

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68iS1.10131>

Falla de respuesta a la poliquimioterapia en pacientes con lepra multibacilar

Lack of response to multidrug therapy in patients with multibacillary leprosy.

Hilda Juárez Contreras,¹ Marco Antonio Rodríguez Castellanos,² Mary Fafutis Morris,⁵ Ricardo Quiñones Venegas,³ Julio César Aguilar Pérez⁴

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la prevalencia de falla de respuesta a la poliquimioterapia en pacientes con lepra multibacilar.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes con lepra multibacilar, tratados con poliquimioterapia de primera línea por lo menos durante 12 meses, atendidos en el Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio. Se registraron los índices baciloscópicos (IB) y el tiempo necesario para su negativización. Para el análisis de resultados se utilizó estadística descriptiva e inferencial.

RESULTADOS: Se analizaron 117 pacientes. El 52% se curó, el 45% tuvo falla de la poliquimioterapia y el 3% se perdió al seguimiento. Los sujetos con IB ≥ 5 tuvieron mayor falla del tratamiento (76 versus 33%, $p < 0.001$) y requirieron mayor tiempo para lograr la negativización (44.6 versus 27.3 meses, $p < 0.001$), cuando se compararon con sujetos con IB ≤ 4 . Sólo el 31% de los casos logró un IB de 0+ a los 12 meses de tratamiento.

CONCLUSIONES: Se encontró alta prevalencia de falla de respuesta al tratamiento con poliquimioterapia, relacionada con el índice bacilosκόpicó. Este último fue directamente proporcional al tiempo en que se logró la negativización. Este estudio destaca la importancia del seguimiento adecuado de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Lepra multibacilar; tratamiento; poliquimioterapia; resistencia a fármacos; fracaso del tratamiento.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the prevalence of response failure to multidrug therapy in patients with multibacillary leprosy.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective study including patients with multibacillary leprosy, treated with first-line multidrug therapy for at least 12 months at the Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. Jose Barba Rubio. The bacilloscopic indices (BI) and the time required for their negativization were recorded. Descriptive and inferential statistics were used to analyze the results.

RESULTS: One hundred seventeen patients were analyzed: 52% were cured, 45% had multidrug therapy failure and 3% were lost to follow-up. Subjects with BI ≥ 5 had

¹ Dermatóloga egresada. Práctica privada.

² Dermatólogo y maestro en Ciencias.

³ Dermatólogo.

⁴ Residente de tercer año de Dermatología.

Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Secretaría de Salud Jalisco, Zapopan, Jalisco, México.

⁵ Doctora en Ciencias. Centro de Investigación en Inmunología y Dermatología, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: agosto 2024

Aceptado: octubre 2024

Correspondencia

Marco Antonio Rodríguez Castellanos
ma.riguez@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Juárez-Contreras H, Rodríguez-Castellanos MA, Fafutis-Morris M, Quiñones-Venegas R, Aguilar-Pérez JC. Falla de respuesta a la poliquimioterapia en pacientes con lepra multibacilar. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (Supl. 1): S38-S44.

greater treatment failure (73% versus 33%, $p < 0.001$) and required a longer time to achieve negativity (44.6 months versus 27.3 months, $p < 0.001$), when compared to those with BI ≤ 4 . Only 31% of cases achieved a BI of 0+ after 12 months of treatment.

CONCLUSIONS: It was found a high prevalence of failure to respond to treatment with multidrug therapy, which was related to bacilloscopic indices. The latter was also directly proportional to the time in which the negativization was achieved. Our study highlights the importance of proper follow-up of patients.

KEYWORDS: Multibacillary leprosy; Treatment; Multidrug therapy; Drug resistance; Treatment failure.

