

Opciones terapéuticas en los estados reaccionales de la lepra

Therapeutic Options for the Reactional States of Leprosy

Cristy Darias Domínguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5529-4999>

Carlos Andrés Torres Carrascal¹ <https://orcid.org/0000-0003-2476-9597>

Marlies Ramírez Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-0336-4112>

Sulaydis González Manso¹ <https://orcid.org/0000-0003-2753-9412>

¹Hospital Clínico-Quirúrgico “Comandante Faustino Pérez”. Matanzas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: cristyd.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los estados reaccionales de la lepra son episodios de aumento súbito de la actividad clínica que se presentan durante la evolución de la enfermedad en el tiempo, como consecuencia de la pérdida del equilibrio que se mantiene entre la micobacteria y el sistema inmunológico del paciente. En este período existen respuestas de hipersensibilidad que interrumpen el curso crónico de la enfermedad, y se manifiestan cuadros de inflamación aguda, que son la causa principal de lesiones nerviosas y discapacidades en la lepra.

Objetivo: Actualizar la información sobre los tratamientos indicados en los estados reaccionales de la lepra.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de los artículos disponibles sobre el tema en SciELO, OMS, OPS, BVS-Cuba, PubMed Central, Medline, y Medigraphic. Los descriptores utilizados fueron lepra y tratamiento. Se citaron 7 libros y 10 artículos, con un 71 % de actualización en los últimos 5 años. Para el manejo de los estados reaccionales se disponen de medicamentos analgésicos, antiinflamatorios, inmunosupresores, entre otros. El tipo de estado reaccional y su severidad definen la escala terapéutica a emplear. En casos leves se utilizarán analgésicos y medidas no farmacológicas como el reposo. Los glucocorticoides constituyen el pilar fundamental en el manejo inicial de formas graves de leproreacción.

Conclusiones: La correcta conducción de la lepra y la identificación precoz de los estados reaccionales previenen el daño neurológico y las incapacidades que genera esta entidad. Los corticoides continúan como la primera línea de tratamiento para las reacciones leprosas.

Palabras clave: lepra; estados reaccionales; tratamiento en lepra.

ABSTRACT

Introduction: The reactional states of leprosy are episodes of sudden increase in clinical activity that occur during the evolution of the disease over time, as a consequence of losing the balance maintained between the mycobacterium and the patient's immune system. In this period, there are hypersensitivity responses that interrupt the chronic course of the disease, and acute inflammation manifests, which are the main cause of nerve lesions and disabilities in leprosy.

Objective: To update the information about the treatments indicated in the reactional states of leprosy.

Methods: A bibliographic review was carried out with the articles on the topic available in SciELO, the WHO, the PAHO, VHL-Cuba, PubMed Central, Medline and Medigraphic. The descriptors used were *lepra* [leprosy] and *tratamiento* [management]. Seven books and ten articles were cited, 71 % of which were published within the last five years.

For the management of reactional states, analgesic, antiinflammatory and immunosuppressive drugs, among others, are available. The type of reactional state and its severity define the therapeutic scale to be used. In mild cases, analgesics and nonpharmacological measures such as rest will be used. Glucocorticoids are the mainstay in the initial management of severe forms of lepra reaction.

Conclusions: Correct management of leprosy and early identification of reactional states prevent neurological damage and disabilities produced by this entity. Corticosteroids continue to be the first line of treatment for leprosy reactions.

Keywords: leprosy; reactional states; leprosy treatment.

Recibido: 15/01/2021

Aceptado: 02/02/2021

Introducción

La lepra o enfermedad de Hansen es una entidad infecciosa, granulomatosa, cuyo agente etiológico es el bacilo *Mycobacterium leprae*. Presenta un curso crónico, con afectación de piel y nervios periféricos y puede presentar manifestaciones sistémicas. Cualquier persona, sin distinción de edad y sexo, la puede contraer.^(1,2,3) Los estigmas generados en la sociedad devienen de las deformidades e incapacidades que sufren algunos pacientes, aunque rara vez se considera una entidad mortal.^(4,5)

