

PERFIL CLÍNICO DE LA RECIDIVA EN LA LEPRA Y CORRELACIÓN CON EL LABORATORIO, INCLUYENDO LA INOCULACIÓN EN ALMOHADILLA PLANTAR Y TÉCNICAS MOLECULARES EN UNA INSTITUCIÓN ESPECIALIZADA EN LEPRA

Lakshmi Rajan^a, Madhusmita Das^b, Joyce Ponnaiya^c,
Mannam Ebenezer^d

^aPatólogo, Department of Laboratories, Schieffelin Institute of Health-Research and Leprosy Center (SIH-R&LC), Karigiri, Vellore, Tamil Nadu – 632106, India

^bInvestigador Científico, Molecular Biology and Immunology Division, Schieffelin Institute of Health-Research and Leprosy Center (SIH-R&LC), Karigiri, Vellore, Tamil Nadu – 632106, India

^cPatólogo Asesor, Department of Laboratories, Schieffelin Institute of Health-Research and Leprosy Center (SIH-R&LC), Karigiri, Vellore, Tamil Nadu – 632106, India

^dJefe de los Programas Globales, The Mission To End Leprosy, India

(Este trabajo es una reproducción de *Lepr Rev* 2021; 92(3):260-268)

RESUMEN

Introducción: De acuerdo con varios estudios, el índice de recidivas en lepra se ha reducido a niveles insignificantes después de la introducción de la poliquimioterapia (PQT) por la OMS. Sin embargo, un número reducido de pacientes recidivaron después de completar el tratamiento, aunque hay índices de adherencia al tratamiento.

Métodos y hallazgos: Durante 2009–2017 (8 años), se diagnosticaron 23 casos multibacilares en el SIHR&LC, y se analizaron las causas de la recidiva;

95.6% de los casos resultaron positivos por baciloscopia, 78.3% por histopatología y 63.2% por crecimiento en almohadilla plantar de ratón (MFP).

Conclusión: Un frotis cutáneo positivo y la presencia de enfermedad de Hansen con *M. leprae* entero y teñido son sugestivos de recidiva. El crecimiento en la almohadilla plantar de ratón indica la presencia *M. leprae* viable. Se confirmó una recidiva en 12 casos, pero una MFP negativa no puede excluir una recidiva. No hay instalaciones para dichas investigaciones, y debemos concienciarnos de la aparición de posibles recidivas en pacientes tratados, especialmente en condiciones de campo, para que se presenten voluntariamente, sean derivados, y volver a tratarlos (con pautas alternativas en casos de resistencia) en caso necesario.

PALABRAS CLAVE: Recidiva, *Mycobacterium leprae*, lepra, almohadilla plantar de ratón.

SUMMARY

Introduction: According to many studies, the relapse rate in leprosy has come down to negligible levels after the introduction of multi-drug therapy (MDT) by WHO. However, a small number of patients have been known to relapse after release from treatment, even when there has been good compliance.

Methods and findings: During 2009–2017 (8 years), 23 multibacillary relapse cases were diagnosed clinically at SIHR&LC, and investigated further to confirm relapse; 95.6% of cases were positive by slit skin smear, 78.3% on histopathology and 63.2% through growth in the mouse foot pad (MFP).

Conclusion: The positive slit skin smear and the presence of active Hansen's disease with solid stained *M. leprae* on histopathology are suggestive of relapse. Positive mouse footpad inoculation indicated the presence of viable *M. leprae*. Relapse was confirmed in 12 patients, but negative mouse footpad results cannot exclude relapse. Where there are no facilities for such investigations, we must develop awareness about possible relapse in all treated patients, especially in field conditions, for early self-reporting, referral, and retreatment (with alternative drugs in cases of drug resistance) as needed.

KEYWORDS: Relapse, *Mycobacterium leprae*, leprosy, mouse footpad.