ANTECEDENTES

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium leprae*, que afecta la piel y los nervios periféricos. Desde 1992, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló programas de detección oportuna y de tratamiento gratuito con el objetivo de eliminar la enfermedad para el año 2000.^{1,2} Para ello implementó, como tratamiento de primera línea, la poliquimioterapia (PQT-OMS-MB) con rifampicina, dapsona y clofazimina inicialmente durante 24 meses, pero, desde 1997, se indica por 12 meses, con la que la prevalencia disminuyó un 45% y se lograron tasas de curación del 98%.^{3,4}

Sin embargo, han surgido cepas resistentes a esos fármacos, lo que plantea un nuevo desafío en el tratamiento de esta enfermedad.⁵ A la fecha, se han publicado reportes de resistencia a rifampicina y a dapsona,^{6,7} así como de cepas multirresistentes.⁸ El reconocimiento de esta resistencia a los antimicrobianos por parte de *M. leprae* se hace con el análisis genético de las regiones determinantes de resistencia a fármacos.⁹

Desafortunadamente, en México este análisis no se practica de manera rutinaria y el único

antecedente que encontramos al respecto es el estudio de Matsuoka y colaboradores,⁴ quienes, entre 38 pacientes mexicanos con lepra, identificaron tres casos de resistencia. De tal forma que existen discrepancias respecto a la magnitud de este problema y desconocemos si los pacientes diagnosticados en nuestro medio están respondiendo de manera adecuada a la poliquimioterapia de primera línea; de ahí el interés de llevar a cabo esta investigación.

El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia de falla de respuesta a la poliquimioterapia en pacientes con lepra multibacilar atendidos en el Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, así como determinar el tiempo transcurrido para la negativización de las baciloscopias y relacionar ambos con el índice baciloscópico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo efectuado en el Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, dependencia de la Secretaría de Salud Jalisco, que incluyó una muestra no probabilística, constituida por pacientes con lepra multibacilar tratados con poliquimioterapia de primera línea del 1 de enero de 1997 al 31 de diciembre de

2020. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Criterios de inclusión: pacientes con lepra multibacilar, tratados con poliquimioterapia de primera línea recomendada por la OMS para pacientes multibacilares, durante al menos 12 meses y que contaran con al menos dos reportes de baciloscopias (una antes de iniciar el tratamiento y otra al finalizarlo).

Criterios de exclusión: pacientes cuyas baciloscopias no fueron leídas en el Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio y a los que llevaron un esquema de tratamiento irregular al no cumplir con el tiempo estipulado para su término, que debe ser no mayor a 18 meses para los que recibieron 12 sesiones de PQT-OMS-MB y no mayor de 36 meses para los que recibieron 24 sesiones.

Se hizo una búsqueda en el archivo de baciloscopias del Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio para identificar a los pacientes que cumplieran con los criterios de selección.

De cada sujeto se registraron las características epidemiológicas: edad, sexo, fecha de inicio del tratamiento y se consignó si hubo cambios en el esquema terapéutico. También se investigó el IB, de manera basal y al término del tratamiento, y la fecha de curación (se definió curación cuando el paciente tenía un IB 0+ sin lesiones activas o, bien, un IB 1+ con índice morfológico de 0% y sin lesiones activas).

Análisis estadístico

Para la captura de los datos se utilizó el programa Excel® de Microsoft 365 y para su análisis, los programas estadísticos IBM SPSS Statistics versión 20.0 para Windows (IBM® Company, Estados Unidos) y Minitab Statistical Software (Minitab® Incorporated, Estados Unidos). Se realizó estadística descriptiva e inferencial mediante

las pruebas t de Student y χ^2 de Pearson. Las diferencias entre grupos con valor de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativas.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de 24 años se identificaron 359 pacientes con lepra multibacilar en el registro baciloscópico del Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio. De ellos, se incluyeron 117 que cumplieron con los criterios de selección, 73 (62%) hombres y 44 (38%) mujeres. El promedio de edad fue de 52 años (límites: 11 y 94 años).

