientemente de su forma, presentes en un frotis. Los resultados se expresan en una escala logarítmica: 1+ (al menos 1 bacilo en cada 100 campos), 2+ (al menos 1 bacilo en cada 10 campos), 3+ (al menos 1 bacilo en cada campo), 4+ (al menos 10 bacilo en cada campo), 5+ (al menos 100 bacilos en cada campo), y 6+ (al menos 1000 bacilos en cada campo) (28). También según la OMS la Lepra Paucibacilar se define como hasta 5 lesiones cutáneas, no más de un tronco nervioso comprometido y baciloscopia negativa o Lepra Multibacilar como más de 5 lesiones cutáneas, más de un tronco nervioso comprometido y baciloscopia positiva (24).

### **Lepra indeterminada:**

Fase inicial de la enfermedad, se observan maculas planas, hipocromicas, mal definidas, únicas o múltiples, se acompañan de pérdida de la sensibilidad, alopecia, anhidrosis, evolucionando hacia la curación o una forma tuberculoide (28).

#### **Lepra tuberculoide:**

Escasas placas, hipocromicas, con alteración de la sensibilidad, ubicadas generalmente en los glúteos, extremidades, espalda y cara, también presenta anhidrosis/hipohidrosis y alopecia. Con un número de troncos afectados escasos y asimétricos, pero el daño neurológico es agresivo y rápido. Prueba de Mitsuda fuertemente positiva con baciloscopia negativa (24,28).

#### **Lepra lepromatosa:**

Se caracteriza por compromiso extenso y multisistémico, afecta piel, mucosas, hígado, bazo y testículos, produce fascias leoninas, piel de color cobrizo, presencia de madarosis, compromiso de la mucosa nasal con rinorrea sanguinolenta y perforación del tabique, las áreas anestesiadas sufren de traumatismo frecuentes que conllevan a sobreinfección, el daño neurológico es simétrico y lentamente progresivo (24,32).

#### **Lepra dimorfa:**

Se caracteriza por inestabilidad inmunológica, las lesiones en piel son numerosas y pueden ser similares a la lepra tuberculoide o lepromatosa, este tipo de lepra se divide en tuberculoide, dimorfa difmorfa y lepromatosa (28,33).

#### **Lepra neural pura y compromiso oftálmico:**

Trastorno sensitivo y motor del nervio periférico sin lesiones cutáneas (34). El ojo es uno de los órganos más comprometidos por la lepra, siendo causa importante de ceguera (35).

**Reacción leprosa tipo 1 y 2:**

La reacción lepromatosa tipo 1 también llamada reacción de Jopling tipo I, se presenta en pacientes con lepra dimorfa, y el 30% de estos pacientes están en riesgo de padecerla (24). Surge en pacientes borderline y no en pacientes polares. Las lesiones cutáneas existentes se edematizan, se elevan, apareciendo nuevas máculas, pápulas o placas. Las lesiones pueden tomar un color púrpura o cobrizo. Las lesiones nuevas son habitualmente similares a las preexistentes, pero eventualmente pueden ser numerosas y con características morfológicas poco definidas (36). Las reacciones de tipo 2 son también conocidas como lepra lepromatosa en reacción o reacción de Jopling tipo II o eritema nodoso leproso (ENL). Afecta aproximadamente al 50% de pacientes con LL y al 10% de pacientes con BL (24). Se presenta en pacientes multibacilares, especialmente de tipo LL, la inflamación ocurre en cualquier órgano donde esté presente el *M. Leprae*. Las lesiones cutáneas están representadas por nódulos eritematosos o violáceos, de superficie lisa, siendo habitualmente dolorosos al tacto. Cuando las lesiones son muy intensas pueden erosionarse y aún ulcerarse drenando material de aspecto purulento (36).

**5.4 DIAGNOSTICO**

La lepra se presenta en varias formas: la carga bacteriana es baja en la forma tuberculoide, mientras que es alta en la forma lepromatosa. Las pruebas serológicas disponibles son sensibles para pacientes con lepra multibacilar, pero con baja sensibilidad para pacientes con lepra paucibacilar, el diagnóstico de la lepra se ha basado en la evaluación clínica de la sospecha por las lesiones y el uso de una prueba de frotis de piel para determinar el índice bacteriológico (37). El diagnóstico se basa en criterios clínicos, baciloscópicos e histopatológicos:

**Criterios clínicos:**



Se debe realizar examen de sensibilidad térmica, al dolor y de sensibilidad superficial en las lesiones y compararlas con la piel sana. Además se debe realizar la palpación de los respectivos troncos nerviosos.

### **Criterios de baciloscopia:**

Si el examen clínico es sospechoso de diagnóstico de lepra se debe realizar baciloscopia de la linfa, si el índice bacilar es mayor a 0 se considera multibacilar y si el índice bacilar es de 0 se considera paucibacilar, una baciloscopia negativa no descarta el diagnóstico de lepra. El índice bacilar consiste en dividir el número de cruces y el número de muestras tomadas (15).

<b>Tabla 1. Escala logarítmica de Ridley</b>	
Negativo	Ausencia de bacilos
+	1 a 10 bacilos/100 campos observados
++	1 a 10 bacilos/ 10 campos observados
+++	1 a 10 bacilos/campo observado
++++	10 a 100 bacilos/campo observado
+++++	100 a 1000 bacilos/campo observado
++++++	Más de 1000 bacilos/campo observado

Escala logarítmica de Ridley (38).

### **Criterio histopatológico:**

El estándar de oro para diagnóstico es el estudio histopatológico. El espécimen 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. Se buscará una dermatitis de 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 (39).

### Pruebas cutáneas:

La lepromina es un extracto crudo semiestandarizado de bacilos procedentes de nódulos lepromatosos, que se utiliza en una prueba cutánea para demostrar la respuesta inmune celular. Para esto, se inoculan 0.1 ml de lepromina intradérmicamente y se examina el sitio después de 72 horas (reacción de Fernández) o 3 a 4 semanas después (reacción de Mitsuda). El diámetro de la induración producida se mide y califica como sigue: a) sin induración, negativa; b) 1-2 mm, ± (dudosa); 3-5 mm, +; > 5 mm, ++; con úlcera, ++++. Una reacción de Fernández positiva indica la presencia de hipersensibilidad retardada a los antígenos de *M. leprae* y sugiere infección previa. La reacción positiva de Mitsuda puede indicar que la persona ha sido expuesta a los antígenos de *M. leprae* o que ha sido capaz de montar respuesta específica mediada por células contra *M. Leprae* (40).

