
Directrices para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra



Organización
Mundial de la Salud

Directrices para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra



Organización
Mundial de la Salud

Directrices para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra

ISBN: 978-92-9022-700-7

© Organización Mundial de la Salud 2018

Algunos derechos reservados. Este trabajo está disponible bajo Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO licencia (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Según los términos de esta licencia, puede copiar, redistribuir y adaptar el trabajo para fines no comerciales, siempre que el trabajo se cite adecuadamente, como se indica a continuación. En cualquier uso de este trabajo, no debe sugerirse que la OMS respalda a ninguna organización, productos o servicios específicos. El uso del logotipo de la OMS no está permitido. Si adapta el trabajo, debe licenciar su trabajo bajo la misma licencia de Creative Commons o su equivalente. Si crea una traducción de este trabajo, debe agregar el siguiente aviso legal junto con la cita sugerida: “Esta traducción no fue creada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS no es responsable del contenido o la exactitud de esta traducción. La edición original en inglés será la edición vinculante y auténtica”.

Cualquier mediación relacionada con disputas derivadas de la licencia se llevará a cabo de conformidad con las normas de mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Cita sugerida. Pautas para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra. Nueva Delhi: Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional para Asia Sudoriental; 2017. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Datos de catalogación en publicación (CIP). Los datos del CIP están disponibles en <http://apps.who.int/iris>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OMS, visite <http://apps.who.int/bookorders>. Para enviar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, consulte <http://www.who.int/about/licensing>.

Materiales de terceros. Si desea reutilizar material de este trabajo que se atribuye a un tercero, como tablas, figuras o imágenes, es su responsabilidad determinar si se necesita permiso para esa reutilización y obtener el permiso del titular de los derechos de autor. El riesgo de reclamaciones resultantes de la infracción de cualquier componente de terceros en el trabajo recae exclusivamente en el usuario.

Renuncias generales. Las designaciones empleadas y la presentación del material en esta publicación no implican la expresión de ninguna opinión por parte de la OMS con respecto a la situación legal de ningún país, territorio, ciudad o área o de sus autoridades, ni a la delimitación de sus Fronteras. Las líneas punteadas y discontinuas en los mapas representan líneas de borde aproximadas para las cuales aún no hay un acuerdo completo. La mención de compañías específicas o de ciertos productos de fabricantes no implica que sean aprobadas o recomendadas por la OMS con preferencia a otras de naturaleza similar que no se mencionan. A excepción de errores y omisiones, los nombres de los productos propietarios se distinguen por letras mayúsculas iniciales.

La OMS ha tomado todas las precauciones razonables para verificar la información contenida en esta publicación. Sin embargo, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ya sea expresa o implícita. La responsabilidad de la interpretación y el uso del material recae en el lector. En ningún caso, la OMS será responsable de los daños derivados de su uso.

Tabla de contenido

Abreviaciones y acrónimos.....	v
Expresiones de gratitud	vii
Contribuyentes	viii
Resumen ejecutivo	xi
Partie I: Processus de développement de lignes directrices	1
1. Introducción	1
2. Razón fundamental.....	4
3. Público objetivo	4
4. Metas y objetivos	5
5. Métodos	5
6. Preguntas clave	8
7. Métodos de revisión sistemática.....	11
8. Valoración de la calidad de la evidencia.....	12
9. Valores, preferencias y consideraciones éticas	12
10. Formulación de recomendaciones	14
Parte II: Recomendaciones.....	17
1. Diagnóstico.....	17
2. Tratamiento para la lepra	19
3. Profilaxis.....	24
4. Implementación y evaluación	28
5. Actualizando.....	28
Parte III: Prioridades de investigación.....	29
1. Diagnóstico de lepra	29
2. Tratamiento de la lepra	29
3. Prevención de la lepra	30
Referencias.....	31
<i>Anexidades</i>	
1. Resumen sobre revisión de conflictos de intereses.....	38
2. Tablas de Evidencia a Recomendación	41
3. Guía para las discusiones de grupos focales para identificar valores y preferencias de personas afectadas por la lepra	86
4. Tablas de GRADOS e informe de revisión de la literatura	89

Abreviaciones y acrónimos

ADN	ácido desoxirribonucleico
AMM	administración masiva de medicamentos
COLEP	Estudio sero-epidemiológico prospectivo sobre transmisión por contacto y quimioprofilaxis en lepra
CRE	Oficina de Cumplimiento, Gestión de Riesgos y Ética (<i>Office of Compliance, Risk Management and Ethics</i>)
DI	Declaración de interés
ECA	ensayo controlado aleatorio
ELISA	Ensayo inmunoenzimático (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
ERG	Grupo de revisión externa (<i>External Review Group</i>)
ETD	enfermedades tropicales desatendidas
GDG	Grupo de Desarrollo de Directrices (<i>Guideline Development Group</i>)
GLP	Programa Global de Lepra (<i>Global Leprosy Programme</i>)
GRADE	Calificación de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluación. (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
GRC	Comité de Revisión de Directrices (<i>Guideline Review Committee</i>)
IC	intervalo de confianza
IDRI	Instituto de Investigación de Enfermedades Infecciosas (<i>Infectious Disease Research Institute</i> , Estados Unidos de América)
ILEP	Federación Internacional de Asociaciones Anti-Lepra
LPEP	Profilaxis post-exposición para la lepra (estudio)
LRI	Iniciativa de Investigación de la Lepra (<i>Leprosy Research Initiative</i>)
MB	Multibacilar
NDO-LID	disacárido natural octil-lepra IDRI diagnóstico
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONG	organización no gubernamental
PQT	poliquimioterapia
PAI	Programa Ampliado de Inmunización
PB	Paucibacilar
PCR	reacción en cadena de polimerasa (<i>polymerase chain reaction</i>)
PICO	población, intervención, comparador, desenlace

QUADAS	Evaluación de la calidad de los estudios de precisión diagnóstica (<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>)
RR	riesgo relativo
RRR	reducción del riesgo relativo
SAGE	Grupo Consultivo Estratégico de Expertos en Inmunización (<i>Strategic Advisory Group of Experts on Immunization</i>)
SDR	rifampicina en una sola dosis (<i>single-dose rifampicin</i>)
SE	suma de errores
TB	Tuberculosis
UPQT	uniforme PQT
US\$	dólar de los Estados Unidos
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
VPP	valor predictivo positivo

Expresiones de gratitud

El desarrollo de estas pautas fue coordinado por Laura Gillini, Oficial Médico, Programa Global de Lepra (*Global Leprosy Programme*; GLP) y supervisada por Erwin Cooreman, Líder de Equipo de GLP.

El GLP desea agradecer a los miembros del Grupo de Desarrollo de Directrices (*Guideline Deveopment Group*; GDG), a los miembros del Grupo de Revisión Externa (*External Review Group*; ERG) y al personal de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que contribuyeron al desarrollo de estas directrices como parte del Grupo Directivo o como revisores. El GLP agradece los aportes proporcionados por los programas nacionales de lepra de los siguientes países: Colombia, la República Democrática del Congo, India, Marruecos y Filipinas. GLP está particularmente agradecido a las personas afectadas por la lepra que participaron en las discusiones de grupos focales en Colombia, Ghana, India y Nepal sobre diagnóstico, tratamiento y detección de contactos.

Las pautas para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra se desarrollaron con el respaldo total de la Fundación Nippon.

Contribuyentes

Estas directrices fueron un esfuerzo de colaboración entre el GDG, un metodólogo, un revisor sistemático, ERG y el Grupo Directivo de la OMS. El GDG y el ERG incluyeron personas afectadas por la lepra. Todos los contribuyentes completaron un formulario de Declaración de Interés de la OMS (DI) (resumido en el Anexo 1).