Correspondencia a: Madhusmita Das (Tel.: 091 416 2274227 (2249); correo electrónico: (madhusmitadas21@gmail.com)

INTRODUCCIÓN

La lepra es una infección bacteriana crónica que compromete la piel y los nervios periféricos. En casos paucibacilares se trata durante 6 meses con poliquimioterapia (PQT) y 12 meses para los multibacilares (MB). La eficacia de la PQT se evalúa por el número de recidivas detectadas después de completar la PQT y se expresa como índice de recidivas.¹

La recidiva se define como la aparición de nuevas lesiones cutáneas después de completar el tratamiento estándar de PQT o por el aumento de dos o más valores logarítmicos del Índice Bacteriológico (IB) comparado con el IB anterior en cualquier punto de toma de frotis cutáneo.² Resulta difícil identificar las recidivas en condiciones de campo, ya que normalmente se presentan años después de completar la PQT.³ Clínicamente puede resultar difícil distinguir entre recidiva y reacción de reversión tardía.

Se atribuye una recidiva generalmente a la presencia de bacilos persistentes de *M. leprae* en fase latente, incluso después de la PQT o a mutantes resistentes al tratamiento.⁴ Se ha señalado una diferencia entre reactivación y recidiva. Mientras que la recidiva se presenta después de completar o una disminución sostenida de la enfermedad, la reactivación ocurre principalmente por tratamiento insuficiente. Igualmente, se ha marcado una diferencia entre recidiva y reinfección. La reinfección indica lesiones causadas por una nueva infección exógena y después de la desaparición de la enfermedad, mientras que la recidiva se debe a bacilos endógenos.⁵ Se ha detectado que los pacientes con un IB inicial elevado, tratados con 12 dosis de MB PQT OMS presentan el mayor riesgo de recidiva.⁶⁻⁸

El diagnóstico clínico de una recidiva se basa en la aparición de nuevas lesiones.

Este estudio describe las características clínicas, microbiológicas e histológicas de las recidivas MB detectadas en una institución especializada en lepra.

MÉTODOS

El criterio para diagnosticar una recidiva en este estudio incluye la aparición de nuevas lesiones cutáneas después de completar una pauta estándar de PQT o un aumento de dos o más puntos en la escala logarítmica del Índice Bacteriológico (IB) comparado con el IB anterior en cualquier punto de toma de muestras.

En este estudio retrospectivo, 23 pacientes de lepra multibacilar que habían completado MB PQT fueron diagnosticados como casos de recidiva en el Instituto de Salud Schieffelin – Centro de Investigación para Lepra (SIH-RLC), Karigiri, India, durante 2009-2017.

Veintidós pacientes presentaron nuevas lesiones cutáneas y uno un aumento del IB < 2+ en un punto de toma de muestras y un Índice Morfológico (IM) del 2%. De entre estos 23 pacientes, 21 eran hombres con edades comprendidas entre los 19 y los 76 años. Se obtuvo un estudio clínico completo y todos fueron examinados clínicamente, seguido de más evaluaciones para confirmar recidivas. Se obtuvo consentimiento informado y escrito de todos los participantes registrado en el estudio siguiendo las directrices éticas del Consejo para Investigación Médica de la India (ICMR). Todos los procedimientos del estudio están en total acuerdo con el comité

institucional ético y la declaración de Helsinki 1964 y sus enmiendas posteriores o estándares éticos comparables.

La presencia de bacilos teñidos y enteros de *M. leprae* determinó la actividad de enfermedad. El IB de los granulomas se evaluó de acuerdo a la escala Ridley-Jopling. La presencia de granulomas activos fue señalada por láminas de inflamación granulomatosas con macrófagos con citoplasma granular eosinofílico o citoplasma espumoso con *M. leprae* teñido y entero. El compromiso neural o dérmico reveló la proliferación de células Schwann con *M. leprae* teñido entero. Fracción granuloma > 10 a, 20% aproximadamente.

La enfermedad de Hansen histológicamente inactiva se identificó por las siguientes características: macrófagos con citoplasma vacuolado y formas fragmentadas/granulomas de *M. leprae*, nervios cutáneos con fibrosis perineural y hialinización e inflamación crónica perivascolar.

FROTIS CUTÁNEO

Se obtuvieron frotis cutáneos de los 23 casos con recidivas. Los resultados se expresaron como Índice Bacteriológico (IB) y se clasificaron según la escala logarítmica de Ridley.

BIOPSIA CUTÁNEA

Se obtuvieron biopsias cutáneas de todas las lesiones nuevas en las 22 recidivas y en un paciente donde el IB de la baciloscopia en un punto de toma había aumentado. El tejido se procesó en un procesador automático de tejidos después de su fijación. Mediante una microtoma se obtuvieron secciones de 5 µm de grosor. Se tiñeron las secciones con hematoxilina y eosina para el análisis celular y Ziehl Neelsen para detectar bacilos *M. leprae* ácido-alcohol resistente.