## 5.5 TRATAMIENTO

La tabla 2 describe los esquemas de tratamiento para Lepra, según el esquema Norteamericano y el de la OMS. En esta clasificación es importante la diferenciación entre Lepra Paucibacilar Y Lepra Multibacilar (4).

**Tabla 2. Esquema de tratamiento USA/NHDP vs OMS.**

Medicamento	Esquema USA/NHDP	OMS
<b>Paucibacilar o tuberculoide</b>		
<b>Dapsona</b>	100 mg al día por 12 meses	100 mg al día por 6 meses

<b>Rifampicina</b>	600 mg al día por 12 meses	600 mg una vez por mes bajo supervisión por 6 meses
<b>Multibacilar o lepromatosa</b>		
<b>Dapsona</b>	100 mg al día por 24 meses	100 mg día por 12 meses
<b>Rifampicina</b>	600 mg al día por 24 meses	600 mg una vez por mes bajo supervisión por 12 meses
<b>Clofazimina</b>	50 mg al día por 24 meses	50 mg al día más 300 mg cada mes bajo supervisión por 12 meses

Esquema de tratamiento USA/NHDP vs OMS (5)

### **Dapsona:**

La Dapsona es un fármaco bacteriostático (41) que actúa por competencia en la inhibición de la enzima dihidrofolato sintetasa y dihidrofolato reductasa, enzimas clave en la biosíntesis del folato para *M. Leprae*. Aunque es bien tolerada, la Dapsona tiene algunos efectos secundarios bien conocidos como intolerancia gástrica, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, hepatotoxicidad, neuropatía periférica (axonopatía motora distal), erupciones, síndrome de Dapsona (reacción hipersensible de tipo IV con la tríada de fiebre, exantema y linfadenopatía) o agranulocitosis (raro) (42), su forma de administración esta descrita en la tabla 2 (5).

### **Rifampicina:**

Su forma de administración es descrita en la tabla 2. El mecanismo de acción es bactericida, bloquea la síntesis del ARN de la bacteria y los efectos secundarios que se han descrito son hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia, hepatitis y síndrome de dificultad respiratoria (disnea, tos y fiebre), síndrome gripal (escalofríos, escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, dolores de huesos y

articulaciones), problemas gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor en el abdomen (6,42).

**Clofazimina:**

Es un derivado de la fenacina, tiene un mayor efecto bacteriostático que bactericida, interfiere el ADN micobacteriano, además tiene una acción antiinflamatoria. Entre los efectos secundarios destacan: la pigmentación pardo-naranja en piel, pigmentación conjuntival y descamación ictiosiforme, los cuales desaparecen al suspender el tratamiento, y, ocasionalmente, enteropatías del intestino delgado no graves (6).

## 6. MARCO METODOLOGICO.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la eficacia terapéutica del esquema de poliquimioterapia Norteamericano en comparación con el esquema de poliquimioterapia de la OMS para el tratamiento de la Lepra?

### **Diseño del estudio**

Revisión sistemática de la literatura

### **Población**

Estudios de investigación observacionales o experimentales que incluyan individuos con diagnóstico confirmado de lepra paucibacilar o multibacilar.

**Intervención:** Esquema Norteamericano de poliquimioterapia (ver cuadro de variables).

**Control:** Esquema OMS de poliquimioterapia (ver cuadro de variables)

**Resultados:** Curación, falla terapéutica, efectos secundarios.

### **Tamaño de la muestra**

No aplica

### **Criterios de inclusión**

Estudios que incluyan pacientes con:

Diagnóstico confirmado de Lepra

Tratamiento completo de quimioterapia en cualquiera de los dos esquemas.

Estudios Observacionales y/o experimentales

### **Criterios de exclusión**

Revisiones de tema, reporte de caso, comparadores diferentes.

### **Variables del estudio y definición de variables**

Las variables están clasificadas, definidas y codificadas así:

**Tabla 3. Variables del estudio y definición de variables.**

<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Categoría</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>
<b>Edad</b>	Edad registrada en los estudios.	Edad en años	Cuantitativa	Discreta
<b>Sexo</b>	Sexo registrado en cada uno de los estudios.	1. Masculinos 2. Femenino	Cualitativa	Nominal Dicotómica
<b>Lepra</b>	Pacientes con diagnóstico	1. Con Lepra	Cuantitativa	Nominal Dicotómica

	confirmado de lepra	2. Sin Lepra		
<b>Bases de datos</b>	Bases de datos utilizadas para la búsqueda de artículos	1. Medline 2. Embase 3. Cochrane Central 4. Clinical Trial.gov	Cualitativa	Nominal Policotómica
<b>Curación</b>	Curación definida en cada uno de los estudios	1. Curación 2. Sin curación	Cualitativa	Nominal Dicotómica
<b>Falla Terapéutica</b>	Falla terapéutica definida en cada uno de los estudios	1. Falla terapéutica 2. Sin falla terapéutica	Cualitativa	Nominal Dicotómica
<b>Efectos secundarios</b>	Efectos secundarios registrados en los estudios	Cualquier efectos secundario	Cualitativa	Nominal Policotómica
<b>Lepra paucibacilar</b>	Máximo hasta 5 lesiones cutáneas, no más de un tronco nervioso comprometido y baciloscopia negativa. Incide Bacilar de 0	1. Con Lepra paucibacilar 2. Sin lepra paucibacilar	Cualitativa	Nominal Dicotómica

<p><b>Lepra Multibacilar</b></p>	<p>Más de 5 lesiones cutáneas, más de un tronco nervioso comprometido y baciloscopia positiva. Incide Bacilar mayor a 0</p>	<p>1. Con Lepra Multibacilar 2. Sin lepra Multibacilar</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal Dicotómica</p>
<p><b>Tratamiento OMS para lepra paucibacilar</b></p>	<p>Dapsona 100 mg al día por 6 meses y Rifampicina 600 mg una vez por mes bajo supervisión durante 6 meses</p>	<p>1. Si 2. No</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal Dicotómica</p>
<p><b>Tratamiento Norteamericano para lepra paucibacilar</b></p>	<p>Dapsona 100 mg al día por 12 meses y Rifampicina 600 mg al día por 12 meses</p>	<p>1. Si 2. No</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal Dicotómica</p>
<p><b>Tratamiento OMS para lepra Multibacilar</b></p>	<p>Dapsona 100 mg al día por 12 meses, Rifampicina 600 mg una</p>	<p>1. Si 2. No</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal Dicotómica</p>



	vez por mes bajo supervisión durante 12 meses y Clofazimina 50 mg día más 300 mg cada mes por 12 meses			
<b>Tratamiento Norteamericano para lepra Multibacilar</b>	Dapsona 100 mg al día por 24 meses, Rifampicina 600 mg al día por 24 meses y Clofazimina 50 mg al día por 24 meses	1. Si 2. No	Cualitativa	Nominal Dicotómica
<b>Tipo de estudio</b>	Tipo de estudio descrito en la metodología de cada publicación	1. Observacional 2. Experimental	Cualitativa	Nominal Dicotómica
<b>Sesgos</b>	Clasificación de sesgos en alto, incierto o bajo según el manual de revisiones Cochrane	1. Aleatorización 2. Cegamiento 3. Ocultamiento	Cualitativa	Nominal Policotómica