Grupo de Desarrollo de Directrices

El GDG estaba formado por las siguientes personas: el profesor Jacques Grosset (presidente), profesor emérito de medicina de la Universidad Johns Hopkins, vive en Francia; Profesor Marcos Boulos, Universidad de Sao Paulo, Brasil; Profesor Emmanuelle Cambau, Universidad Paris Diderot, Francia; Profesor Sang Nae Cho, Facultad de Medicina de la Universidad Yonsei, República de Corea; Profesor Nilanthi R. da Silva, Universidad de Kelaniya, Sri Lanka; Dra. Sara Irène Eyangoh, Centro Pasteur du Cameroun, Camerún; Dra. Deanna Hagge, Hospital de Anandabad, Nepal; Dra. Marie Jocelyn Te, Programa Regional de Control y Prevención de la Lepra, Ministerio de Salud, Filipinas; El Dr. Willem (Pim) Kuipers, Federación Internacional de Asociaciones contra la Lepra (ILEP), vive en Australia; Dr. Anil Kumar, Programa Nacional de Erradicación de la Lepra, Ministerio de Salud y Bienestar Familiar, India; El profesor Bhushan Kumar, Shalby Multispecialty Hospital, India; Profesor Mourad Mokni, Universidad de Túnez, Túnez; Dr. Indranil Mukhopadhyay, Fundación de Salud Pública de India, India; Sr. Vagavathali Narsappa, Asociación de personas afectadas por la lepra, India; Profesor Travis Porco, Fundación Francis I. Proctor, Departamento de Epidemiología y Bioestadística y Departamento de Oftalmología, Universidad de California, Estados Unidos de América; El Dr. Paul Saunderson, Misiones Americanas de Lepra, Presidente de la Comisión Técnica de ILEP, vive en Noruega; Dr. Vineeta Shanker, Fundación Sasakawa-India para la Lepra, India; Dra. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, Facultad de Medicina, Universitas Airlangga-Dr Soetomo Teaching Hospital, Indonesia; Profesor W. Cairns Smith, Profesor Emérito de Epidemiología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Aberdeen, Reino Unido; Profesor Marcos Virmond, Instituto Lauro de Souza Lima, Brasil; Dr. Rie Yotsu, Sanatorio Nacional de Suruga, Japón.

Metodólogo

El metodólogo fue el profesor Roger Chou, Departamento de Informática Médica y Epidemiología Clínica y Departamento de Medicina, Universidad de Salud y Ciencia de Oregon, Estados Unidos de América.

Revisor sistemático

Las revisiones sistemáticas de la evidencia de estas pautas fueron realizadas por la Dra. Amudha Poobalan, Instituto de Ciencias de la Salud Aplicadas, Facultad de Medicina, Ciencias Médicas y Nutrición, Universidad de Aberdeen, Reino Unido.

Grupo de revisión externa

El ERG consistió en las siguientes personas:

Dra. Shengelia Bakhuti, Fundación Novartis, Suiza; Dr. Marivic F. Balagon, Centro Leonard Wood Memorial para la Investigación de Tuberculosis y Lepra, Filipinas; Dr. Wim H. van Brakel, Países Bajos Leprosy Relief, Países Bajos; La Sra. Paula Soares Brandao, Panel de Mujeres y Hombres Afectados por la Lepra (ILEP), vive en Brasil; Dr. Hughes Davis, Novartis Global Drug Development, Suiza; El Sr. Mathias Duck, Panel de Mujeres y Hombres Afectados por la Lepra (ILEP), vive en Paraguay; Profesor N.K. Ganguly, Instituto Nacional de Inmunología, India; El profesor Mohan D. Gupte, Presidente del Grupo de Asesoramiento Técnico sobre la Lepra, India; Profesora Eliane Ignotti, Universidad Estatal de Mato Grosso, Brasil; Dr. Herman-Joseph Kawuma, Asociación Alemana de Alivio de Tuberculosis y Lepra, Uganda; Dr. Ibtissam Khoudri, Programa Nacional de Lepra, Ministerio de Salud, Marruecos; Sra. Rachna Kumari, Panel de Mujeres y Hombres Afectados por la Lepra (ILEP), vive en la India; Dr. Jean Norbert Mputu Luengu, Programa Nacional de Lepra, Ministerio de Salud, República Democrática del Congo; Profesor Takahiro Nanri, Fundación de Salud Sasakawa Memorial, Japón; El Sr. Kofi Nyarko, Panel de Mujeres y Hombres Afectados por la Lepra (ILEP), vive en Ghana; El profesor Jan Hendrik Richardus, del Centro Médico Erasmus, de la Universidad de Rotterdam, Países Bajos; El Sr. Amar Bahadur Timalina, Panel de Mujeres y Hombres Afectados por la Lepra (ILEP), vive en Nepal; Dr. Nestor Vera, Programa Nacional de Lepra, Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia; Profesor Mitchell G. Weiss, Instituto Suizo de Salud Pública y Tropical, Basilea, Suiza.

Grupo Directivo de la OMS

El Grupo Directivo de la OMS incluyó a miembros con experiencia en las áreas de propiedad intelectual, evaluación de medicamentos esenciales, manejo de enfermedades tropicales desatendidas (ETD) y género, equidad y derechos humanos.

Miembros:

Dr. Erwin Cooreman, Líder, GLP, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental

Dra. Laura Gillini, GLP, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental

Dr. VRR Pemmaraju, GLP, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental

Dra. Manisha Shridar, Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental

Dra. Klara Tisocki, Política, acceso y uso, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental

Dr. Md Jamsheed Ahmed, Enfermedades Tropicales Desatendidas, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental

Dr. Davison Munodawafa, Derechos Humanos y Género, Oficina Regional de la OMS para África

Dr. Eduardo Calderón Pontaza, Derechos Humanos, Oficina de Asesoría Jurídica, Organización Panamericana de la Salud / Oficina Regional de la OMS para las Américas

Sr. Dimitry Esin, Enfermedades tropicales desatendidas, sede de la OMS

Dr. Linh Nguyen-Nhat, Programa Mundial contra la Tuberculosis, sede de la OMS

Resumen ejecutivo

Fondo

La lepra es una enfermedad que afecta predominantemente a la piel y los nervios periféricos, lo que resulta en neuropatía y consecuencias asociadas a largo plazo, incluidas deformidades y discapacidades. La enfermedad está asociada con el estigma, especialmente cuando hay deformidades presentes. A pesar de la eliminación de la lepra como un problema de salud pública (definido como el logro de una prevalencia puntual de menos de 1 por cada 10 000 habitantes) a nivel mundial en 2000 y a nivel nacional en la mayoría de los países para 2005, los casos de lepra siguen ocurriendo. En 2016 se notificaron más de 200 000 casos nuevos de lepra. Por lo tanto, la orientación sobre el diagnóstico temprano y el tratamiento de la lepra es esencial para reducir la carga de esta enfermedad.

La lepra se clasifica como paucibacilar (PB) o multibacilar (MB), según el número de lesiones cutáneas, la presencia de afectación nerviosa y la identificación de bacilos en el frotis de piel. El tratamiento estándar para la lepra implica el uso de múltiples (dos o tres) medicamentos; La duración del tratamiento, la dosis y la cantidad de antibióticos dependen del tipo de lepra (PB o MB) y la edad del paciente (adulto o niño). Las estrategias para prevenir la lepra incluyen la vacunación o el uso de antibióticos profilácticos entre las personas expuestas.

Justificación y métodos

El propósito de estas directrices de la OMS es proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra, utilizando métodos de desarrollo de directrices de la OMS basados en el proceso GRADE¹. Los documentos previos de orientación sobre la lepra se desarrollaron a través de los informes de las reuniones del Comité de Expertos y / o mediante otros documentos técnicos, sin un proceso formal de desarrollo de directrices. Para la prevención de la lepra, estas pautas se centran en el uso de antibióticos (quimioprofilaxis). Aunque las vacunas podrían prevenir la lepra, las regulaciones de la OMS requieren que el Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico en Inmunización (*Strategic Advisory Group of Experts on Immunization; SAGE*) formule todas las recomendaciones de vacunación (inmunoprofilaxis). Por lo tanto, el Grupo de Desarrollo de Directrices (GDG) revisó la evidencia sobre las vacunas pero no formuló recomendaciones;

1 GRADE: Calificación de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluación. (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)

más bien, los hallazgos sobre las vacunas se compartieron con el grupo de trabajo SAGE bacilo Calmette-Guérin (BCG) para informar sus recomendaciones.

La audiencia principal para estas pautas de la OMS incluye personas involucradas en la formulación de políticas de lepra y médicos que manejan la lepra, particularmente en países de ingresos bajos y medios.