INOCULACIÓN EN ALMOHADILLA PLANTAR PARA ESTUDIO

Con ratones timectomizados e irradiados (T900r) CBA, se inoculó *M. leprae* en la MFP en 19 de los 23 casos de recidivas. Con suspensión de biopsia reciente de una lesión activa, se propuso un inóculo como solución homogénea con una concentración de 10^4 AFB/0.03 ml; se inyectó este volumen en la almohadilla plantar de los ratones. Se comprobó la multiplicación *M. leprae* a los 6 meses, 9 meses y 12 meses.

INOCULACIÓN EN ALMOHADILLA PLANTAR PARA EL ESTUDIO DE RESISTENCIA FARMACOLÓGICA

Simultáneamente, con otro grupo de ratones normales, se llevó a cabo el estudio de resistencias para 19 casos de recidivas en los 3 grupos de fármacos administrados en MB PQT. La inoculación MFP no se pudo realizar en 4 pacientes porque no había muestras de tejido frescas disponibles en el momento del estudio.

DETECCIÓN MOLECULAR DE RESISTENCIA FARMACOLÓGICA

PCR y detección de mutaciones en los genes *rpoB* y *folP*

Mediante un protocolo de lisis se extrajo el DNA de las biopsias. Se siguieron las directrices de la OMS para el Estudio de Vigilancia de Resistencias en Lepra para la detección de mutaciones. Brevemente, se preparó una mezcla de reactivo PCR de 20 µl con 10 µl de PCR Master mix Hot start (Qiagen Inc. Países Bajos), 2 µl de solución Q (Qiagen Inc. Países Bajos), =2 µg de DNA en adelante y cebadores/primers reversos para el gen *rpoB*, cada uno a 0.25 µM de concentración. Se preparó la mezcla a 37 ciclos en un termociclador a 94 °C/1 minuto, 60 °C/1 minuto, y 70 °C/1 minuto precedida por una desnaturalización inicial a 95 °C/15 minutos y con una extensión final a 72 °C/10 minutos. Se efectuó electroforesis del amplificado PCR de 3-5 µl en 2% de agarosa para la detección del amplicon *Folp*. La presencia de las mutaciones en el amplificado se confirmó mediante secuencias DNA a través de una agencia comercial. Los datos de secuencias se analizaron usando MEGA Version –7 (Molecular Evolutionary Genetics Analysis) y Secuenciador V. 5.4.6.

Tabla 1. Clasificación RJ al diagnóstico y recidiva

Clasificación RJ	LL	BL	BT	Total
Al diagnóstico inicial	16 (69.6%)	7 (30.4%)	–	23
Recidiva	14 (60.8%)	8 (34.8%)	1 (4.2%)	23

Tabla 2. Presentación clínica de recidiva con resultados de baciloscopia

Presentación clínica	Baciloscopia (IB)							Total
	6+	5+	4+	3+	2+	1+	Negativo	
Infiltración o nódulos	1	5	3	1	–	1	–	11
Máculas eritematosas elevadas	–	–	2	1	1	–	–	4
Máculas hipopigmentadas	–	–	–	1	–	–	1	2
Reacción ENL	–	3	1	–	–	–	–	4
Reacción T1R	–	1	–	–	–	–	–	1
IB aumentado >2+ e IM 2%	–	–	1	–	–	–	–	1
Total	1	9	7	3	1	1	1	23

RESULTADOS

Durante 2009-2017, en el Instituto de Salud Schieffelin – Centro de Investigación de la Lepra, Karigiri, un centro de referencia para la lepra del sur de la India, 22 pacientes presentaron nuevas lesiones cutáneas y un paciente mostró un incremento de más de 2+ de su IB y MI 2 % en un punto de toma de muestra cutánea.

La duración entre completar el tratamiento con PQT y la aparición de la recidiva clínica comprendía entre 1 y 25 años con un promedio de 9.71 años. Después de un intervalo de 6 años o más tras completar el tratamiento presentaron recidivas 15 pacientes (68.2%).