		4. Otro tipo de sesgos		
<b>Seguimiento</b>	Tiempo de seguimiento en cada uno de los estudios	Tiempo en meses	Cuantitativa	Razón Discreta

## **PROCEDIMIENTO, RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se utilizarán los términos de búsqueda (((((((multidrug therapy) OR "Dapsone"[Mesh]) OR "Rifampin"[Mesh]) OR "Clofazimine"[Mesh]) OR "United States"[Mesh]) OR The National Hansen's Disease Programs) OR "World Health Organization"[Mesh]) AND ("Leprosy"[Mesh] OR "Leprosy, Multibacillary"[Mesh] OR "Leprosy, Paucibacillary"[Mesh] OR "Leprosy, Tuberculoid"[Mesh] OR "Leprosy, Lepromatous"[Mesh] OR "Leprosy, Borderline"[Mesh]) sin restricción de idioma ni de fecha. Las bases de datos utilizadas son PUBMED/MEDLINE, EMBASE, COCHRANE/CENTRAL y ClinicalTrial.gov. La búsqueda será realizada por dos revisores independientes. Luego de identificar estudios con los términos de búsqueda se realizará el retiro de duplicados. Se procederá a la lectura de títulos y resúmenes para seleccionar los estudios que serán leídos a texto completo, luego de leer los estudios seleccionados a texto completo se elegirán los artículos que ingresan a la revisión sistemática. Para la selección de los estudios se tendrán en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Si existen diferencias en el ingreso o selección de un estudio un tercer revisor definirá esta decisión.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizará un análisis de cada uno de los estudios por separado, obteniendo en una matriz de datos las variables definidas, la población total, grupo intervención, grupo control y medidas resultados. Se clasificaría el nivel de evidencia de los estudios según el SING (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) y se realizará la medición de la calidad metodológica según el manual de revisiones Cochrane. Cada sesgo será clasificado en bajo riesgo, riesgo incierto y alto riesgo, siendo representados con color verde, amarillo y rojo respectivamente en el Review Manager 5.3. Los sesgos a evaluar son: generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección), ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño), cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección), datos con resultado incompletos (sesgo de deserción) de informes selectivos (sesgo de informes). Según la homogeneidad clínica de los estudios se procederá con el análisis de los datos por medio de la herramienta Review Manager 5.3 para realizar los Forest Plots, definiendo la heterogeneidad estadística por medio de la prueba I cuadrado entendiendo que en general valores menores al 40% se consideran de baja heterogeneidad. Se calculará la heterogeneidad estadística de los efectos del tratamiento entre los estudios utilizando una prueba estándar  $\text{Chi}^2$  e  $I^2$  con el RevMan 5.3. Si existe heterogeneidad estadística o en las medicaciones entre los estudios se utiliza modelos de efectos aleatorios, en caso contrario se utilizara modelo de efectos fijos. En el caso de variables dicotómicas según el tipo de estudios que ingresen en el metanálisis se utilizara OR, RR o diferencia de riesgos y en las variables de tipo continuo se utilizara la diferencia de medias o diferencia de medias estandarizadas dependiendo de la escala de medición.

## **7. CONSIDERACIONES ETICAS.**

La presente investigación se clasifica de acuerdo con la Declaración Internacional de Helsinki, el informe Belmont y la Resolución Colombiana 008430 de 1993 del Ministerio De Salud; Titulo II, Artículo 11, como una investigación sin riesgo, por tratarse de un estudio basado en datos obtenidos de registros documentales retrospectivos, en los que no se realiza ningún tipo de intervención, ni modificación en los participantes del estudio, además esta investigación no requiere de la firma de consentimiento informado.

## 8. CRONOGRAMA.

En el presente cronograma de investigación se establecen las fechas y tiempos relevantes para la realización de la revisión sistemática, iniciando con la elaboración del anteproyecto en el mes de junio de 2019 y finalizando en el mes de mayo del año 2020 con la sustentación y el informe final.

**Tabla 4. Cronograma del proyecto de investigación.**

<b>Descripción de la actividad</b>	<b>Inicio</b>	<b>Final</b>
<b>Elaboración de Anteproyecto y aprobación por el comité de Ética e Investigación</b>	Mes 12 de 2019	Mes 2 de 2020
<b>Recolección de datos</b>	Mes 4 de 2020	Mes 5 de 2020
<b>Análisis de resultados</b>	Mes 5 de 2020	Mes 9 de 2020
<b>Redacción y presentación de informe final</b>	Mes 10 de 2020	Mes 12 de 2020.

## 9. RECURSOS.

En el presente apartado se describen los recursos institucionales y materiales, también se dan a conocer las fuentes de financiación.

### RECURSOS INSTITUCIONALES:

Universidad Nacional De Colombia. Recurso propios del investigador.

### RECURSOS MATERIALES:

**Tabla 5. Recursos materiales.**

<b>Rubros</b>	<b>Justificación</b>	<b>Fuentes</b>	<b>Total</b>
<b>Residente</b>	Dedicación 3 horas por semana durante 11 meses ( total de 132 horas)	Ninguna financiación	0
<b>Asesor temático</b>	Dedicación 3 horas por semana durante 11 meses ( total de 132 horas, valor promedio de la hora 90.000 pesos)	Financiado por Universidad Nacional	11.880.000
<b>Epidemiólogo</b>	Total tiempo dedicado durante el proyecto 60 horas ( Valor		3.000.000

	promedio de la hora 50.000 pesos)	Financiación propia	
<b>Equipos</b>	Un Computador	3.000.000	3.000.000
<b>Software</b>	SPSS Versión 21	1.000.000	1.000.000
<b>Materiales</b>	Papelería (una resma de papel, dos lápices, dos esferos, dos borradores, etc)	100.000	100.000
<b>Material bibliográfico</b>	Bases de datos Universidad Nacional y otras obtenidas	3.000.000	3.000.000
<b>Total</b>			21.980.000

## 10. RESULTADOS.

Luego de realizar la búsqueda sistemática en las bases de datos y con los términos de búsqueda descritos se encontraron en PUBMED/MEDLINE: 3625 artículos, EMBASE: 2701, COCHRANE/CENTRAL: 47 y ClinicalTrial.gov: 31. Se excluyeron 834 duplicados y se realizó la revisión de 5570 títulos y resúmenes. Fueron seleccionados para lectura a texto completo 15 artículos. Se excluyeron 12 artículos por realizar comparaciones no relacionadas con el esquema del NHDP, las causas de exclusión se describen en la tabla 6. Luego de la revisión a texto completo fueron seleccionados 3 estudios para incluir en la revisión. El flujograma de búsqueda resume la selección de los estudios.