Estas directrices se desarrollaron de acuerdo con los procedimientos establecidos por el Comité de Revisión de Directrices de la OMS (*Guideline Review Committee; GRC*). El alcance de las directrices y las revisiones sistemáticas asociadas se determinaron en octubre de 2016. Se encargaron revisiones sistemáticas para abordar las preguntas clave desarrolladas en el proceso de determinación del alcance sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra. Las recomendaciones fueron formuladas por un GDG multidisciplinario y representativo a nivel regional en una reunión celebrada en mayo de 2017 y en una reunión posterior en octubre de 2017, según disponibilidad de pruebas adicionales. El enfoque GRADE se utilizó para formular y categorizar la fuerza de las recomendaciones (fuerte o condicional), y se adaptó a las preguntas relacionadas con las pruebas de diagnóstico. GRADE incluye una evaluación de la calidad de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja), consideración del balance general de los beneficios a los daños (a nivel individual y de la población), valores y preferencias del paciente / trabajador de salud, uso de recursos, efectos en equidad, rentabilidad y consideración de la viabilidad y la eficacia en una variedad de entornos, incluidos los entornos con recursos limitados y aquellos en los que el acceso a la infraestructura de laboratorio y las pruebas especializadas es limitado. No hubo evidencia sobre los beneficios y daños del tratamiento para la lepra resistente a los medicamentos; por lo tanto, las recomendaciones para este tema se basaron en la opinión de expertos. El proceso también identificó otras brechas de investigación clave para ayudar a informar la futura agenda de investigación para la lepra. Estas directrices no abordan los aspectos programáticos de la gestión de la lepra, que están cubiertos por la Estrategia mundial para la lepra 2016-2020 de la OMS “Acelerar la acción hacia un mundo sin lepra” y su Manual Operativo y Guía de Monitoreo y Evaluación que lo acompañan.

Resumen de recomendaciones

En la tabla 1 se resumen las recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra con antibióticos (quimioprofilaxis).

Diagnóstico de lepra

Las pautas no recomiendan pruebas adicionales además de los métodos estándar para el diagnóstico de la lepra: el diagnóstico de la lepra se basa en la presencia de al menos uno de los tres signos cardinales: (i) pérdida definitiva de la sensibilidad en un parche o mancha

pálida (hipopigmentada) o rojiza de la piel; (ii) nervio periférico engrosado o agrandado con pérdida de la sensibilidad y / o debilidad de los músculos alimentados por ese nervio; o (iii) presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en un frotis de piel de hendidura. El diagnóstico clínico de la lepra precoz y la lepra PB puede ser un desafío. Por lo tanto, se han desarrollado varios ensayos serológicos y otros análisis de laboratorio para complementar los métodos de diagnóstico clínico. Sin embargo, los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA) y los análisis de flujo lateral se asocian con una baja precisión diagnóstica para la lepra PB. Aunque algunos ensayos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR) están asociados con una mayor precisión diagnóstica, carecen de estandarización, no están disponibles comercialmente y serían difíciles de realizar en la mayoría de los entornos de atención primaria de salud.

Las pautas tampoco recomiendan ninguna prueba para el diagnóstico de la lepra en contactos asintomáticos. La precisión predictiva de las pruebas de diagnóstico para identificar a las personas que desarrollarán lepra es baja, con valores predictivos positivos pobres.

Tratamiento de la lepra

Las pautas recomiendan un régimen de 3 medicamentos de rifampicina, dapsona y clofazimina para todos los pacientes con lepra, con una duración de tratamiento de 6 meses para la lepra PB y 12 meses para la lepra MB. Esto representa un cambio con respecto al tratamiento estándar actual para la lepra PB, que es la rifampicina y la dapsona durante 6 meses, debido a algunas pruebas que indican mejores resultados clínicos con un régimen de 3 medicamentos, 6 meses sobre un régimen de 2 medicamentos, 6 meses. Una ventaja potencial de usar los mismos tres medicamentos para la lepra PB y MB es la simplificación del tratamiento (es decir, el mismo blíster podría usarse para tratar ambos tipos de lepra) y el impacto reducido de la clasificación errónea de la lepra MB como la lepra PB, ya que recibe un régimen de 3 medicamentos. Para la lepra MB, el tratamiento estándar actual es un régimen de 3 medicamentos durante 12 meses. La evidencia sobre los beneficios y daños potenciales de un régimen de 3 medicamentos más corto (6 meses) fue limitada y no concluyente, con un aumento potencial en el riesgo de recaída. Por lo tanto, el GDG determinó que no había suficiente evidencia de resultados equivalentes para apoyar una recomendación para acortar la duración del tratamiento para la lepra MB.

Para la lepra resistente a la rifampicina, las pautas recomiendan el tratamiento con al menos dos medicamentos de segunda línea (claritromicina, minociclina o quinolona) más clofazimina por día durante 6 meses, seguidos de clofazimina más uno de estos medicamentos por 18 meses adicionales. Cuando la resistencia a la ofloxacina también está presente, no debe usarse una fluoroquinolona como parte del tratamiento de segunda línea. El régimen de elección en tales casos consistirá en 6 meses de claritromicina, minociclina y clofazimina seguidos de claritromicina o minociclina más clofazimina durante 18 meses adicionales.

Se ha informado resistencia en varios países, aunque el número de pacientes es pequeño. La evidencia sobre los beneficios y los daños potenciales de los regímenes alternativos para la lepra resistente a los medicamentos no estaba disponible. Por lo tanto, las recomendaciones para los regímenes de segunda línea se basan en la opinión de expertos y en la actividad conocida de fármacos alternativos, incluida la probabilidad de resistencia cruzada.

Prevención de la lepra mediante quimioprofilaxis

Las pautas recomiendan el uso de una dosis única de rifampicina (*single-dose rifampicin*; SDR) como tratamiento preventivo para los contactos de pacientes con lepra en adultos y niños (a partir de 2 años), después de excluir la enfermedad de lepra y tuberculosis (TB) y en ausencia de otras contraindicaciones. El ensayo controlado aleatorizado (ECA) COLEP encontró SDR en los contactos de lepra asociados con una reducción del 57% en el riesgo de lepra después de 2 años y del 30% después de 5 a 6 años; SDR también parece ser altamente rentable, con una relación de costo-efectividad incremental de US\$ 158 por caso adicional de lepra prevenida.

La capacidad de los programas para identificar y administrar adecuadamente los contactos de las personas con lepra es un requisito previo para la implementación exitosa de la recomendación. Debido a que la lepra es altamente estigmatizada, se debe tener precaución al implementar SDR, particularmente para los contactos fuera de la familia del paciente. Los programas deben respetar el deseo de los pacientes de revelar o no revelar su diagnóstico. Cuando los pacientes no autorizan la divulgación, el GDG no recomienda la identificación o la selección de contactos, que es un requisito previo para prescribir un tratamiento preventivo. En entornos hiperendémicos, un enfoque general (es decir, el tratamiento de todos los miembros de la comunidad sin identificar a los contactos) podría ser más factible y reducir los daños potenciales relacionados con la divulgación de un diagnóstico de lepra.

Tabla 1. Recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y quimioprofilaxis de la lepra (resumen)

Área de la recomendación	Recomendación	Fuerza	Calidad de la evidencia
DIAGNÓSTICO			
Diagnóstico de lepra	El diagnóstico de la lepra puede basarse en un examen clínico, con o sin frotis de piel cortada o un examen patológico de biopsias.	Condicional	Bajo
Diagnóstico de la infección por lepra	Actualmente no hay pruebas recomendadas para diagnosticar la infección por lepra (lepra latente) entre los contactos asintomáticos.	Condicional	Bajo
TRATAMIENTO			
Tratamiento de la lepra.	El mismo régimen de 3 medicamentos de rifampicina, dapsona y clofazimina puede usarse para todos los pacientes con lepra, con una duración de tratamiento de 6 meses para la lepra PB y 12 meses para la lepra MB.	Condicional	Bajo
Tratamiento de la lepra farmacorresistente	<p>Los pacientes con lepra con resistencia a la rifampicina pueden tratarse con al menos dos de los siguientes medicamentos de segunda línea: claritromicina, minociclina o quinolona (ofloxacina, levofloxacina o moxifloxacina), más clofazimina diaria durante 6 meses, seguida de clofazimina más una de las segundas medicamentos de línea diariamente durante 18 meses adicionales.</p> <p>Los pacientes con lepra con resistencia a la rifampicina y la ofloxacina pueden tratarse con los siguientes medicamentos: claritromicina, minociclina y clofazimina durante 6 meses seguidos de claritromicina o minociclina más clofazimina durante 18 meses adicionales.</p>	Condicional	No hay evidencia recuperada (basada en la opinión de expertos)

Área de la recomendación	Recomendación	Fuerza	Calidad de la evidencia
PREVENCIÓN			
<p>Quimioprofilaxis para contactos de pacientes con lepra</p>	<p>La rifampicina de dosis única (SDR) se puede usar como tratamiento preventivo de la lepra para los contactos de pacientes con lepra (adultos y niños de 2 años o más), después de excluir la enfermedad de lepra y tuberculosis (TB) y en ausencia de otras contraindicaciones.</p> <p>Esta intervención será implementada solo por programas que puedan garantizar: (i) manejo adecuado de los contactos, y (ii) consentimiento del caso índice para revelar su enfermedad.</p>	<p>Condicional</p>	<p>Moderado</p>