El IB inicial $\leq 4+$ se observó en 86 (74%) sujetos y el IB ≥ 5 en 21 (18%). En 10 (8%) casos no se obtuvo ese dato porque la baciloscopia se practicó en el centro de salud al que pertenecía el paciente. **Figura 1**

El tiempo de duración de la PQT-OMS-MB fue de 12 meses en 24 casos (21%), de 24 meses en 55 (47%) y de más de 24 meses en 38 pacientes (32%). El tiempo promedio de seguimiento baciloscópico fue de 41 meses (límites: 12 y 144 meses).

Se identificaron 61 individuos curados (52%), 53 (45%) tuvieron falla de respuesta a la PQT-OMS-MB y 3 (3%) se perdieron al seguimiento luego de ampliar su tratamiento a 24 sesiones (**Cuadro 1**). De los 61 pacientes curados, el tiempo promedio para la negativización (IB de 0+) se logró, en promedio, a los 30 meses (límites: 12 y 91 meses): 19 (31%) negativizaron a los 12 meses, 39 (64%) a los 24 meses y 3 (5%) requirieron más de 24 meses.

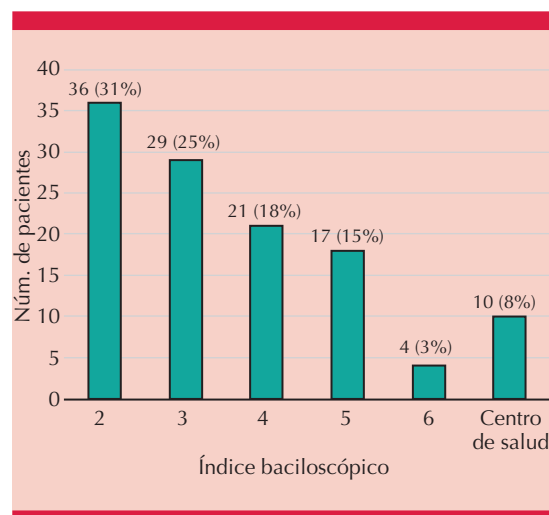


Figura 1. Índice baciloscópico previo a la poliquimioterapia para lepra multibacilar. Entre los 117 pacientes incluidos, predominaron aquéllos con índices baciloscópicos de 2+ (31%) y 3+ (25%). En el 8% del total de la muestra no se practicó baciloscopia inicial.

Cuadro 1. Distribución de los pacientes con lepra multibacilar de acuerdo con su respuesta a la poliquimioterapia (n = 117)

61 (52%) pacientes curados
57: índice baciloscópico 0+
4: índice baciloscópico 1+ e índice morfológico 0% y sin lesiones activas
53 (45%) pacientes con falla del tratamiento
49: índice baciloscópico > 1+
4: índice baciloscópico 1+ y con lesiones activas
3 (3%) pacientes con pérdida al seguimiento
Recibieron ampliación del tratamiento a 24 meses

De los 53 pacientes con falla terapéutica, 7 continuaron en tratamiento con poliquimioterapia de primera línea y se curaron baciloscópicamente en un tiempo promedio de 46 meses (límites: 29 y 61 meses) y 36 recibieron un tratamiento de segunda línea, de los que 31 negativizaron en un tiempo promedio de 11 meses (límites: 1 y 36 meses). Los 10 pacientes restantes con falla al tratamiento se perdieron al seguimiento.

Entre los 36 pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea, 17 requirieron un solo cambio; 8, dos cambios; 6, tres a cinco cambios y 5 se perdieron al seguimiento. Los fármacos de segunda línea prescritos fueron: levofloxacino, ofloxacino, minociclina, claritromicina y doxiciclina. Los esquemas más indicados fueron: la combinación de claritromicina con una quinolona en 14 casos y la combinación de minociclina con una quinolona en 5.