**Tabla 6. Artículos excluidos en la lectura a texto completo.**

Nombre	Año	Causa de exclusión
Oliveira	2012	Evalúa otro régimen de tratamiento: MDT uniforme vs MDT convencional
Desikan (11)	2001	Evalúa otro régimen de tratamiento: Rifampicina 600 mg más ofloxacina 400 mg más minociclina 100 mg (ROM) administrados como dosis única vs el régimen estándar de seis meses de la OMS/MDT/PB.
Fajardo(43)	2009	Evalúa otro régimen de tratamiento: Los regímenes de tratamiento incluían 1 año de MDT de la OMS (un régimen que incluía dapsona, clofazimina y rifampicina), 2 años de MDT de la OMS, 1 mes de rifampicina y ofloxacina diarias, y 1 año de MDT de la OMS más un mes inicial de rifampicina y ofloxacina diaria.
Cruz (44)	2018	Evalúa otro régimen de tratamiento: MDT uniforme vs MDT convencional
Kroger (45)	2008	Evalúa otro régimen de tratamiento: MDT uniforme vs MDT convencional
Prasad (46)	2005	Evalúa otro régimen de tratamiento: MDT con Clofazimina para Lepra Paucibacilar
Penna (47)	2017	Evalúa otro régimen de tratamiento: MDT uniforme vs MDT convencional
Lazo (48)	2020	Revisión sistemática que compara el tratamiento de la OMS vs cualquier tratamiento para lepra ( no incluye estudios con esquema NHDP)
De Carsalade (49)	1997	Evalúa otro régimen de tratamiento que no incluye el NHDP



Dasananjali (50)	1997	Evalúa otro régimen de tratamiento que no incluye el NHDP
Christian (51)	1996	Evalúa otro régimen de tratamiento que no incluye el NHDP
Cellona (52)	2003	Evalúa otro régimen de tratamiento que no incluye el NHDP