Partie I: Processus de développement de lignes directrices

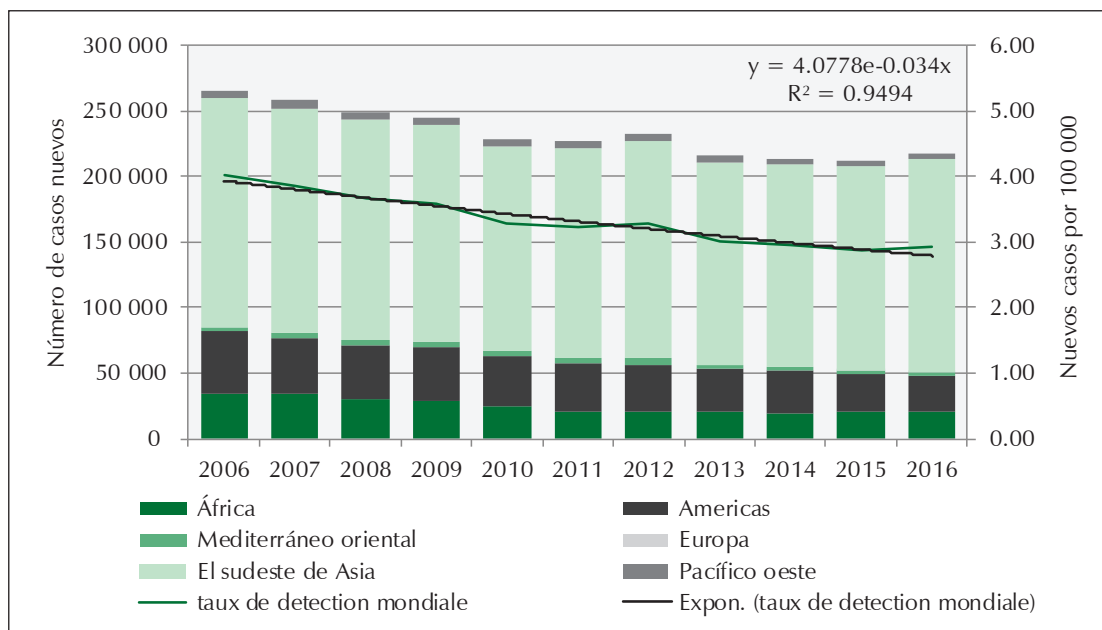
1. Introduction

La lepra es una enfermedad que afecta predominantemente a la piel y los nervios periféricos, lo que resulta en neuropatía y consecuencias asociadas a largo plazo, incluidas deformidades y discapacidad. Mientras que en épocas anteriores era común en climas templados (por ejemplo, Europa), hoy en día la lepra se limita principalmente a las regiones tropicales y subtropicales. La enfermedad está asociada con el estigma, especialmente cuando hay deformidades presentes. La transmisión de la lepra es poco conocida, aunque se cree que se debe a la inhalación de gotitas que contienen el agente causante, *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Sin embargo, la transmisión a través del contacto con la piel u otros medios no puede ser excluida por completo. La lepra tiene un reservorio en armadillos y algunos otros animales.

Hasta el 95% de los pacientes expuestos a *M. leprae* no desarrollarán la enfermedad, lo que sugiere que la inmunidad del huésped juega un papel importante en la progresión y el control de la enfermedad. El tiempo de incubación es variable, de 2 a 20 años o más.

La lucha contra la lepra ha tenido un éxito considerable, como lo demuestra la eliminación de la lepra como un problema de salud pública (definido como una prevalencia puntual por debajo de 1 por 10 000 habitantes) en 2000 a nivel mundial y nacional en la mayoría de los países para 2005. Sin embargo el número de pacientes nuevos diagnosticados con lepra sigue siendo significativo, con más de 200 000 en 2016 (1). La nueva tasa de detección de casos de la enfermedad (un proxy de la tasa de incidencia) está disminuyendo lentamente (Fig. 1)

Fig. 1. Tendencia en la detección de casos y la tasa de detección de casos, por región de la OMS, 2006–2016



La lepra se diagnostica al encontrar al menos uno de los siguientes signos cardinales:

- (1) Pérdida definitiva de la sensibilidad en un parche o mancha pálida (hipopigmentada) o rojiza de la piel;
- (2) nervio periférico engrosado o agrandado, con pérdida de sensibilidad y / o debilidad de los músculos que alimenta dicho nervio;
- (3) Presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en un frotis de piel de hendidura.

La lepra es una enfermedad altamente variable, que afecta a diferentes personas de diferentes maneras, de acuerdo con su respuesta inmune. Aquellos en un extremo del espectro, con un alto nivel de inmunidad, albergan un bajo número de bacilos y se les conoce como pacientes con lepra PB. Aquellos con muchos bacilos en el cuerpo se conocen como pacientes con lepra MB. En 2016, la OMS lanzó la Estrategia mundial para la lepra 2016–2020 “Acelerar la acción hacia un mundo sin lepra” (2) y en 2017, la OMS revisó las definiciones de casos de lepra PB y MB, a través de la publicación de una Guía de monitoreo y evaluación de Estrategia mundial (3), como sigue:

Paucibacilar (PB) caso: un caso de lepra con 1 a 5 lesiones cutáneas, sin presencia demostrada de bacilos en un frotis cutáneo;

Multibacilar (MB) caso: un caso de lepra con más de cinco lesiones cutáneas; o con afectación nerviosa (neuritis pura, o cualquier número de lesiones cutáneas y neuritis); o con la presencia demostrada de bacilos en un frotis cutáneo, independientemente del número de lesiones cutáneas.

El diagnóstico precoz y el tratamiento completo con poliquimioterapia (PQT) siguen siendo las estrategias clave para reducir la carga de la enfermedad de la lepra. Además, la vacuna BCG es una herramienta eficaz para la prevención de la lepra. En 1982 se introdujeron regímenes estándar de PQT para PB (dos medicamentos) y MB (tres medicamentos) para la lepra, con una duración de tratamiento de 6 meses para la lepra PB y desde un mínimo de 24 meses y en 1998 se redujo a 12 meses para la lepra MB recomendación del Comité de Expertos de la OMS (4). El PQT se proporciona en envases tipo blíster, cada uno de los cuales contiene 4 semanas de tratamiento. Hay paquetes de blísteres específicos disponibles para la lepra MB y PB, con diferentes dosis para adultos y niños, como se muestra a continuación:

El régimen estándar de tratamiento en adultos para la lepra MB es:

Rifampicina: 600 mg una vez al mes.
Clofazimina: 300 mg una vez al mes y 50 mg al día.
Dapsona: 100 mg diarios
Duración: 12 meses (12 blísteres de 28 días cada uno)

El régimen de tratamiento estándar para adultos para la lepra PB es:

Rifampicina: 600 mg una vez al mes.
Dapsona: 100 mg diarios
Duración: 6 meses (6 blísteres de 28 días cada uno)

El régimen de tratamiento estándar para niños (edades 10 a 14 años) para la lepra MB es:

Rifampicina: 450 mg una vez al mes.
Clofazimina: 150 mg una vez al mes y 50 mg en días alternos
Dapsona: 50 mg diarios
Duración: 12 meses (12 blísteres de 28 días cada uno).

El régimen de tratamiento estándar para niños (edades 10 a 14 años) para la lepra PB es:

Rifampicina: 450 mg una vez al mes.
Dapsona: 50 mg diarios
Duración: 6 meses (6 blísteres de 28 días cada uno)

PQT se proporciona de forma gratuita a nivel mundial a través de un acuerdo entre una compañía farmacéutica y la OMS. La OMS gestiona la distribución del PQT a los países en coordinación con los programas nacionales de lepra.

Hasta la fecha, no se han emitido recomendaciones de la OMS sobre estrategias preventivas, aunque se han realizado investigaciones sobre diferentes antibióticos y combinaciones de antibióticos desde los años 90.

2. Razón fundamental

Es necesario contar con una guía de la OMS para la lepra que utilice los métodos actuales de la OMS para el desarrollo de guías, a raíz de las demandas de los Estados Miembros para obtener una orientación adecuada en áreas específicas del programa. Lepra anterior Los documentos de orientación de la OMS sobre aspectos clínicos y de salud pública de la lepra se desarrollaron a través de comités de expertos y se difundieron como informes de reuniones de comités y / u otros documentos técnicos, sin utilizar un proceso formal de desarrollo de guías (es decir, revisión sistemática de evidencia o aplicación de métodos GRADE). La última guía de la OMS sobre la lepra se publicó en 2010 (5) y la anterior a la de 1998 (4).