Las lesiones más frecuentes eran infiltraciones y/o nódulos, detectados en 11 pacientes (47.8%), 4 pacientes (17.4%) se presentaron con máculas eritematosas elevadas, 4 pacientes (17.4%) con reacción ENL, 2 pacientes (8.7%) con manchas hipopigmentadas, 1 paciente (4.3%) con reacción Tipo 1 y 1 paciente (4.3%) con un incremento del IB > 2+ a los dos años de haber completado la PQT.

Al confirmar el diagnóstico clínico de la recidiva, 14 pacientes (60.8%) se clasificaron como lepra lepromatosa según la clasificación Ridley-Jopling, 8 pacientes (34.8%) como borderline lepromatosos (BL) y 1 paciente (4.2%) como borderline tuberculoide (BT). La mayoría de las recidivas son del mismo tipo de lepra que el detectado en el diagnóstico inicial. Un paciente LL recidivó como BL, un paciente BL como LL y un LL como BT (Tabla 1).

BACILOSCOPIA

Al realizar el diagnóstico se obtuvieron frotis cutáneos, así como al completar el tratamiento y en el momento de la recidiva para 13 pacientes que iniciaron su tratamiento en el centro SIHR&LC. Entre estos pacientes, el IB promedio (3.77+) en la recidiva era mayor que el IB inicial (3+). Los 10 pacientes restantes que tomaron su tratamiento PQT inicial en otros hospitales se presentaron en el SIHR&LC, Karigiri, cuando desarrollaron nuevas lesiones, por ej., en el momento de la recidiva.

Los resultados iniciales y post-tratamiento de estos pacientes no estaban disponibles ya que la mayoría presentó la recidiva después de un intervalo de 10 o más años.

Las baciloscopias resultaron positivas en veintidós pacientes (95.6%) recidivantes. Diecisiete baciloscopias eran mayores de IB 4+ (74%). Los pacientes que presentaron infiltraciones y/o nódulos presentaron los valores IB mayores comparados con otras presentaciones clínicas (Tabla 2).

Tabla 3. Presentación clínica comparada con la histopatología en el momento de la recidiva

Presentación clínica	Histopatología		Total
	Activa	Inactiva	
Infiltración y/o nódulos	8	3	11
Máculas/placas eritematosas elevadas	3	1	4
Máculas hipopigmentadas	2	–	2
Reacción ENL	3	1	4
Reacción Tipo 1	1	–	1
IB está aumentado 2+ e IM 2% en dos puntos	1	–	1
Total	18 (78.3%)	5 (21.7%)	23 (100%)

RESULTADOS DE LAS BIOPSIAS CUTÁNEAS

En los 23 casos se efectuó histopatología y en 17 casos activos BL/LL se detectó *M. leprae* teñido y entero. La histopatología reveló baciloscopia negativa en 1 paciente LL con lepra BT activa. En total, 18 casos de 23 presentaron histopatología lepra activa. Un paciente recidivó como lepra histioide, y los macrófagos eran de tipo fusiformes con *M. leprae* entero y teñido y 1 caso recayó como BT con granuloma activo epitelioides y compromiso neural dérmico. La histopatología de los 5 casos restantes reveló formas BL/LL inactivas con *M. leprae* fragmentado/granular.

Histopatología con coexistencia de recidiva y reacción

En tres pacientes, la biopsia reveló patología ENL – vasculitis, neutrófilos, hemorragia, edema intracelular en los casos activos BL/LL con *M. leprae* teñido, en su forma entera. En otro caso, la biopsia presentó patología de reacción Tipo 1 en las muestras de BL activa con *M. leprae* teñido y entero. En un paciente LL, clínicamente diagnosticado como recidiva con reacción ENL, la biopsia reveló patología ENL de tipo LL inactiva con formas fragmentadas y granulomas de *M. leprae*. Este paciente se diagnosticó clínicamente como recidiva con reacción, aunque histológicamente sólo era una reacción ENL, sin recidiva.

La comparación entre las características clínicas al recaer y la actividad inmunológica detectada en la histopatología se presenta en la Tabla 3. Existía una diferencia significativa al comparar la presentación clínica de una forma activa e inactiva de la enfermedad ($p < 0.0001$). Las presentaciones clínicas revelan una forma más activa de la enfermedad en la mayoría de las recidivas.