Al analizar la prevalencia de falla terapéutica entre los 107 pacientes que tenían baciloscopia inicial, se observó que de los 86 sujetos con un $IB \leq 4$, la falla terapéutica se observó en 28 (33%) y entre los 21 con un $IB \geq 5$, la falla terapéutica ocurrió en 16 (76%), diferencia estadísticamente significativa (IC95%: 1.58-2.9, $p < 0.001$). En el grupo con $IB \leq 4$, el tiempo promedio para la negativización fue de 27.3 meses y en el grupo con $IB \geq 5$ fue de 44.6 meses ($p < 0.001$).

Por último, entre los 114 casos que tuvieron seguimiento, se investigó la relación entre el periodo en que se inició el tratamiento y la prevalencia de falla terapéutica. En el periodo de 1997 a 2009, que incluyó a 50 sujetos, 16 (32%) tuvieron falla del tratamiento y en el periodo de 2010 a 2020, formado por 64 sujetos, 38 (59%) tuvieron falla de la PQT-OMS-MB ($p = 0.005$).

DISCUSIÓN

En 2022 se notificaron en América 21,398 casos nuevos de lepra, de los que 132 correspondieron a México.² Hoy día, a pesar de que el tratamiento es gratuito, la falla en la respuesta a la poliquimioterapia de primera línea en pacientes con lepra multibacilar se ha convertido en un problema que va en aumento. Esto puede deberse a varios factores: a la resistencia hacia los antimicrobianos por parte de *M. leprae*, a la administración indiscriminada y poco racional de los antibióticos en general y a la capacidad natural de la micobacteria para mutar y adaptarse

al medio. Encontramos pocos estudios que han investigado la prevalencia de falla en la respuesta a la PQT-OMS-MB en personas que padecen lepra, lo que favorece la percepción de que se trata de un problema poco relevante.

En este estudio, el 74% de los pacientes tuvieron un $IB \leq 4+$ y sólo el 18% un $IB \geq 5$; a pesar de ello, el 79% tuvo que recibir tratamiento durante 24 meses o más, aunque, de acuerdo con la OMS, el esquema debería ser de 12 meses. Por lo tanto, no es de extrañar que, en los 61 pacientes que se curaron, el tiempo promedio para lograr la negativización bacilos cópica fue de 30 meses, sólo el 31% lo logró a los 12 meses de tratamiento; incluso, el 64% requirió tratamiento durante 24 meses para lograr IB de $0+$. Esta situación puede agravarse en caso de recaídas, donde el porcentaje de negativización disminuye de manera importante, como lo observaron Guerrero-Guerrero y colaboradores,¹⁰ quienes encontraron un porcentaje de negativización del IB de apenas el 23.7% entre su muestra de 243 pacientes colombianos posterior a 24 meses con PQT-OMS-MB.

De manera preocupante, el 45% de nuestra muestra tuvo falla al tratamiento con PQT-OMS-MB, lo que difiere de lo reportado por Dogra y colaboradores:¹¹ en su estudio, casi todos los pacientes tuvieron negativización bacilos cópica y la falla al tratamiento sólo se observó en el 1.7% de su muestra. Esta alta prevalencia observada en este estudio puede deberse a dos factores. El primero es que, según lo evidenciaron Guerrero-Guerrero y su grupo,¹⁰ las resistencias bacterianas, y con ello la falla del tratamiento, se observan más en los pacientes multibacilares y éste fue el único tipo de lepra que incluimos. Segundo, que el Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, al ser un centro de referencia regional, atiende casos complicados o que no negativizan en los 12 meses esperados. De cualquier forma, esta muestra no es pequeña, por lo que no deja de ser preocupante tal hallazgo.

Del grupo de pacientes con falla del tratamiento, el 68% requirió un tratamiento de segunda línea, principalmente la combinación de claritromicina con alguna quinolona, que varió entre ofloxacina o levofloxacina. El 86% logró IB de $0+$ y el tiempo promedio de negativización fue de 11 meses.