También se necesita una guía de lepra para incorporar nuevas pruebas y abordar áreas de incertidumbre clínica en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra. El diagnóstico de la lepra temprana, particularmente la lepra PB, sigue siendo un desafío, y una prueba de diagnóstico para detectarla podría ser una herramienta clave para prevenir la transmisión, iniciar un tratamiento temprano y prevenir discapacidades debido a la lepra (6). Además, aunque la prevención de la lepra es preferible al tratamiento de la enfermedad clínica, la orientación previa de la OMS no aborda la prevención. En ausencia de directrices basadas en la evidencia de la OMS, algunos países han emitido sus propias políticas sobre prevención (7). La lepra farmacorresistente se ha identificado en varios países (10,11), pero no existe una guía reciente de la OMS sobre el tratamiento de la lepra farmacorresistente. Las directrices de vigilancia para el seguimiento de la resistencia a los medicamentos en la lepra fueron publicadas por la OMS en 2009 (8) con una guía actualizada publicada en octubre de 2017 (9). Por lo tanto, las directrices deben abordar el tratamiento de la lepra, incluido el uso de PQT estándar, con diferentes regímenes para la lepra PB y MB, frente a alternativas como el uniforme PQT (UPQT), en el que se utiliza el mismo régimen de 3 medicamentos de 3 medicamentos. Tanto la lepra PB como la MB.

3. Público objetivo

El objetivo de estas directrices es proporcionar a los encargados de formular políticas en los ministerios de salud y personal médico que trabajan en países de ingresos bajos y medianos recomendaciones sobre las herramientas actuales para diagnosticar la lepra, las combinaciones de medicamentos para el tratamiento de la lepra y la quimioterapia preventiva. Estas directrices también están destinadas a ayudar a los funcionarios a medida

que desarrollan planes y directrices nacionales contra la lepra. Además, las pautas ayudarán a las personas que trabajan en organizaciones no gubernamentales (ONG) que brindan servicios de lepra a definir los elementos relevantes de los servicios que ofrecen. El objetivo de las directrices es ser útil para los médicos que tratan a pacientes con lepra y para los investigadores, destacando las brechas en la investigación. Las directrices pueden ser útiles para que los donantes identifiquen las prioridades para la financiación futura.

4. Metas y objetivos

El objetivo general de estas directrices es proporcionar orientación y recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra. Para la prevención de la lepra, estas pautas se centran en el uso de antibióticos (quimioprofilaxis). La audiencia principal para estas guías de la OMS está formada por personas involucradas en la formulación de políticas para la lepra y médicos clínicos que manejan la lepra, particularmente en países de ingresos bajos y medios.

5. Métodos

5.1 Contribuyentes al desarrollo de guías

Varios grupos contribuyeron al desarrollo de estas directrices. Las funciones y responsabilidades de cada uno de estos grupos se describen a continuación:

Grupo Directivo de la OMS

El Grupo Directivo de la OMS incluyó a miembros del personal con experiencia en las áreas de lepra, control de enfermedades, propiedad intelectual, evaluación de medicamentos esenciales, manejo de enfermedades neurales y de género, equidad y derechos humanos. El Grupo directivo contribuyó a las preguntas clave, proporcionó información para el proceso de planificación de las directrices y examinó los proyectos de documentos, incluida la propuesta de planificación, las revisiones bibliográficas y los proyectos de directrices.

Grupo de Desarrollo de Directrices

La tarea del GDG fue revisar la evidencia como se resume en las revisiones sistemáticas y desarrollar recomendaciones. Los miembros del GDG estaban formados por personas con experiencia en el diagnóstico y manejo de la lepra (clínicos), personas afectadas por la lepra, la sociedad civil y los implementadores no estatales (ONG), y expertos en el manejo programático de la lepra y en la implementación. Se buscó la diversidad con respecto al género, la representación geográfica y las perspectivas intelectuales. Dada la carga desproporcionada de la enfermedad en la Región de Asia Sudoriental de la OMS, la Secretaría

aseguró la representación de esta Región en el GDG y ERG. El GDG se reunió dos veces para desarrollar estas pautas, una vez en Nueva Delhi, India, del 30 al 31 de mayo de 2017 y otra por teleconferencia el 27 de octubre de 2017. El propósito de la segunda reunión fue revisar las pruebas adicionales publicadas en agosto de 2017 sobre el tratamiento de la lepra. Las recomendaciones se desarrollaron después de la discusión y se buscó el consenso sobre todas las recomendaciones. Todas las recomendaciones fueron unánimes.

Otros colaboradores externos

Equipo de revisión sistemática

La Secretaría de la OMS encargó revisiones sistemáticas sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de la lepra. El equipo de revisiones fue dirigido por la Dra. Amudha Poobalan del Instituto de Ciencias de la Salud Aplicadas, Universidad de Aberdeen, Reino Unido.

Grupo de revisión externa

El ERG estaba compuesto por personas con experiencia relevante en lepra, incluida la implementación de programas de salud / enfermedad. El rol del ERG fue identificar cualquier error o información faltante, comentar sobre la claridad, resaltar problemas específicos e implicaciones para la implementación, pero no modificar las recomendaciones acordadas por el GDG. Los miembros del ERG se identificaron después de la reunión del GDG en mayo de 2017. La Secretaría aseguró el equilibrio regional y de género y la representación de diferentes áreas de experiencia (clínica, salud pública, ciencias sociales). Se recopiló un formulario de Declaración de interés de todos los miembros del ERG. El ERG incluyó personas del Panel ILEP de Mujeres y Hombres Afectados por la Lepra. Este panel está compuesto por cinco personas afectadas de diferentes países (Brasil, Ghana, India, Nepal y Paraguay). Los revisores debían revelar conflictos de intereses. Debido a que los revisores no participaron en la formulación de recomendaciones, la presencia de conflictos no los descalificó.

Pautas metodológicas

El metodólogo supervisó todo el proceso de recopilación y clasificación de la evidencia y facilitó las discusiones durante las reuniones del GDG, actuando como vicepresidente. El metodólogo para estas directrices fue el profesor Roger Chou, Departamento de Informática Médica y Epidemiología Clínica y Departamento de Medicina, Universidad de Ciencia y Salud de Oregon, Estados Unidos de América.

Socios externos

Las organizaciones asociadas clave involucradas en la revisión y difusión del documento de directrices fueron:

- ILEP y sus miembros (14 ONG internacionales que trabajan en el campo de la lepra);
- La Fundación Nippon;
- Sasakawa Memorial Health Foundation (también miembro de ILEP).

La Nippon Foundation y la Sasakawa Memorial Health Foundation han sido donantes importantes para GLP durante muchos años. Tres de sus empleados asistieron a las reuniones del GDG como observadores. Como observadores no participaron en la formulación de las recomendaciones.

5.2 Gestión de conflictos de intereses

La gestión de los conflictos de intereses fue una tarea clave en todo el proceso de desarrollo de la guía. Antes de su nombramiento en el GDG o ERG, todos los miembros potenciales presentaron un formulario de Declaración de interés. El líder del equipo del GLP, junto con la Oficina de Cumplimiento, Gestión de Riesgos y Ética (*Office of Compliance, Risk Management and Ethics*; CRE) en la sede de la OMS, revisó las declaraciones y solicitó aclaraciones cuando fue necesario. Las declaraciones también fueron enviadas por el contratista para la revisión de la literatura y el metodólogo. Se evaluaron todos los conflictos potenciales para determinar si se justificaba alguno de los varios conflictos: exclusión del panel; exclusión de una o más áreas temáticas; inclusión en todas las sesiones de revisión de evidencia, pero exclusión de la votación final sobre recomendaciones; o ninguna acción requerida. Los conflictos de intereses también se revisaron al comienzo de las dos reuniones de GDG y se evaluaron las nuevas revelaciones utilizando el mismo proceso. De acuerdo con las políticas de la OMS, la Secretaría publicó los nombres y las biografías de todos los miembros del GDG un mes antes de la reunión del GDG en los sitios web de la OMS. No se determinó que ninguna persona tuviera un conflicto de intereses financiero o no financiero que requiriera la exclusión de la participación en cualquiera de los temas tratados. Para garantizar la transparencia, los detalles de la asociación de cada miembro con organizaciones comerciales (con o sin intereses financieros) en el último año, así como los posibles conflictos intelectuales, se compartieron con otros miembros del grupo, y los miembros del GDG confirmaron su divulgación. En el Anexo 1 se presenta un resumen de los conflictos de intereses declarados por los miembros de ERG y GDG y cómo se abordaron los conflictos.

De acuerdo con las políticas de la OMS, la Secretaría publicó en los sitios web de la OMS los nombres y biografías de todos los miembros del GDG un mes antes de la primera reunión del GDG. No se recibieron comentarios ni observaciones.