RESULTADOS DE LA INOCULACIÓN EN ALMOHADILLA PLANTAR (MFP)

Se llevó a cabo la inoculación en la almohadilla plantar (MFP) con tejido recién obtenido de lesiones cutáneas activas en 19 de 23 pacientes con recaídas, con un inóculo preparado e inyectado en las almohadillas plantares. A 4 pacientes no se les pudo realizar la MFP por no disponer de inóculo reciente en el momento del estudio. Se detectó crecimiento en 12 pacientes (63.2%). No se observó crecimiento en 7 casos. Al comparar las baciloscopias con los resultados MFP, 10 de 12 pacientes con MFP positivas presentaban valores IB de 4+ o superior.

No había correlación entre el crecimiento del bacilo en MFP y su estado de reacción, ya que las reacciones tardías son frecuentes con bacilos inactivos sin recidivas. En este estudio, 11 de 19 pacientes tuvieron crecimiento MFP+, pero sólo 4 pacientes se presentaron con reacciones (3 ENL + 1 reacción Tipo 1).

Tabla 4. Histopatología de la recidiva comparada con inoculación MFP

Histopatología	Total	Inoculación MFP			
		Realizado	Positivo	Negativo	No realizado
HD activo	18	15	11	4	3
HD inactivo	5	4	1	3	1
Total	23	19	12	7	4

Tabla 5. Comparación de resistencia entre MFP y método molecular

Método	Sensible a DDS/rifampicina	Resistencia DDS	Resistencia Rifampicina	No crecimiento en MFP (no bacilos viables)	Test no realizado	Total
Método molecular	17	4	1	NA	1	23
MFP	9	2	1	7	4	23

ESTUDIO DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON MFP

Simultáneamente con otro grupo de ratones se llevaron a cabo estudios de resistencias frente al tratamiento antibiótico en 19 de las 23 recidivas con los tres fármacos utilizados en la MB PQT.

Nueve recidivas resultaron sensibles a los 3 fármacos de la MB PQT. Un caso resultó resistente a la rifampicina. Este caso también fue rifampicina resistente por técnicas moleculares. Dos recidivas eran resistentes a la DDS (difenil diamino sulfona). Las técnicas moleculares identificaron 2 casos DDS resistentes más, pero no se pudo realizar MFP porque no se enviaron las muestras. El paciente rifampicina-resistente recayó a los 10 años de completar el tratamiento. Dos pacientes DDS-resistentes recayeron después de 21 años, uno a los 10 y otro después de sólo un año.

Los resultados de inocular en almohadilla plantar se compararon con los resultados de la histopatología al recaer. Se realizó MFP en 15 de los 18 pacientes con infección activa con *M. leprae* entero detectado por microscopía. Once de los 15 casos (73.3%) resultaron en MFP positivos. Había diferencia significativa ($p < 0.0001$) en positividad con la MFP comparando enfermedad activa e inactiva (Tabla 4).

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO PQT DETECTADO POR TÉCNICA MOLECULAR

En 22 de los 23 casos se llevó a cabo una evaluación molecular de resistencias y 17 pacientes resultaron sensibles para los 3 fármacos del tratamiento. Se detectó resistencia DDS en 4 pacientes y a la rifampicina por técnica molecular y MFP en un paciente. De entre los 4 casos DDS resistentes, 2 presentaron mutaciones en la posición codón-53 donde la Treonina cambia a Arginina en el gen *folP* (Thr53Arg) y 2 casos con mutación en el codón-55 donde la Prolina cambia a Leucina (Pro55Leu). En el paciente con resistencia a la rifampicina, la mutación fue en la posición 441 donde el Aspartato cambia a Tirosina en el gen *rpoB* (Asp441Tyr).

Los métodos moleculares y MFP presentaron un 100% de concordancia en los resultados de un paciente con resistencia a la rifampicina y 2 pacientes con resistencia DDS. De los 23 casos, 17 fueron sensibles por métodos moleculares y 9 por técnica MFP, pero 7 pacientes no presentaron bacilos viables para poder validar la resistencia por MFP (Tabla 5).

DISCUSIÓN

El estudio describe los tipos clínicos de recidivas y su correlación con el Índice Bacteriológico, características histopatológicas, resultado de inoculación en almohadilla plantar y técnicas moleculares para resistencias en un grupo de pacientes multibacilares.