En el estudio publicado por Narang y su grupo,¹² realizado en India en pacientes que no respondieron a la PQT-OMS-MB recibida durante 12 meses, los autores investigaron la efectividad de la terapia alternativa con minociclina, clofazimina y ofloxacina y observaron que, al término de los 24 meses de tratamiento, el IB había disminuido de 5.3 a 1.7 y, aunque éste no negativizó, sí encontraron que en todos los casos el índice morfológico disminuyó del 14 al 0%, lo que indica que no había bacilos viables. Independientemente de lo anterior, faltan investigaciones que permitan determinar cuál esquema de segunda línea es más efectivo.

En este estudio los IB fueron determinantes para el porcentaje de respuesta al tratamiento y para el tiempo en que ésta se produce. Mientras que en los sujetos con un $IB \leq 4$ la falla terapéutica fue del 33%, en aquéllos con $IB \geq 5$, ésta se elevó al 76%, con probabilidad casi tres veces mayor de no responder a la PQT. De igual forma, el IB influyó en el tiempo promedio que se requirió para la negativización: fue menor en aquéllos con $IB \leq 4$ que en los que tuvieron un $IB \geq 5$ (27.3 versus 44.6 meses).

Además, aunque este artículo no investigó la tasa de recaídas, los IB también influyen en su presencia, como lo demostraron Guerrero-Guerrero y colaboradores,¹⁰ en su estudio efectuado en Colombia, donde la tasa de recaída fue de 5.60 recaídas/100 pacientes-año cuando el IB fue menor de 2, pero se elevó a 9.80 recaídas por 100 personas-año cuando el IB inicial fue $\geq 2+$ ($p = 0.03$).

Al parecer, estos resultados podrían estar asociados con las mutaciones genéticas vinculadas con la resistencia a antimicrobianos. En el estudio publicado por Chokkakula y colaboradores,¹³ que incluyó a 218 pacientes con lepra originarios de China, en el que analizaron los IB basales y después de concluir el tratamiento de 12 meses, se encontró que en el grupo de pacientes que negativizaron la prevalencia de mutaciones fue del 3.7%, entre los que tuvieron disminución moderada del IB fue del 6.8%, pero en los que no disminuyeron su IB este porcentaje fue del 11.7%.

Esto es especialmente importante en pacientes multibacilares, como los que predominan en México. Kar y su grupo³ argumentan que un bacilo de cada 1×10^7 y 1×10^8 adquieren resistencia para rifampicina y a ofloxacina de forma natural. Por tanto, debido a que un paciente multibacilar puede llegar a tener una carga de 10^{11} bacilos, esto le confiere mayor riesgo de resistencia a los antimicrobianos y, con ello, falla del tratamiento.

Un hallazgo que llamó nuestra atención fue el hecho de que los pacientes diagnosticados entre 1997 y 2009 tuvieron menor falla de la PQT (32%) que los tratados entre 2010 y 2020 (59%), lo que podría ser un reflejo indirecto del aumento de la resistencia a los antimicrobianos. Este supuesto puede apoyarse en algunos artículos que han estudiado a los pacientes que no responden a la PQT-OMS-MB. El primero surge del programa centinela de la OMS, llevado a cabo entre 2009 y 2015, que incluyó 154 pacientes de diferentes países y en el que encontraron resistencia en el 2%.¹⁴ Posteriormente, en 2018, esta prevalencia se elevó en el estudio llevado a cabo en India por Vedithi y colaboradores,¹⁵ quienes identificaron mutaciones relacionadas con la resistencia a rifampicina en 4 de 35 pacientes no respondedores. En ese mismo año, Lavania y colaboradores¹⁶ encontraron, en 250 pacientes también de India, que tal porcentaje se elevó al

28.4%, lo que indica que las mutaciones van en aumento.