### Flujograma 1. Búsqueda y selección de los estudios.

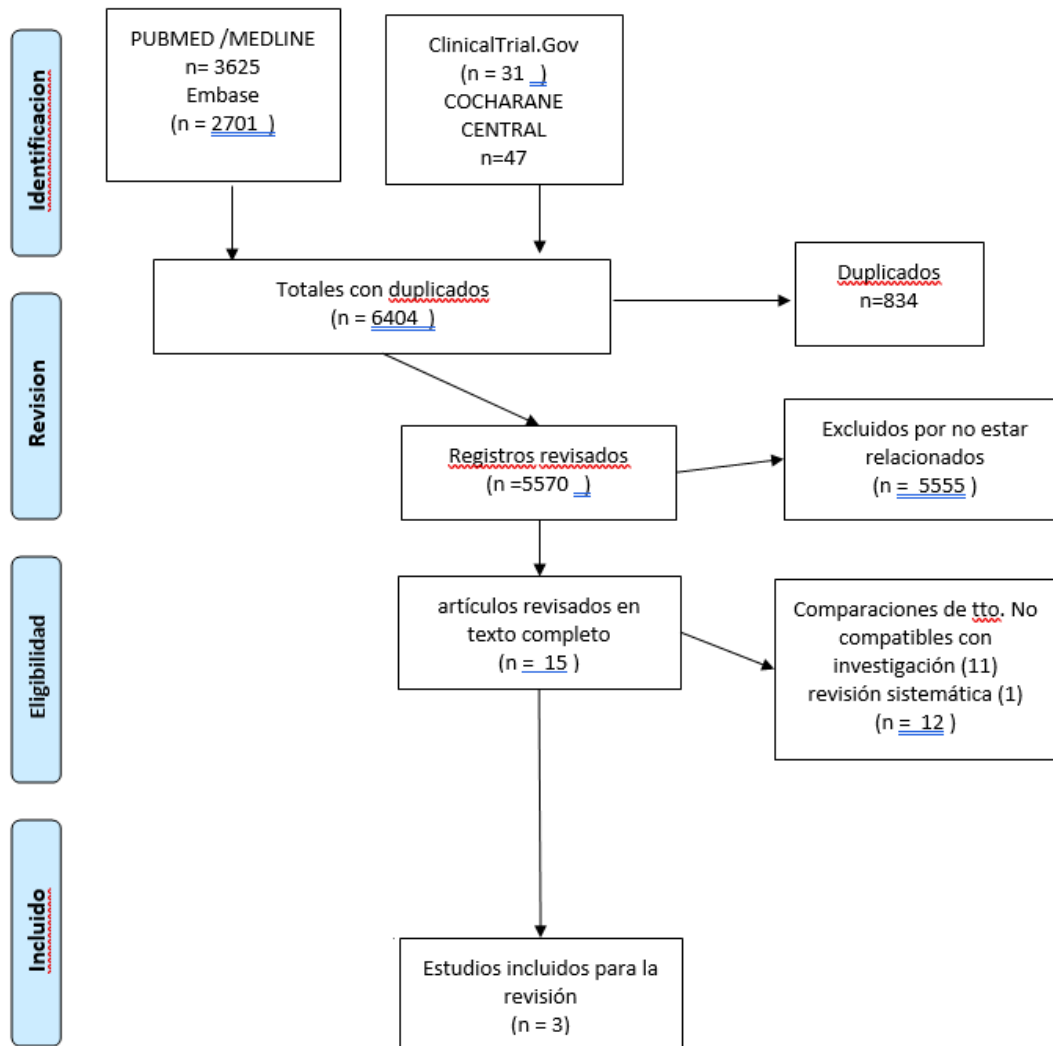


Tabla 7. Estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor	Año	País	Diseño	Tipo de Lepra	Tiempo de seguimiento	Intervención	Control	Medidas resultado	Resultados	Conclusión de los autores
Dacso et al (53)	2011	Multicéntrico (Estados Unidos y otros países)	Observacional y retrospectivo.	123 pacientes fueron clasificados como lepra multibacilar y 33 como paucibacilar, un paciente fue clasificado como indeterminado y otro paciente como desconocido.	15 años	MDT NHDP: 55 pacientes recibieron tratamiento con Rifampicina, Dapsona y Clofazimina diaria por 2 años para Lepra Multibacilar.	MDT no NHDP: 68 pacientes recibieron tratamiento con Rifampicina y Dapsona diaria por 2 años para Lepra Multibacilar	Recaída: Definida como nuevas lesiones en la piel y un IB que muestra frotis cutáneos positivos después de una tratamiento exitoso (Frotis negativo), o un aumento de la IB de 2+ tras la finalización satisfactoria del tratamiento.	MDT NHDP: 0 recaídas. MDT no NHDP: 1 recaída.	El régimen del NHDP para la lepra MB, usando 3 medicamentos durante 2 años e incluyendo una dosis diaria de Rifampicina parece ser altamente eficaz y puede ser superior para evitar recaídas en comparación con los regímenes de la OMS que utilizan Rifampicina mensual y el tratamiento por sólo 1 año o más recientemente el régimen de 6 meses. El NHDP actualmente

											recomienda la Rifampicina diaria como parte de la MDT para todos pacientes PB durante 1 año y para los pacientes MB durante 2 años.
Opromolla et al (54)	1981	Brasil, India y Senegal.	Ensayo clínico aleatorizado	35 pacientes con lepra multibacilar	6 meses	17 pacientes con lepra multibacilar fueron tratados con 450 mg de Rifampicina al día más 50 mg de Dapsona al día	18 pacientes con lepra multibacilar fueron tratados con 1200 mg de Rifampicina mensual más 50 mg de Dapsona al día	Mejoría clínica, índice bacilar, evaluación histopatológica e índice morfológico de las biopsias de piel.	<p><b>Clínico:</b> Se observó una mejoría clínica de moderada a marcada en el 88% y el 83% de los pacientes tratados con los regímenes intervención y control respectivamente.</p> <p><b>Índice Bacilar:</b> Las disminuciones promedio en el IB (escala de Ridley) de las manchas cutáneas fueron 0,7 y 0,6 en pacientes tratados con los regímenes intervención y control respectivamente.</p> <p><b>Evaluación histopatológica:</b> Después de 6 meses de tratamiento con el régimen intervención y control, las disminuciones medias de la LIB fueron de 0,25 y 0,38 respectivamente.</p> <p><b>Índice morfológico:</b> Después de 6 meses se alcanzó el valor de línea base (0-1%) en todos los pacientes tratados con el régimen de control y</p>	No se presentaron diferencias con respecto a mejoría clínica, IB, índice morfológico y efectos secundarios entre los dos grupos de tratamiento.	

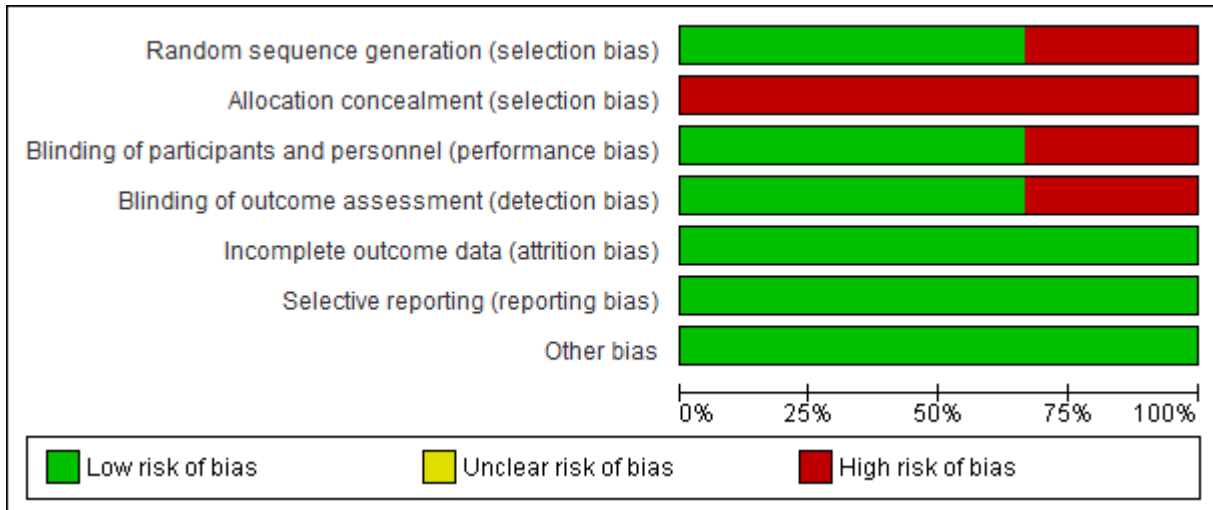
									en 15 de un total de 17 pacientes tratados con el régimen intervención. En dos pacientes con el régimen intervención en el periodo pos tratamiento el promedio de IM fue del 2%. Efectos secundarios: Eritema nodoso leproso (ENL) de leve a moderado, que no requirió la interrupción del tratamiento, se notificó durante el segundo mes en un paciente del régimen intervención y en dos pacientes del régimen control. En este ensayo no se observaron síndrome gripal, anuria, anemia hemolítica, trombocitopenia y shock anafiláctico.	
Yawalkar et al (55)	1982	Brasil, India y Senegal.	Ensayo clínico aleatorizado	93 pacientes con lepra multibacilar	6 meses	47 pacientes con lepra multibacilar fueron tratados con 450 mg de Rifampicina al día más 50 mg de Dapsona al día	46 pacientes con lepra multibacilar fueron tratados con 1200 mg de Rifampicina mensual más 50 mg de Dapsona al día	Mejoría clínica, índice bacilar, evaluación histopatológica e índice morfológico de las biopsias de piel.	<p><b>Clínica:</b> La mejora clínica de moderada a pronunciada fue observada en 40 (85%) y 43 (93%) de los pacientes tratados con regímenes intervención y control respectivamente Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.</p> <p><b>Índice bacilar:</b> El IB (escala de Ridley) de los frotis de piel disminuyeron en un promedio de 1.3 en el régimen intervención y 1.2 en pacientes tratados con el régimen control.</p> <p><b>Evaluación histopatológica:</b> Después de 6 meses de tratamiento, la disminución promedio de LIB fue prácticamente</p>	En vista de la adecuada eficacia terapéutica, tolerabilidad, menor costo y la posibilidad de recibir tratamiento supervisado mensual se prefiere el tratamiento con Rifampicina mensual más Dapsona dosis diaria.