En este estudio, la recidiva clínica se detectó con un promedio de 9.41 años después de completar la PQT, similar a las recaídas MB evaluadas en otros estudios.⁹ Aunque el período entre completar la PQT y la aparición de nuevas lesiones varió entre 2 a 25 años, en el 70% de los pacientes el intervalo fue superior a los 6 años. Las recaídas MB más precoces se detectaron a los 2 años de haber completado el tratamiento. Sin embargo, la mayoría de recidivas se presentan mucho más tarde, como revela este y otros estudios similares. Pattyn *et al.*, sugieren que la recidiva es causa de un tratamiento inadecuado (MB tratado como PB) con una incompleta inactivación de los bacilos, y como resultado las recidivas son precoces en el tiempo, mientras las recidivas por bacilos persistentes o mutantes resistentes son tardías.¹⁰

Veintidós de los casos se presentaron en los centros de atención sanitaria preocupados por

la aparición de las nuevas lesiones después de completar el tratamiento. Hay que fomentar la auto-presentación del paciente en busca de ayuda como estrategia para detectar recidivas precoces, ya que los programas sanitarios quizás no dispongan de los recursos necesarios para un seguimiento largo para detectar recidivas de lepra en el campo.

La mayoría de las recidivas clínicas en esta investigación (97%) lo hicieron con la misma clasificación Ridley-Jopling es decir la misma forma del diagnóstico inicial, revelando que el estado anérgico de estos pacientes seguía inalterado incluso después de completar el tratamiento. Esto se confirma con el análisis de las características histopatológicas y por los estudios de otros autores.⁹

El 97% de las recidivas clínicas se confirmaron mediante baciloscopia positiva. El examen microscópico de un frotis cutáneo es probablemente el instrumento más importante para confirmar un diagnóstico de recaída. Aunque no se disponga de resultados de frotis cutáneos anteriores, una baciloscopia cutánea positiva junto con características clínicas de nuevas lesiones serían considerados como confirmación de una recidiva.

Como la caída del IB es de un log por año, un resultado IB de 4+ en el diagnóstico inicial debería reducirse a un 2+ después de 2 años de PQT. Así que resultado de 4+IB o más al recaer a los dos años después de finalizar el tratamiento (RFT, en inglés) puede considerarse como confirmación de recidiva, aunque no se disponga de resultados de baciloscopias iniciales.

Un valor mayor de frotis cutáneo (3.77) al recaer comparado con el valor promedio de las baciloscopias (3.00) en el momento del diagnóstico, así como una variación de los valores iniciales hacia valores superiores en la escala IB al recaer probablemente indica que el estado inmunológico de estos pacientes en relación a la lepra no ha variado después del tratamiento.

Las características histopatológicas confirmaron la presencia de infección activa en el 78.2% de los diagnósticos clínicos, recidivados con baciloscopia positiva. El examen histopatológico de la biopsia cutánea proporciona hallazgos importantes para diagnosticar recidivas como son la presencia de bacilos enteros, actividad o remisión de la enfermedad y evidencia de reacciones. También es útil para distinguir reacciones de enfermedad activa.

El crecimiento confirmado en MFP confirma el diagnóstico de recidiva en alrededor del 63% de los pacientes diagnosticados con recidiva frotis positiva. La multiplicación del *M. leprae* no se detectó en pacientes con valores IB bajo o en pacientes con enfermedad de Hansen inactiva, en la que la histopatología presenta mayormente bacilos fragmentados.

Las técnicas moleculares para evaluar posibles resistencias al tratamiento entre las recaídas sólo detectaron un paciente rifampicina resistente y la resistencia DDS se detectó en cuatro casos. En nuestro estudio, los resultados de la técnica molecular y la MFP coincidieron en un paciente para la resistencia a la rifampicina y dos pacientes para resistencia DDS. De los 23 casos, 17 eran positivos con la técnica molecular y 9 con la técnica MFP, sin embargo, en 7 no se aislaron bacilos viables para poder validar la resistencia por MFP. Por tanto, hay que aplicar técnicas moleculares y MFP cuando sea posible para detectar presencia y posible viabilidad del *M. leprae*.

La mayoría de las recaídas de este estudio son tardías, y la causa más probable es la presencia de bacilos *M. leprae* persistentes. Se presentan cinco casos con evidencia de resistencia al tratamiento anti-microbiano.