Sin embargo, estos estudios se hicieron a través de pruebas genéticas que no se practican de manera rutinaria y son de difícil acceso, por ello consideramos que debemos desarrollar estrategias que permitan determinar la prevalencia de la falta de respuesta a la PQT y la identificación oportuna de estos pacientes; una de éstas es el seguimiento baciloscópico.

CONCLUSIONES

Aunque reconocemos que este estudio tiene limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo y a que se hizo en una sola sede, nos permitió identificar una proporción significativa de pacientes con lepra multibacilar y falta de respuesta al tratamiento de primera línea. Los resultados de este estudio destacan la importancia de llevar un seguimiento activo del paciente para un adecuado tratamiento y control de la enfermedad; insiste en la necesidad de identificar los casos que no responden a la PQT-OMS-MB para implementar oportunamente los tratamientos alternativos y corrobora el desafío que representa la emergencia de pacientes no respondedores. Se necesitan futuros estudios de naturaleza prospectiva, así como investigaciones para la búsqueda de resistencias antimicrobianas con el uso de pruebas genéticas que permitan complementar o corroborar nuestros resultados.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva de lepra. EUA: Organización Mundial de la Salud; 2019. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>
2. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud – Región de las Américas. Lepra. EUA: Organización Mundial de la Salud; 2022. <https://www.paho.org/es/temas/lepra>
3. Kar HK, Gupta R. Treatment of leprosy. Clin Dermatol 2015; 33: 55-65. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.07.00
4. Matsuoka M, Suzuki Y, Garcia I, Nakajima 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: 412-416.
5. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra. Nueva Delhi: Organización Mundial de la Salud; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290227007-spa.pdf?sequence=37&isAllowed=y>
 6. Matsuoka M. Drug resistance in leprosy. *Jpn J Infect Dis* 2010; 63: 1-7.
 7. Williams DL, Gillis TP. Drug-resistant leprosy: monitoring and current status. *Lepr Rev* 2012; 83: 269-281.
 8. Rosa PS, D'Espindula HRS, Melo ACL, Mira MT, et al. Emergence and transmission of drug-/multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* in a former leprosy colony in the Brazilian Amazon. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 2054-2061. doi: 10.1093/cid/ciz570
 9. Organización Mundial de la Salud (OMS). A guide for surveillance of antimicrobial resistance in leprosy: 2017 update. Nueva Delhi: OMS; 2017. file:///Users/hil/Downloads/9789290226192-eng.pdf
 10. Guerrero-Guerrero M, Muvdi-Arenas S, León-Franco C. Relapses in multibacillary leprosy patients: a retrospective cohort of 11 years in Colombia. *Lepr Rev* 2012; 83: 247-260.
 11. Dogra S, Kumaran M, Narang T, Kumar B, et al. 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.
 12. Narang T, Bishnoi A, Dogra S, Kavita, et al. Alternate anti-leprosy regimen for multidrug therapy refractory leprosy: A retrospective study from a tertiary care center in North India. *Am J Trop Med Hyg* 2019; 100: 24-30. doi:10.4269/ajtmh.18-0256
 13. Chokkakula S, Chen Z, Wang L, Wang H, et al. Molecular surveillance of antimicrobial resistance and transmission pattern of *Mycobacterium leprae* in Chinese leprosy patients. *Emerg Microbes Infect* 2019; 8: 1479-1489. doi:10.1080/22221751.2019.1677177
 14. Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Gillini L; WHO surveillance network of antimicrobial resistance in leprosy. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009-15. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 1305-1310. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.022
 15. Vedithi SC, Malhotra S, Das M, Blundell TL, et al. Structural implications of mutations conferring rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Sci Rep* 2018; 8: 5016. doi:10.1038/s41598-018-23423-1
 16. Lavania M, Singh I, Turankar R, Maseey A, et al. Molecular detection of multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* from Indian leprosy patients. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 12: 214-219. doi:10.1016/j.jgar.2017.10.010

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