									<p>idéntico en pacientes con regímenes intervención y control respectivamente (0.3 y 0.4).</p> <p><b>Efectos secundarios:</b></p> <p>Se notificaron efectos adversos en 5 de los 47 pacientes tratados con el régimen intervención y en 4 de los 46 pacientes en tratamiento con el régimen control; lo cual llevó a interrupción del tratamiento en el 8.5% del grupo intervención y en el 0% de los pacientes del grupo control.</p> <p>El régimen control causó menos severidad (0 vs 3) y menos frecuencia de ENL (3 vs 4). Sin embargo, estas diferencias entre los dos regímenes no eran significativos.</p>	<p>Un tercer medicamento antileproso (por ejemplo, la Clofazimina) puede ser añadido a este régimen inicial de doble tratamiento.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

### Análisis de sesgos:

Se puede observar que los 3 estudios incluidos en la revisión sistemática confieren un bajo riesgo de sesgo con respecto a los ítems resultados incompletos, reporte selectivo y otros sesgos. En relación a la aleatorización, cegamiento de participantes, cegamiento de personal y cegamiento de los evaluadores de resultados; existe bajo riesgo solo en el 70% y se observa un alto riesgo de sesgo con respecto al ocultamiento el cual es del 100%.

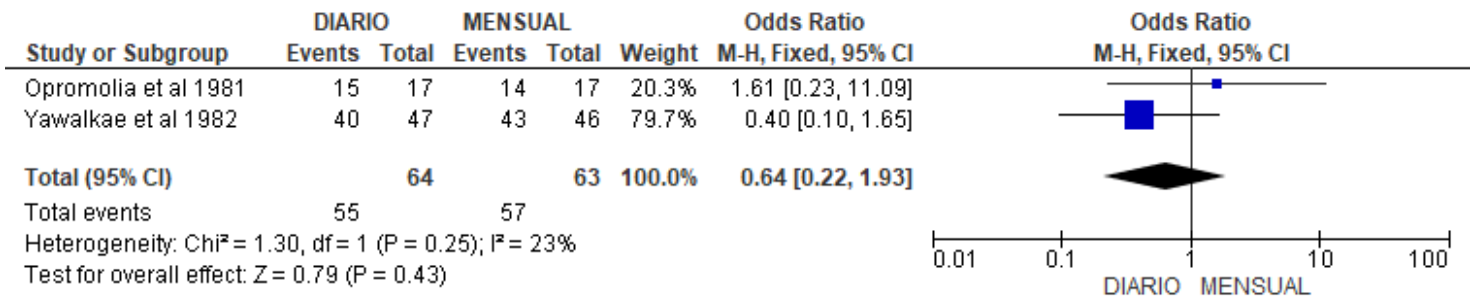
**Figura 1. Riesgo de sesgo global de los estudios incluidos en la revisión sistemática.**



En el análisis individual de los estudios se puede observar que el estudio que confiere mayor riesgo de sesgos corresponde a Dacso 2011 por ser un estudio observacional y retrospectivo que no presenta aleatorización, ocultamiento ni cegamiento.

	Yawalkar 1982	Opromolla 1981	Dacso 2011	
	+	+	-	Random sequence generation (selection bias)
	-	-	-	Allocation concealment (selection bias)
	+	+	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	+	-	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
	+	+	+	Other bias

**Figura 2. Resultados terapia mensual con Rifampicina 450mg/ día + Dapsona 50 dia Vs Rifampicina 1200mg / mes + Dapsona 50mg día (Opromolla et al vs Yawalkar et al)**



**\*La mejoría evaluada en Opromolla et al corresponde a disminución moderada y marcada respecto a índice bacilar (IB).**





## 11. DISCUSION.

La lepra es una enfermedad causada por *Mycobacterium leprae* y se caracteriza por el compromiso de la piel y los nervios periféricos. La prevalencia de esta enfermedad ha disminuido de forma significativa; sin embargo, sigue siendo un problema de salud mundial (48). En 1980 la Organización Mundial de la Salud recomendó el uso de poliquimioterapia; la cual consiste en el tratamiento con Dapsona de administración diaria y Rifampicina dosis mensual durante un año en la Lepra Paucibacilar y durante 24 meses añadiendo Clofazimina dosis diaria en la Lepra Multibacilar, obteniendo resultados positivos, reduciendo de forma marcada la prevalencia de Lepra pero manteniendo la incidencia en zonas endémicas como Brasil o India (56). El esquema de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud ha tenido modificaciones con el paso del tiempo, primero; en 1997 se disminuyó a 12 meses la duración del tratamiento y posteriormente se buscó que el tratamiento solo se realizara por 6 meses, con el esquema de 3 medicamentos sin tener en cuenta la clasificación de la Lepra (53). Un estudio prospectivo sugirió que el esquema de poliquimioterapia durante 2 años para la Lepra Multibacilar puede ser ineficaz, por la presencia de recaídas a largo plazo, principalmente en pacientes con alto índice bacilar antes del inicio del tratamiento (52), las recaídas se presentan con mayor frecuencia en un plazo medio de 10 años (53). En 1988 el National Hansen's Disease Program de los Estados Unidos llevo a cabo un estudio retrospectivo en el cual se quería comparar el esquema tradicional de la OMS con un esquema similar en el cual la Rifampicina se administraba de forma diaria y concluyó que la tasa de recaídas a largo plazo era menor en este grupo de pacientes (53).

Respecto al trabajo de Dacso et al, se encontraron sesgos de información, y perdida de seguimiento de pacientes favorecido en parte por los mecanismos de recolección de información (llamado a médicos terceros quienes en muchas oportunidades no respondieron a datos críticos como reinfección), los valores obtenidos entre los 3 trabajos no fueron comparables entre si ya que se evaluaban distintas variables.