El estudio reveló una buena concordancia entre las características clínicas y la baciloscopia cutánea para el diagnóstico de recaída. Por lo tanto, el examen del frotis cutáneo es importante para confirmar un diagnóstico clínico de posible recaída. La histopatología y la inoculación en almohadilla plantar de ratón presentaron un grado de concordancia menor con el diagnóstico clínico de la recaída. La histopatología es especialmente útil en la diferenciación entre infección activa, es decir, enfermedad, y reacción. La inoculación en almohadilla plantar tiene un papel limitado en el diagnóstico y control de las recaídas ya que los resultados tardan varios meses. La metodología molecular para evaluar la resistencia al tratamiento es útil para descartar fármaco-resistencias como posible causa de recaída. Sin embargo, los métodos moleculares necesitan más estudios para identificar nuevos codones indicadores de resistencia a la rifampicina (si hay) y una técnica para identificar resistencia a la clofazimina.

Hay que fortalecer la formación sanitaria del paciente en el momento de RFT para que percibe la presencia de nuevas lesiones. Este sistema ayudará al mismo paciente a detectar una posible recaída ya que quizás no disponga de servicios de atención sanitaria de seguimiento y evaluación clínica. Las recaídas deben tratarse precozmente para que no haya más transmisión de la infección. Se pueden proporcionar a los pacientes después de RFT material con fotografías de las lesiones más comunes en las recaídas, incluso algunas sesiones de educación y formación sanitaria.

En conclusión, la necesidad de un suministro adecuado y regular de PQT para pacientes multi-bacilares no es la única manera de evitar recaídas. La adherencia a la PQT también contribuirá a minimizar la fármaco-resistencia y la reinfección, así que hay que empoderar al paciente para que pueda reportar la aparición de nuevas lesiones o cualquier cambio en el estado de las antiguas lesiones para detectar recaídas precozmente. Hay que capacitar a los clínicos y técnicos de laboratorio para que diagnostiquen recaídas mejorando su capacitación profesional. La creación de centros sanitarios en cada distrito coordinados con los programas nacionales facilitaría el diagnóstico y tratamiento de las recaídas en lepra.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a todo el personal administrativo y de laboratorio del “Schiefelin Institute of Health-Research and Leprosy Center – Karigiri”, que estuvieron involucrados en la recogida de muestras y el análisis de los datos. Nuestro agradecimiento especial al Dr. Mannam por ayudarnos en el análisis estadístico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Unit WHOL. Risk of relapse in leprosy. 1994 [citado el 5 de marzo de 2021]; Disponible en: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/61868>>
2. Jamet P, Ji B. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Mycobact Dis Off Organ Int Lepr Assoc*, 1995; 63(2): 195–201.
3. Waters MF. Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. *Lepr Rev*, 1995;66(1): 1–9.
4. Jerajani HR. Book review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2010; 76(3): 309–310.
5. Ramu G. Clinical features and diagnosis of relapses in leprosy. *Indian J Lepr*, 1995; 67(1): 45–59.
6. Cellona RV, Balagon MFV, dela Cruz EC, Burgos JA, Abalos RM, Walsh GP *et al*. Long-term efficacy of 2 year WHO multiple drug therapy (MDT) in multibacillary (MB) leprosy patients. *Int J Lepr Mycobact Dis Off Organ Int Lepr Assoc*, 2003; 71(4): 308–319.
7. Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A. Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length of therapy. *Lepr Rev*, 2000; 71(2): 144–153.
8. Jamet P, Ji B. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Mycobact Dis Off Organ Int Lepr Assoc*, 1995; 63(2): 195–201.
9. Shetty VP, Wakade AV, Ghate SD, Pai VV, Ganapati RR, Antia NH. Clinical, histopathological and bacteriological study of 52 referral MB cases relapsing after MDT. *Lepr Rev*, 2005; 76(3): 241–252.
10. Pattyn SR, Groenen G, Bourland J, De Muynck A, Grillone S, Grossetete G *et al*. The incubation time of relapses after treatment of multibacillary leprosy with rifampicin containing regimens. *Eur J Epidemiol*, 1988;4(2): 231–234.
11. Desikan KV. Relapse, reactivation or reinfection? *Indian J Lepr*, 1995; 67(1): 3–11.