Esta enfermedad presenta un espectro inmunitario frente al antígeno bacteriano, que se comporta en dependencia de los mecanismos defensivos del sujeto. Se consideran dos tipos de respuesta: la inmunidad celular o retardada (linfocitos T) y la inmunidad humoral (linfocitos B), que está mediada por anticuerpos. La función principal depende de los linfocitos T sensibilizados, los cuales desempeñan un papel protagónico en la activación del macrófago, mediante la producción de unas sustancias biológicas conocidas como linfoquinas o citoquinas que elevan las propiedades fagocíticas del macrófago a través del incremento de su poder bacteriolítico y bactericida.⁽⁶⁾

Los estados reaccionales de la lepra son eventos caracterizados por una inflamación aguda de aparición súbita, que pueden ser autolimitados o graves y prolongados. Los mismos se desencadenan por un mecanismo inmunitario y cursan con síntomas cutáneos y sistémicos, que modifican la evolución natural de la enfermedad. Se clasifican como tipo 1 o 2, en dependencia de los hallazgos clínicos. Las manifestaciones pueden presentarse antes, durante o años después de haber finalizado el tratamiento. Están asociadas a al abandono de este y a eventos fisiológicos o de riesgo, como el estrés, embarazo, infecciones, intervenciones quirúrgicas, inmunosupresión y vacunación.^(1,3,4,7)

La mayoría de las discapacidades en la lepra tienen su causa en las reacciones leprosas, lo cual representa una repercusión en la esfera psicosocial del paciente.^(7,8)

La prednisolona constituyó a inicios de este último siglo, el tratamiento de elección para la neuritis que se presenta en los estados reaccionales, sin contar con estudios que respaldaran su uso. Más adelante, se llevaron a cabo investigaciones que profundizaron en su correcto empleo y sumado a esto, se evaluó la posibilidad de utilizar otros medicamentos alternativos a los corticoides, que pudieran contribuir a la reducción de la dosis y del tiempo de administración de estos, lo que ayudaría a evitar la aparición de eventos adversos asociados a su consumo a largo plazo.⁽⁷⁾

El Séptimo Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud sobre la lepra (OMS 1997) declaró a la talidomida como un fármaco eficaz para el tratamiento del eritema nudoso leproso (ENL) grave. No obstante, señaló sus efectos teratógenos y la contraindicación en mujeres en edad fecunda.⁽⁸⁾

Aunque la provincia de Matanzas cuenta con una consulta provincial para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con lepra, y la misma presenta pilares sólidos por el tiempo que tiene de fundada y el prestigio y experiencia de los profesionales que participan y la rectorizan. En ocasiones se hace difícil el manejo de los pacientes con estados reaccionales por la intensidad de las manifestaciones clínicas y el tiempo de evolución de las reacciones leprosas.

Dada la repercusión que tienen estos episodios en la aparición de discapacidades y complicaciones en el curso de la enfermedad, se realizó la presente revisión con el objetivo de actualizar la información sobre los tratamientos indicados en los estados reaccionales de la lepra.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de los artículos disponibles sobre el tema en SciELO, OMS, OPS, BVS-Cuba, PubMed Central, Medline, y Medigraphic. Los descriptores utilizados fueron lepra y tratamiento. Se citaron 7 libros y 10 artículos, con un 71 % de actualización en los últimos 5 años.

Manifestaciones clínicas y aspectos terapéuticos frente a los estados reaccionales de la lepra

El estado reaccional tipo 1 es una respuesta de hipersensibilidad tipo IV según la clasificación de Gell y Coombs, donde se exagera la respuesta inmunológica mediada por células, que afectan hasta un tercio de los pacientes. Se manifiesta en formas clínicas borderline-tuberculoide (BT) o borderline-borderline (BB), también se presenta en formas borderline-lepromatosa (BL) y lepra lepromatosa (LL).^(9,10) La inflamación neural es el hallazgo más importante, y se caracteriza por dolor, sensibilidad o parestesias y compromiso motor en uno o más nervios. Cuando hay aumento de la inmunidad celular, se designan como reacción “de ascenso de grado” (*upgrading*), y se

identifican menos bacilos, secundario a este incremento, que es la expresión clínica más severa. Si existe disminución o empeoramiento de la inmunidad celular, se denomina como reacción “de descenso de grado” (*downgrading*), y en esta forma hay mayor número de bacilos, debido al deterioro de la respuesta inmune.^(3,4,8,11,12,13)