6. Preguntas clave

El Grupo Directivo desarrolló las preguntas clave utilizadas para guiar la revisión sistemática. Las preguntas clave se formularon utilizando el formato PICO (Población, Intervención, Comparador y Resultados). Las preguntas abordadas por la revisión sistemática fueron las siguientes:

6.1. Preguntas sobre el diagnóstico de la lepra

Pregunta 1a: ¿Existe una prueba de diagnóstico para la enfermedad de la lepra (PB y / o MB) que tenga sensibilidad y especificidad suficientes y cuyo uso sea factible en condiciones programáticas?

Población	Intervención	Comparador	Resultados
Adultos y niños con sospecha de lepra y lepra (PB y MB) diagnosticados clínicamente	<ul style="list-style-type: none">• Pruebas que detectan los ácidos nucleicos de <i>M. leprae</i> (PCR), antígenos u otros componentes.• Pruebas que detectan biomarcadores del hospedador, como anticuerpos (es decir, PGL-1 o NDO-LID) o quimiocinas y citoquinas (es decir, IP-10, IL-10) o que detectan anticuerpos junto con quimioquinas y citoquinas• Pruebas que detectan los "efectos de la enfermedad", como el agrandamiento de los nervios por ultrasonido	Diagnóstico de la lepra sobre la base de tener uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Pérdida definitiva de sensibilidad en un parche cutáneo hipopigmentado o rojizo;• nervio periférico engrosado o agrandado, con pérdida de sensibilidad y / o debilidad de los músculos que alimenta dicho nervio;• presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en un frotis de piel o en una biopsia de piel• Diagnóstico histopatológico (biopsia cutánea / nerviosa)	<ul style="list-style-type: none">• sensibilidad• especificidad• valores predictivos

Pregunta 1b: ¿Existe una prueba de diagnóstico que tenga suficiente sensibilidad y especificidad para diagnosticar la infección por *M. leprae* (lepra latente) entre los contactos y cuyo uso es factible en condiciones programáticas?

Población	Intervención	Comparador	Resultados
Contactos de pacientes con lepra: <ul style="list-style-type: none"> • Contactos de pacientes con lepra PB. • Contactos de pacientes con lepra MB. • Contactos domiciliarios (de PB y MB). • Contactos sociales (de PB y MB). • Vecinos de pacientes con lepra (PB y MB) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas que detectan biomarcadores del hospedador, como anticuerpos (es decir, PGL-1 o NDO-LID) o quimiocinas y citoquinas (es decir, IP-10, IL-10) o que detectan anticuerpos junto con quimiocinas y citoquinas 	El diagnóstico de la lepra se basa en tener uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida definitiva de sensibilidad en un parche cutáneo hipopigmentado o rojizo; • nervio periférico engrosado o agrandado, con pérdida de sensibilidad y / o debilidad de los músculos que alimenta dicho nervio; • presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en un frotis cutáneo o en tejido / biopsia. • Diagnóstico histopatológico sobre una biopsia 	<ul style="list-style-type: none"> • sensibilidad • especificidad • valores predictivos • efectos adversos

6.2. Preguntas sobre el tratamiento de la lepra

Pregunta 2a: ¿Es un régimen de tratamiento único (uniforme) para todos los pacientes con lepra tan efectivo y seguro como los dos regímenes de tratamiento actualmente recomendados: el de MB contra la lepra con una combinación de tres medicamentos durante 12 meses y el de PB con lepra con Combinación de dos drogas por 6 meses?

Población	Intervención	Comparador	Resultados
Pacientes de lepra: <ul style="list-style-type: none"> • PB • MB 	Régimen único para PB y MB (PQT con tres fármacos: rifampicina, dapsona y clofazimina) durante 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Régimen de PQT de 6 meses con rifampicina + dapsona para la lepra PB. • 12 meses de régimen PQT con rifampicina + dapsona + clofazimina para la lepra MB 	<ul style="list-style-type: none"> • Cura (finalización del tratamiento, mejoría clínica) • Recaída de la enfermedad • Eventos adversos de drogas • Rentabilidad

Pregunta 2b: ¿Qué régimen de tratamiento tiene mejor efectividad y seguridad para los pacientes con lepra detectados con resistencia a la rifampicina, con o sin resistencia asociada a la dapsona u ofloxacina?

Población	Intervención	Comparador	Resultados
Pacientes con lepra infectados con cepas que muestran mutaciones en el ADN asociadas con la resistencia farmacológica a la rifampicina sola o en combinación con resistencia a la dapsona y / o fluoroquinolonas	<ul style="list-style-type: none"> 400 mg de ofloxacina + 100 mg de minociclina + 50 mg de clofazimina, diariamente durante 6 meses; seguido de 400 mg de ofloxacina al día. 100 mg de minociclina + 50 mg de clofazimina durante al menos 18 meses 	12 meses de régimen PQT (rifampicina + dapsona + clofazimina)	<ul style="list-style-type: none"> Curación (finalización del tratamiento), mejoría clínica. Recaída de la enfermedad Eventos adversos de drogas Rentabilidad

6.3. Preguntas sobre la prevención de la lepra

Pregunta 3a: ¿Existe un régimen de quimioprofilaxis eficaz y seguro para la prevención de la lepra entre los contactos de pacientes con lepra y para otras poblaciones de alto riesgo que podrían usarse en condiciones programáticas?

Población	Intervención	Comparador	Resultados
<ul style="list-style-type: none"> Contactos de enfermos de lepra. Poblaciones de alto riesgo (que viven en áreas altamente endémicas donde se ha detectado un caso) 	SDR 600 mg	Sin tratamiento preventivo	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de la lepra Rentabilidad Eventos adversos de drogas

Pregunta 3b: ¿Existe una vacuna eficaz para la prevención de la lepra que pueda utilizarse en condiciones programáticas, con o sin quimioprofilaxis, para los contactos de pacientes con lepra y también entre la población general?

Población	Intervención	Comparador	Resultados
<ul style="list-style-type: none"> Población general. Contactos de enfermos de lepra 	<ul style="list-style-type: none"> BCG al nacer ± SDR 600 mg para adultos (10/15 mg kg para niños). Revacunación BCG ± SDR 600 mg para adultos (10/15 mg kg para niños). BCG + <i>M. leprae</i> vacuna Vacuna del CICR Vacuna <i>M. indicum pranii</i> LepVax (IDRI) 	<ul style="list-style-type: none"> No vacunación BCG sólo al nacer 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de la lepra Reacciones adversas a la vacuna: Eventos adversos graves. Eventos adversos leves

7. Métodos de revisión sistemática

Las revisiones sistemáticas fueron realizadas por un revisor independiente encargado por la OMS. El Grupo Directivo de la OMS y el metodólogo se encargaron de la supervisión, incluida la evaluación y la retroalimentación sobre el protocolo para cada revisión sistemática en relación con la pregunta PICO correspondiente y las tablas de evidencia adjuntas, y la verificación de la extracción de datos.

Estrategia de búsqueda de literatura

Las búsquedas bibliográficas se realizaron utilizando los términos para la lepra, las pruebas de diagnóstico, el tratamiento con antibióticos y las vacunas, en las siguientes bases de datos: Embase, MEDLINE y el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados. Para las pruebas de laboratorio, la inclusión se limitó a los estudios publicados después de 1996, ya que las técnicas y los procesos de laboratorio han cambiado en los últimos 20 años y los estudios anteriores se consideraron menos relevantes para la práctica actual.

Métodos de extracción de datos

Una vez que se identificaron los estudios pertinentes, el revisor y el equipo de GLP confirmaron la elegibilidad. La extracción de datos fue realizada por el revisor y los miembros del Grupo Directivo; El metodólogo también verificó una muestra aleatoria de estudios extraídos. El riesgo de sesgo para cada estudio se evaluó mediante la herramienta Cochrane de Riesgo de sesgo para los estudios de intervención o una herramienta diseñada para evaluar los estudios de precisión diagnóstica, la herramienta QUADAS-2 (16).

Meta-análisis

El meta-análisis no se realizó debido a la pequeña cantidad de estudios, las limitaciones metodológicas en los estudios y la heterogeneidad entre los estudios en poblaciones, intervenciones y resultados abordados.

Análisis de costo-efectividad

La eficacia en función de los costos es una consideración importante para el desarrollo de pautas para la lepra. Sin embargo, para la mayoría de las preguntas de PICO, no se identificaron estudios de costo-efectividad. La excepción fue el tratamiento preventivo, para el cual se encontró y revisó un estudio publicado de costo-efectividad (13). Sus resultados fueron tomados en consideración al formular la recomendación.