La presente revisión sistemática no identificó estudios prospectivos o aleatorizados que compararan a largo plazo el esquema NHDP vs OMS, pero logró identificar dos ensayos clínicos que compararon el uso de Rifampicina diaria con la Rifampicina mensual en combinación con el uso de Dapsona dosis diaria para el tratamiento de la Lepra Multibacilar (para el tiempo de publicación de estos dos estudios no se había introducido aun la Clofazimina en el esquema de tratamiento) (54,55). El ensayo clínico publicado por Yawalkar et al fue el que contó con mayor número de pacientes y concluyó que el tratamiento con Rifampicina diaria puede conducir a una mayor tasa de abandono de tratamiento por los efectos secundarios y sugiere que es mejor el esquema de Rifampicina con administración mensual por tener la misma eficacia con respecto a mejoría clínica, índice bacilar, índice morfológico (55). Por todo lo descrito se puede decir que la evidencia actual no permite concluir de forma eficaz cuál de los dos esquemas (NHDP vs OMS) es más efectivo para el tratamiento de la Lepra. El estudio en el cual se basa el esquema de tratamiento del NHDP tiene alto riesgo de sesgos por su carácter retrospectivo, por lo cual se recomienda continuar el esquema de tratamiento de la OMS. Una reciente revisión sistemática que comparo el esquema de tratamiento de la OMS contra cualquier otro esquema de tratamiento (sin encontrar comparaciones contra el NHDP) no identifico otra terapia superior a la propuesta por la OMS (48). Se sugiere la realización de ensayos clínicos que aborden este tema de investigación para poder definir de forma clara cuál de los dos esquemas de tratamiento es superior.

A pesar de la comparación realizada entre los trabajos de Yawalkar et al y Opromolla, aunque no están declarados en el escrito, comparten autoría en ambos proyectos, lo cual puede dar origen a sesgo de observador, es primordial que en los trabajos a comparar se tengan en cuenta los puntos de vista varios autores de distintas escuelas para enriquecer las discusiones y por ende los resultados de las investigaciones para en últimas mostrar puntos de vista libres de sesgos con la imparcialidad que requiere cualquier investigación.

Se hizo un subanálisis de ambos trabajos (Figura 2. Opromolla et al. y Yawalkar et al.) teniendo presente que en el primero los desenlaces se redujeron a variables de orden cualitativo para categorizar la mejoría. Dentro de este subanálisis se tomó como curados aquellos con mejoría catalogada en “marcada” y “moderada” sin tener presente la reinfección. Se encontró que no hay diferencia estadísticamente significativa que favorezca alguno de los dos esquemas. Adicionalmente se resalta que los dos estudios no se hicieron incluyendo clofazimina (intervención no disponible en la fecha de realización de ambos ensayos) y por eso no se extrapolan directamente a soportar la conclusión.

## **12. CONCLUSIONES**

Si bien no se cuenta con evidencia luego de la presente revisión para concluir superioridad/inferioridad o igualdad entre esquemas OMS y NHDP, si se puede inferir que el primero tiene mejor adherencia debido a que se tienen en cuenta factores de índole social, geográfica, demográfica para el acceso al tratamiento traduciéndose en menor abandono y por consiguiente recaídas, variables que se escapan del presente trabajo.

Teniendo en cuenta el ejercicio realizado se propone continuar con esquema OMS para el tratamiento de la enfermedad de Hansen considerando los menores costos, mejor accesibilidad, y la plausibilidad de menor frecuencia de efectos adversos considerando la dosificación menor de rifampicina.

El presente trabajo resalta nuevamente el estatus de enfermedad desatendida que se tradujo en la escasa información hallada que soporte con evidencia de buena calidad una recomendación.

Es menester realizar nuevos proyectos que permitan abordar adecuadamente la temática de comparar los dos esquemas evaluados y el presente trabajo expone esta necesidad de forma clara.

### 13. BIBLIOGRAFIA.

1. Geluk A. Correlates of immune exacerbations in leprosy. In *Seminars in immunology*. 2018; Vol. 39, pp. 111-118. Academic Press.
2. Virmond M, Grzybowski A, Virmond L. Leprosy: A glossary. *Clinics in dermatology*. 2015; 33(1), 8-18.
3. White C, Franco Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clinical microbiology reviews*. 2015; 28(1), 80-94.
4. Alemu Belachew W, Naafs B. Position statement: LEPROSY: Diagnosis, treatment and follow-up. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019; 33(7), 1205-1213.
5. Scollard DM, Dacso MM, Abad-Venida ML. Tuberculosis and leprosy: classical granulomatous diseases in the twenty-first century. *Dermatologic clinics*. 2015; 33(3), 541-562.
6. De las Aguas, JT. Estado Actual de la Terapéutica de la Lepra. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2008; 6(2), 118-125.
7. Detsch PD, Collin SM, Robin S, Charlier P. Leprosy in skulls from the Paris Catacombs. *Annals of Human Biology*. 2020;1-6.
8. Global leprosy situation, 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:333–340.
9. Palit A, Kar HK. Prevention of transmission of leprosy: The current scenario. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*.
10. W Cairns S Smith and Paul Saunderson. Leprosy. *Clinical Evidence* 2010;06:915.
11. Desikan KV, Sreevatsa. Extended studies on the viability of *Mycobacterium leprae* outside the human body. *Lepr Rev* 1995;66:287–295.

12. Lawn SD, Lockwood DNJ. Leprosy after starting antiretroviral treatment. *BMJ* 2007;334;217–218.
13. Saunderson P, Gebre S, Desta K, et al. The pattern of leprosy-related neuropathy in the AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome. *Lepr Rev* 2000;71:285–308.
14. Rodrigues LC, Lockwood DN. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *The Lancet infectious diseases*. 2011; 11(6), 464-470.
15. Faizal M, Rincón G, Betancourth, M, Agudelo C. Guía de atención de lepra. *Medicina y Laboratorio*. 2011; 17, 359-388.
16. Turner D, McGuinness S, Leder K. Leprosy: diagnosis and management in a developed setting. *Internal medicine journal*, 45(1), 2015: 109-112.
17. Reibel F, Cambau E, Aubry A. (Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Medecine et maladies infectieuses*. 2015; 45(9), 383-393.
18. WHO [Resolution No. WHA 44] World health Assembly. In: Elimination of leprosy: resolution of the 44th World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 1991.
19. Sarode G, Sarode S, Anand R, Patil S, Jafer M, Baeshen H, Awan KH. Epidemiological aspects of leprosy. *Disease-a-Month*, 2019: 100899.
20. Assembly WH . Global leprosy update, 2013; reducing disease burden. *Wkly Epidemiol Rec* . 2014;89:389–400 .
21. Richardus JH , Ignotti E , Smith WCS . Epidemiology of leprosy. The international textbook of leprosy. *American Leprosy Missions* . 2019 .
22. Penna ML , Wand-Del-Rey-de-Oliveira ML , Penna G . Spatial distribution of leprosy in the Amazon region of Brazil. *Emerg Infect Dis* . 2009;15:650–652 .