El estado reaccional tipo 2 suele ocurrir en pacientes con lepra lepromatosa o borderline lepromatosa. Se presenta por respuesta de hipersensibilidad tipo III según la clasificación de Gell y Coombs, por formación de inmunocomplejos en asociación a una excesiva reacción humoral. Presenta un curso agudo que manifiesta síntomas cutáneos, generales, neurológicos y viscerales. Corresponde a una vasculitis de pequeños vasos, sistémica, cuya principal expresión clínica la constituye el Eritema Nudoso Leproso (ENL). Este se caracteriza por la presencia de pápulas y nódulos eritematosos, dolorosos y calientes, superficiales o profundos, los cuales pueden ulcerarse, y con frecuencia se asientan en cara y extremidades.^(9,10,12) Otros hallazgos clínicos son: neuritis, orquitis, epiescleritis y epistaxis. Entre las manifestaciones sistémicas se destacan síntomas generales, tales como hepatomegalia, esplenomegalia y glomerulonefritis.^(9,12) El eritema multiforme leproso se considera una variante clínica de la reacción tipo 2, donde se distinguen la presencia de máculas eritematosas, y pápulas o ampollas que generan lesiones en diana, que pueden ulcerarse en su parte central y se localizan en cara, tronco y extremidades.⁽¹²⁾ En la forma difusa de la lepra lepromatosa, observada generalmente en pacientes de Centro y Suramérica se destaca una forma clínica llamado eritema necrosante o fenómeno de Lucio, que se caracteriza por eventos trombóticos, además de vasculitis necrosante de pequeños y medianos vasos.^(2,3,4,7,12,13)

Con la terapéutica de los estados reaccionales se pretende disminuir la inflamación aguda, mitigar el dolor mediante analgésicos, así como prevenir y revertir el daño neurológico. El tratamiento de la enfermedad (poliquimioterapia) debe continuarse en todos los casos diagnosticados.^(8,11,13) En el estado reaccional tipo 1 se indican los fármacos de acuerdo con el grado de severidad de los síntomas. Si estos son leves, analgésicos tales como: paracetamol, ácido acetilsalicílico (aspirina®), u otros AINES son suficientes para erradicar la sintomatología.^(6,7,8,11) Cuando la expresión es severa, se necesita hospitalizar al paciente, la extremidad que ha sido afectada en la fase aguda debe permanecer en reposo, y se deben aplicar férulas en posición funcional, sobre todo de noche, con el fin de lograr alivio del dolor.^(4,7,8,13) Luego del control del mismo, se puede iniciar la terapia física, por medio de estiramientos pasivos del grupo muscular

comprometido, con el objetivo de preservar los arcos de movimiento de la articulación, y más adelante, ejercicios con movimientos activos para ayudar con el fortalecimiento muscular.⁽⁷⁾

Las medidas no farmacológicas deben asociarse al uso de esteroides, que son considerados de primera línea terapéutica, sobre todo en casos severos con presencia de neuritis y de úlceras cutáneas. Su uso también se preconiza cuando el tratamiento con analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos no ha logrado el control de la reacción. Se emplea la prednisona (0,5 – 1 mg/kg/día) que se extiende por 12 semanas, con disminución gradual entre 5 y 10 mg cada 2 a 4 semanas. Como segunda línea de tratamiento en la neuritis se han utilizado azatioprina (3 mg/kg/día) y ciclosporina (5 mg/kg/día), esta última puede constituir una opción segura en pacientes que no disminuyen los síntomas a pesar de la administración de esteroides, o que muestran efectos secundarios relacionados con su uso.^(3,6,7,11,13)