8. Valoración de la calidad de la evidencia

La calidad / certeza del cuerpo de evidencia para cada pregunta se evaluó mediante el método GRADE, modificado para la evaluación de las pruebas de diagnóstico según sea apropiado (14,15). La calidad de la evidencia se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja (Tabla 2). En GRADE, los ECA comienzan como de alta calidad. Aunque los estudios observacionales de las intervenciones comienzan como de baja calidad en GRADE, para la precisión diagnóstica, los estudios de corte transversal y de cohorte pueden proporcionar evidencia confiable (15). Por lo tanto, los estudios transversales y de cohorte de precisión diagnóstica se categorizaron inicialmente como de alta calidad. La evidencia se redujo en función de la presencia de (i) riesgo de sesgo; (ii) inconsistencia o heterogeneidad; (iii) indirecta (que aborda una población diferente a la que se considera); o (iv) imprecisión. Sobre la base de la calificación de la evidencia disponible, la calidad de la evidencia se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja.

Tabla 2. Categorías de GRADO de la calidad de la evidencia

Nivel de evidencia	Definición
Alto	Es muy poco probable que la investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.
Moderado	Es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en el efecto.
Bajo	Es muy probable que la investigación adicional tenga una estimación del efecto y que cambie la estimación.
Muy bajo	Cualquier estimación del efecto es muy incierta

9. Valores, preferencias y consideraciones éticas

Los valores y preferencias pueden ser una consideración importante para informar recomendaciones clínicas y de salud pública. Por lo tanto, se realizaron búsquedas en la literatura publicada sobre valores y preferencias y se realizó una encuesta en línea. La encuesta se llevó a cabo en noviembre de 2017 con el apoyo del Panel de Mujeres y Hombres Afectados por la Lepra de ILEP. Las discusiones grupales cara a cara se llevaron a cabo en personas afectadas por la enfermedad, utilizando preguntas estándar con respecto a las percepciones relacionadas con los desafíos para el diagnóstico, tratamiento y detección de contacto; Se solicitaron sugerencias de mejoras en la prestación de estos servicios. El objetivo era proporcionar información sobre la perspectiva del paciente, identificar barreras ocultas o inquietudes con respecto al diagnóstico y las opciones de tratamiento para la lepra y recibir sugerencias para facilitar la implementación de servicios en estas áreas centrales de control de la lepra. Para garantizar una diversidad de puntos de vista entre las personas afectadas por la lepra, se realizaron encuestas en cuatro países diferentes (Colombia, Ghana, India y Nepal), dirigidos tanto a hombres como a mujeres, pacientes con lepra PB y MB, y

personas de diferentes grupos de edad. La herramienta utilizada para la discusión del grupo focal se proporciona en el Anexo 3.

Un total de 70 personas afectadas por la lepra participaron en discusiones de grupos focales. Los participantes incluyeron 3 niños, 36 mujeres y 34 hombres. Con respecto al diagnóstico de lepra, los cuatro grupos informaron estigma y falta de participación de las personas afectadas y problemas con los sistemas de salud (larga distancia para llegar a un centro de salud, falta de personal capacitado, no inclusión de la lepra en la capacitación y en el currículo para la formación de médicos y enfermeras) como barreras.

Con respecto al **tratamiento**, todos los grupos informaron sobre barreras relacionadas con el sistema de salud (disponibilidad de medicamentos y registros para comenzar el tratamiento, horarios de atención cortos, distancia del centro de tratamiento desde el hogar). Los grupos de Colombia, Ghana y Nepal mencionaron la falta de asesoramiento adecuado sobre la naturaleza a largo plazo del tratamiento, así como la falta de una explicación adecuada de los efectos secundarios de la decoloración de la piel debida a la clofazimina como una posible causa de interrupción del tratamiento. Esto no fue informado por el grupo de la India, que reportó la estigmatización y el cuidado hostil por parte de los trabajadores de la salud como barreras importantes.

Con respecto al **tratamiento preventivo (quimioprofilaxis)** y posibles problemas relacionados con la detección de contactos de pacientes con lepra, los grupos de Ghana y Nepal no informaron problemas potenciales relacionados con el estigma; más bien, sugirieron cómo conducirlo más fácilmente a través de la participación de las personas con la enfermedad y a través de los campamentos, para facilitar el acceso de los familiares de los pacientes. También sugirieron brindar educación sobre la salud a la comunidad en general y a los líderes de la comunidad, al mismo tiempo que brindan quimioprofilaxis. El grupo de Colombia informó sobre el problema de la estigmatización y el “sentimiento de culpa” para los pacientes, si la evaluación de contacto no está precedida por la educación de la comunidad y el asesoramiento adecuado de los pacientes. También sugirieron una intervención de detección más amplia para cubrir los contactos sociales, no solo los miembros de la familia, después del asesoramiento adecuado y el suministro de información sobre la actividad. Todos los grupos sugirieron asesoramiento adecuado de las poblaciones objetivo, además de garantizar la disponibilidad de la administración del tratamiento “en el lugar” justo después de la evaluación en el hogar. Como alternativa, el grupo de Ghana sugirió un tratamiento preventivo como parte de la administración masiva de medicamentos (AMM) para la filarisis linfática, ya que las campañas de AMM se realizan anualmente en su país a través de campañas de puerta a puerta.

En términos de salvaguardar el proceso de desarrollo de guías para una enfermedad a menudo asociada con el estigma, la Secretaría aseguró que un representante de una asociación de personas afectadas por la lepra fuera miembro del GDG, para proporcionar información sobre el impacto potencial de las recomendaciones en los pacientes. El GDG también consideró posibles impactos en los derechos humanos. Según los Principios y

Directrices de las Naciones Unidas para la eliminación de la discriminación contra las personas afectadas por la lepra y sus familiares (17), se consideraron importantes consideraciones de derechos humanos, como los efectos en la vida familiar, el empleo, la educación y la atención médica. Dos miembros del personal de la OMS (expertos en derechos humanos y género) fueron incluidos como parte del Grupo Directivo; revisaron el documento de planificación y las preguntas PICO relacionadas y el borrador de las directrices. Además, cuatro miembros del ERG eran personas afectadas por la enfermedad (Panel ILEP) y dos miembros eran expertos internacionales en el campo del estigma y la discriminación relacionados con las enfermedades transmisibles (TB, VIH o ETD, incluida la lepra)

10. Formulación de recomendaciones

El GDG, con el apoyo del Steering Group, formuló recomendaciones basadas en la evidencia resumida en las revisiones sistemáticas sobre la precisión diagnóstica y los posibles beneficios y daños, y otros factores, como los efectos en la prestación de servicios, la viabilidad, la aceptabilidad, la rentabilidad y la eficacia. Valores y preferencias de los usuarios finales. La fuerza de cada recomendación se calificó como “fuerte” o “condicional”.

La solidez de una recomendación refleja el grado en que GDG confiaba en que los efectos deseables de seguir una recomendación superan los posibles efectos no deseados. La fortaleza está influenciada por los siguientes factores: la calidad de la evidencia, el balance de beneficios y daños, los valores y preferencias, y las implicaciones de recursos. Otros factores que afectan la fuerza de las recomendaciones incluyen los efectos sobre la equidad y los derechos humanos, la aceptabilidad y la viabilidad. Una recomendación **fuerte** es aquella en la que GDG confiaba en que los efectos deseables de adherirse a la recomendación superan a los efectos indeseables, existe confianza en las estimaciones del efecto, la acción recomendada es aceptable para los pacientes y promueve la equidad, los beneficios valen los costos, y la acción recomendada es factible para su implementación. Una recomendación **condicional** es una para la cual GDG concluyó que los efectos deseables de adherirse a la recomendación probablemente superen a los efectos indeseables, pero el balance de beneficios a daños fue relativamente pequeño o hubo menos certeza sobre las conclusiones. Las implicaciones de una recomendación condicional son que, aunque la mayoría de los programas o entornos adoptarían la recomendación, algunos no lo harían o lo harían solo bajo ciertas condiciones. Las razones para hacer una recomendación condicional incluyen la ausencia de evidencia de alta calidad, imprecisión en las estimaciones de resultados, incertidumbre con respecto a las preferencias del paciente y cómo los individuos valoran los resultados, pequeños beneficios en relación con los daños y beneficios que pueden no valer los costos de implementación de la recomendación).

El GDG discutió y acordó la redacción propuesta de las recomendaciones, con atención al uso de lenguaje no estigmatizante. Las recomendaciones incorporan consideraciones de derechos humanos según lo especificado en los Principios y Directrices de las Naciones Unidas para la eliminación de la discriminación contra las personas afectadas por la lepra y

sus familiares, incluidas consideraciones especiales para mujeres, niños u otras poblaciones vulnerables (17).