23. Fischer, M. Leprosy—an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2017; 15(8), 801-827.
24. Rivas AM, Gómez LM. Lepra. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 2008; 16(3), 196-207.
25. Shimoji Y, Ng V, Matsumura K, Fischetti V, Rambukkana A. A 21- kDa surface protein of *Mycobacterium leprae* binds peripheral nerve laminin-2 and mediates Schwann cell invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:9857---62.
26. Alter A, Grant A, Abel L, Alcaïs A, Schurr E. Leprosy as a genetic disease. *Mamm Genome*. 2011;22:19---31.
27. Eichelmann K., González SG, Salas-Alanis, JC, Ocampo Candiani J. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2013; 104(7), 554-563.
28. Talhari C, Talhari S, Penna GO. Clinical aspects of leprosy. *Clinics in dermatology*. 2015; 33(1), 26-37.
29. Lockwood DN, Sarno E, Smith WC. Classifying leprosy patients— searching for the perfect solution? *Lepr Rev*. 2007;78:317-320.
30. Ridley DS, Jopling WH. A classification of leprosy for research purposes. *Lepr Rev*. 1962;33:119-128.
31. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966;34:255-273.
32. Guerrero ET, Martínez FV, Diéguez CEA, Arrazola J, Arenas Guzmán, R. Lepra. Clasificación y cuadro clínico. *Dermatología Revista Mexicana*. 2012; 56(1), 47-54.

33. Morfín-Maciel BM, Martínez MD. CJ. Evaluación inmunológica durante el tratamiento de un caso de lepra dimorfa lepromatosa. *Revista Alergia México*. 2016; 63(4), 413-419.
34. Gamboa LA, Paredes M. Compromiso neurológico en la lepra. *Univ med*. 2003; 44 :217-223.
35. Lewallen S, Courtright P. A overview of ocular leprosy after 2 decades of multidrug therapy. *Int Ophthalmol Clin*. 2007;47:87-101.
36. Flores OR. La reacción leprosa una revisión. *Dermatología Venezolana*. 2000;38(3).
37. Steinmann P, Reed SG, Mirza F, Hollingsworth TD, Richardus JH. Innovative tools and approaches to end the transmission of *Mycobacterium leprae*. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017; 17(9), e298-e305.
38. Colorado CL, Sánchez G, Guerrero MI, León CI. Confiabilidad y concordancia de dos escalas de lectura de baciloscopias para clasificación y seguimiento del tratamiento con múltiples medicamentos de los pacientes con lepra. *Biomédica*. 2011; 31(3), 403-409.
39. Fajardo Ramírez GA. Tratamiento de la enfermedad de Hansen resistente a poliquimioterapia, revisión sistemática de la literatura. Departamento de Medicina Interna. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/58931>.
40. López Antuñano FJ. Diagnóstico y tratamiento de la lepra. *salud pública de México*. 1998; 40, 66-75.
41. Smith CS, Aerts A, Saunderson, P., Kawuma J, Kita E, Virmond M. Multidrug therapy for leprosy: a game changer on the path to elimination. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017; 17(9), e293-e297.

42. Kar HK, Gupta R. Treatment of leprosy. *Clinics in dermatology*. 2015; 33(1), 55-65.
43. Fajardo, T. T., Villahermosa, L., Pardillo, F. E. F., Abalos, R. M., Burgos J, Cruz ED, Gelber RH. A comparative clinical trial in multibacillary leprosy with long-term relapse rates of four different multidrug regimens. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 2009; 81(2), 330-334.
44. Cruz RCDS, Bühner-Sékula S, Penna GO. Ensayo clínico para la terapia multifármaco uniforme para pacientes con lepra en Brasil (U-MDT / CT-BR): enfoque de efectos adversos. *Anais brasileiros de dermatologia*, 2018; 93 (3), 377-384.
45. Kroger A, Pannikar V, Htoon, MT. Ensayo abierto internacional de un régimen uniforme de tratamiento con múltiples fármacos durante seis meses para todos los tipos de pacientes con lepra: fundamento, diseño y resultados preliminares. *Medicina tropical y salud internacional*. 2008; 13 (5), 594-602.
46. Prasad PVS, Babu A, Kaviarasan P. MDT-MB therapy in paucibacillary leprosy: A clinicopathological assessment. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2005;71(4), 242.
47. Penna GO, Bühner-Sékula S, Kerr LRS. Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017;11(7), e0005725.
48. Lazo-Porrasm, Prutsky GJ, Barrionuevo P. World Health Organization (WHO) antibiotic regimen against other regimens for the treatment of leprosy: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 2020; 20(1), 62.
49. De Carsalade GY, Wallach D, Spindler E. Daily multidrug therapy for leprosy; results of a fourteen-year experience. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1997; 65(1), 37.



50. Dasananjali K, Schreuder PA, Pirayavaraporn C. A study on the effectiveness and safety of the WHO/MDT regimen in the northeast of Thailand; a prospective study, 1984-1996. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 1997; 65, 28-36.
51. Christian M, Colston MJ, Ellard G. Response to treatment by multidrug regimens in the THELEP controlled clinical drug trials. *Leprosy Review*. 1996; 67(4), 260-279.
52. Cellona RV, Balagon MV, Dela Cruz EC. Long-term Efficacy of 2 Year WHO Multiple Drug Therapy (MDT) in Multibacillary (MB) Leprosy Patients<sup>1</sup>. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases*, 2003; 71(4), 308.
53. Dacso MM, Jacobson RR, Scollard, DM. Evaluation of multi-drug therapy for leprosy in the United States using daily rifampin. *Southern medical journal*. 2011; 104(10), 689-694.
54. Opromolla DVA, Tonello CJS, McDougall AC A Controlled Trial to Compare the Therapeutic Effects of Dapsone in Combination with Daily or Once-Monthly Rifampin in Patients with Lepromatous Leprosy'. *INTERNATIONAL. JOURNAL OF LEPROSY*. 1981; 49(4).
55. Yawalkar SJ, McDougall AC, Languillon J. Once-monthly rifampicin plus daily dapsone in initial treatment of lepromatous leprosy. *The Lancet*. 1982; 319(8283), 1199-1202.
56. Maymone MB, Venkatesh S, Laughter M. Leprosy: Treatment and management of complications. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 83(1), 17-30.