El estado reaccional tipo 2, que cursa con síntomas leves, presenta manejo similar al tipo 1, analgesia y reposo como medida inicial. La hospitalización del paciente se indica ante síntomas severos y se debe comenzar con la medicación de inmediato, con el objetivo de evitar daños significativos y secuelas irreversibles. Se emplea la talidomida en el curso de episodios graves sin neuritis, con contraindicación o máxima precaución en mujeres en edad reproductiva, por los efectos teratogénicos potenciales de su empleo en este grupo poblacional y con adecuada anticoncepción si se prescribiera su uso. Las dosis iniciales de este fármaco oscilan entre 300 - 400 mg/día, hasta lograr el control de la fase aguda, luego se reduce de forma progresiva, entre 50 - 100 mg cada 2 semanas, hasta llegar a dosis de mantenimiento, la cual oscila entre 50 - 100 mg/día.^(11,12,13,14)

Los corticoides (prednisona/metilprednisolona), constituyen la primera línea de tratamiento en casos severos. Se administran cuando se presentan complicaciones tales como fenómeno de Lucio, orquitis, neuritis, edema inflamatorio en extremidades, compromiso ocular y glomerulonefritis. Estos pueden emplearse en asociación con la talidomida, con igual esquema de tratamiento que en el estado reaccional tipo 1.^(11,12,13,14)

Algunos investigadores, en el año 2005 realizaron un estudio en pacientes con reacción leprosa tipo 1, en un período aproximado de 4 meses de tratamiento, con el objetivo de valorar la efectividad del empleo precoz de metilprednisolona intravenosa en altas dosis, seguido de prednisona oral, en comparación con la administración de solución salina intravenoso y prednisona oral. Finalizada la investigación, no se evidenciaron

diferencias significativas entre efectos adversos y mejoría clínica, sin embargo, la recuperación de la función nerviosa se obtuvo con el uso del corticoide venoso, seguido luego de la vía oral.⁽¹⁵⁾

Algunos autores analizaron el tiempo de uso de prednisolona por 32 semanas, comparado con su empleo por 20 semanas, en el tratamiento de estados reaccionales. Los resultados no mostraron discrepancias importantes, 78,1 % con la administración por 32 semanas y 77,5 % en el manejo por 20 semanas, para evidenciar la mejoría de la función nerviosa en ambos grupos. Las diferencias estuvieron dadas por el número de efectos secundarios del corticoide, que prevalecieron en ambos grupos, por lo que se concluyó que, para el manejo de la leproreacción, con el menor tiempo de uso era suficiente, para tener menos complicaciones.⁽¹⁶⁾

Otra opción terapéutica es el uso simultáneo de prednisona y clofazimina.⁽¹²⁾ Esta última se elige por su acción antiinflamatoria con dosis iniciales de 300 mg/día hasta lograr control de los síntomas, luego se reduce de manera gradual a 50 mg cada 2 semanas, hasta alcanzar el esquema de mantenimiento el cual corresponde a 100 mg/día. No tiene efecto sobre los episodios agudos, no obstante, podría tener eficacia en la disminución del eritema nudoso leproso crónico y recurrente.^(4,5,11,16)

La pentoxifilina constituye un tratamiento de segunda línea. Ejerce efecto inhibitorio sobre el factor de necrosis tumoral- α y otras citoquinas.⁽¹¹⁾ Su acción mejora el flujo sanguíneo,^(14,16) y se inicia dosificación a razón de 400 mg c/8 horas hasta lograr control de síntomas, luego se reduce de manera gradual hasta su suspensión.^(2,4,5,11,13,17)

La plasmaféresis representa otra opción, útil en casos graves y refractarios al tratamiento inicial del estado reaccional tipo 2, según reportes de literatura reciente.^(2,3,17)

Los fármacos anti-TNF-alfa (infliximab, etanercept) han mostrado una adecuada respuesta según publicaciones de casos de ENL refractario a los tratamientos convencionales. Su uso se basa en la sobreexpresión de TNF-alfa en los pacientes con leproreacciones de tipo 2 graves.^(2,11,16)

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 son medicamentos que impiden la degradación del AMP cíclico (AMPC), lo que logra disminuir la síntesis de citocinas que favorecen la inflamación, su efecto inhibitorio podría constituir un tratamiento efectivo para un futuro.⁽⁴⁾

Consideraciones finales

La correcta conducción de la lepra y la identificación precoz de los estados reaccionales previenen el daño neurológico y las incapacidades que genera esta entidad. Aunque se emplean diversos medicamentos los corticoides continúan siendo la primera línea de tratamiento para las reacciones leprosas. Su uso prolongado puede producir eventos adversos significativos, por ello en ocasiones, se hace imprescindible asociarlos con fármacos ahorradores de corticoesteroides. La talidomida es por excelencia el más empleado para este fin, y exhibe buenos resultados en los pacientes portadores de eritema nudoso leproso. La pentoxifilina, la plasmaféresis y la terapia biológica son otras opciones que se resaltan en el tratamiento de los estados reaccionales.

Referencias bibliográficas

1. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatología. 4 ed. USA: Elsevier; 2018. p. 1296-303.
2. Arenas R. Dermatología: Atlas, diagnóstico y tratamiento. 7 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019. p. 425-38.
3. Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. Tomo II. 8 ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2016. p. 2253-62.
4. Organización Mundial de la Salud. Lepra/Enfermedad de Hansen: manejo de reacciones y prevención de discapacidades. EE.UU.: Orientación técnica; 2021. [acceso 08/10/2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340710>
5. Riveros R, Contreras R, Galeano G, Di Martino Ortíz B, Rodríguez M, *et al.* Reacciones leprosas simulando vasculitis cutáneas. Reporte de 3 casos y revisión de la literatura. Rev. Parag. Reumatol. 2019;5(1):33-8. DOI: <https://doi.org/10.18004/rpr/2019.05.01.33-38>
6. Manzur J, Díaz Almeida JA, Cortés Hernández M. Dermatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 200-22
7. Ferrándiz Foraster C. Dermatología clínica. 4 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2014. p. 31-4.

8. Bielsa Marsol I. Indicaciones de talidomida y sus derivados en dermatología. *PIEL, Form Contin en Dermatología*. 2013;8:606-13. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2013.01.017>
9. Falabella R, Victoria Chaparro J, Barona Cabal MI. Fundamentos de Medicina Dermatología. 8 ed. Medellín, Colombia: CIB fondo editorial; 2017. p. 201-10.
10. Chaves W, Castro C, Garzón K, Fontalvo MT, Viracacha G, Ruano C, *et al*. Eritema nudoso secundario a reacción tipo 2 como manifestación de lepra lepromatosa. Un reporte de caso. *Repert Med y Cirugía*. 2016;25(4):241-6. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2016.11.002>
11. García Leyva Y, Brito Chávez M, González González K. Lepra lepromatosa y eritema nudoso leproso: evolución natural. *Folia Dermatológica Cubana*. 2020 [acceso 09/10/2020];14(1):1-9. Disponible en: <http://revfcd.sld.cu/index.php/fdc/article/view/192>
12. Pulido Pérez A, Suárez Fernández R. Tratamiento de las leproreacciones. *PIEL, Form Contin en Dermatología*. 2015;6:4-9. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2015.04.015>
13. Salud Pública, Ministerio de salud. LEPROA. Normas técnicas para el control y tratamiento. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p. 1-56.
14. Hoyos-Gómez C, Cardona-Castro N. Reacciones leprosas. *Rev CES Med*. 2016;30(2):200-9. DOI: <https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.30.2.7>
15. Walker SL, Nicholls PG, Dhakal S, Hawksworth RA, Macdonald M. A Phase Two Randomised Controlled Double Blind Trial of High Dose Intravenous Methylprednisolone and Oral Prednisolone versus Intravenous Normal Saline and Oral Prednisolone in Individuals with Leprosy Type 1 Reactions and/ or Nerve Function Impairment. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(4):e1041. DOI: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001041>
16. Wagenaar I, Post E, Brandsma W, Bowers B, Alam K, Shetty V, *et al*. Effectiveness of 32 versus 20 weeks of prednisolone in leprosy patients with recent nerve function impairment: A randomized controlled trial. *Plos Negl Trop Dis*. 2017;11(10):e0005952. DOI: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005952>
17. Aldama A. Fenómeno de Lucio. Comunicación de 14 casos. *Piel (Barc)*. 2017;33(2):81-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.piel.2017.09.012>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses para la publicación de este trabajo.