Todas las decisiones se tomaron después de una discusión exhaustiva de las recomendaciones propuestas, incluidas sus fortalezas y, según sea necesario, las condiciones que deben adjuntarse a las recomendaciones. Los desacuerdos se discutieron y resolvieron mediante la revisión de la evidencia y un proceso de consenso informal facilitado por el Presidente y el Copresidente (metodólogo) en la reunión cara a cara. Las tablas de evidencia a recomendación se formularon durante la reunión del GDG, con solo cambios editoriales menores realizados posteriormente (Anexo 2). Fueron distribuidos a todos los miembros del GDG para su aprobación y finalización. Se proporcionó un borrador de las directrices a los miembros del GDG durante la consulta con el ERG y todos los miembros del GDG aprobaron la versión final antes de enviarla al GRC.

Aunque las vacunas podrían prevenir la lepra, las regulaciones de la OMS requieren que SAGE formule todas las recomendaciones sobre vacunación (inmunoprofilaxis). Por lo tanto, el GDG revisó la evidencia sobre las vacunas pero no formuló recomendaciones; más bien, los hallazgos sobre las vacunas se compartieron con el grupo de trabajo de SAGE BCG para ayudar a informar sus recomendaciones.

Parte II: Recomendaciones

1. Diagnóstico

1.1 Diagnóstico de la enfermedad de la lepra

Recomendación

Se recomienda basar el diagnóstico de lepra en lo siguiente: examen clínico, con o sin frotis de piel de hendidura o examen patológico de biopsias (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad).

Fundamento

El diagnóstico de lepra en la práctica actual se basa en la presencia de al menos uno de los tres signos cardinales (5): (i) pérdida definitiva de sensibilidad en un parche o mancha pálida (hipopigmentada) o rojiza de la piel; (ii) nervio periférico engrosado o agrandado con pérdida de la sensibilidad y / o debilidad de los músculos alimentados por ese nervio; o (iii) presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en un frotis de piel de hendidura. El frotis de piel de hendidura requiere experiencia técnica para tomar el frotis, la fijación y la tinción, y leer los resultados (18). Los frotis de piel de hendidura son positivos solo en la lepra MB (es decir, cualquier frotis de piel de hendidura positivo se clasifica como MB independientemente del número de parches-manchas y / o la afectación del nervio). Los estadios clínicos tempranos de la lepra y las formas más leves de lepra (lepra del PB) son diagnósticamente las más desafiantes. Los ensayos ELISA y de flujo lateral muestran una baja precisión para la lepra PB. Aunque los ensayos basados en PCR que utilizan muestras de tejido muestran una mayor sensibilidad y especificidad que los ensayos ELISA y de flujo lateral, serían difíciles de realizar en la mayoría de los entornos de campo. Los ensayos de PCR carecen de estandarización, actualmente no hay pruebas de PCR disponibles comercialmente, y requieren experiencia técnica y de laboratorio. Aunque los ensayos basados en PCR que utilizan muestras de orina y sangre son una alternativa potencial menos invasiva a los frotis de piel y al examen patológico de la biopsia, los estudios indican una sensibilidad baja.

Resumen de la evidencia

Los estudios de las pruebas ELISA y de flujo lateral más utilizadas muestran una baja sensibilidad para la lepra PB, que a menudo es más difícil de diagnosticar clínicamente que la lepra MB (19–41). En base a las sensibilidades y especificidades de la mediana estimada, las pruebas negativas no son tan útiles para descartar la lepra del PB y algunos pacientes con lepra del PB se perderían. No se conocen los efectos del diagnóstico tardío o perdido de la lepra PB. Aunque algunos centros de nivel terciario y centros de investigación altamente

especializados pueden realizar una PCR para detectar el ADN de *M. leprae* en muestras de frotis o biopsias de piel de hendidura, las pruebas que mostraron la mayor sensibilidad y especificidad (43–49) carecen de estandarización y no están disponibles comercialmente. Además, los estudios que muestran una mayor precisión de la PCR utilizaron muestras de frotis o biopsia de piel de hendidura en lugar de técnicas de muestreo menos invasivas, p. Ej. Sangre u orina, para la cual la sensibilidad de la PCR es baja (46,47)

Por lo tanto, según las pruebas disponibles actualmente, las nuevas pruebas de ELISA, flujo lateral y PCR no representan una ventaja clara sobre los métodos de diagnóstico estándar actuales (diagnóstico clínico con o sin pruebas confirmatorias, como frotis o biopsia de piel de hendidura).

Ningún estudio de herramientas alternativas para el diagnóstico de la lepra, como la ecografía de los nervios periféricos, cumplió con los criterios de inclusión. Varias publicaciones apoyan el uso del ultrasonido para diagnosticar la neuritis asociada a la lepra en personas que se sabe que tienen lepra (50–59).

1.2 Diagnóstico de la infección por lepra entre los contactos asintomáticos

Recomendación

No hay ninguna prueba que el GDG recomiende para diagnosticar la infección por lepra (lepra latente) entre los contactos asintomáticos (recomendación condicional, evidencia de baja calidad).

Fundamento

La evaluación de las pruebas potenciales para la infección por *M. leprae* requiere un seguimiento longitudinal para determinar la incidencia de la lepra clínica, para determinar la utilidad predictiva de las pruebas. La lepra tiene un largo período de incubación (medido en años) entre la infección por *M. leprae* y la manifestación de signos y síntomas. Se supone que hay una etapa de infección subclínica / latente después de la infección con *M. leprae*, que posteriormente puede conducir a signos y síntomas manifiestos de lepra. Una prueba para identificar dicha infección latente sería útil para identificar personas que podrían beneficiarse de las intervenciones preventivas. Sin embargo, una revisión sistemática sobre la utilidad predictiva de las pruebas para diagnosticar la lepra latente encontró que muchos no informaron un seguimiento a largo plazo, y entre los estudios con algunos años de seguimiento, la precisión fue baja para identificar personas que desarrollarán lepra (42). Por lo tanto, el GDG determinó que las pruebas actualmente disponibles para identificar a los contactos que han sido infectados por *M. leprae* no son lo suficientemente precisos para recomendar su uso.

Resumen de la evidencia

En una revisión de siete estudios sobre pruebas para detectar la infección por lepra entre contactos asintomáticos con al menos 1 año de seguimiento, relativamente pocas personas con pruebas positivas desarrollan lepra clínica, con un VPP general de solo 4% (42).

2. Tratamiento para la lepra

2.1 Regímenes de tratamiento y duración del tratamiento de la lepra por PB y MB

Recomendación

El GDG **recomienda** el mismo régimen de 3 medicamentos con rifampicina, dapsona y clofazimina para todos los pacientes con lepra, con una duración del tratamiento de 6 meses para la lepra PB y 12 meses para la lepra (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad)

Fundamento

El PQT actualmente recomendado para la lepra PB es la rifampicina y la dapsona durante 6 meses y el MDT actualmente recomendado para la lepra es la rifampicina, la clofazimina y la dapsona durante 12 meses. El PQT se distribuye en blísteres en el punto de uso (proporcionado de forma gratuita como donación por una compañía farmacéutica y distribuido a los programas nacionales de lepra por la OMS) con paquetes específicos para adultos y niños. Los regímenes requieren que todos los pacientes con lepra se clasifiquen como PB o MB, con una distinción adicional entre adultos y niños. Hay disponibles cuatro paquetes de blísteres diferentes: PB de adultos, PB para niños, MB de adultos y MB de niños. La pregunta PICO se centró en los beneficios y los daños de usar el mismo régimen de 3 medicamentos con la misma duración del tratamiento (6 meses) para todos los pacientes con lepra (UPQT) en comparación con los regímenes de TMO actualmente recomendados para la lepra PB y MB. Las ventajas potenciales de tal enfoque son la simplificación del régimen de tratamiento, la duración reducida del tratamiento para pacientes con lepra MB, el impacto reducido de la clasificación errónea de casos de lepra (las personas con lepra MB clasificadas incorrectamente como PB lepra recibirían tres medicamentos con UPQT en lugar de dos medicamentos) con PB-PQT estándar y logística simplificada, ya que solo se necesitarían dos tipos de blísteres de medicamentos (adulto y niño).

El GDG determinó que una recomendación para usar un régimen de 3 medicamentos para la lepra PB está justificada, según las pruebas que muestran los beneficios potenciales de un medicamento 3 sobre un régimen de 2 medicamentos para la lepra PB (10 a 14 pacientes más por 100 pacientes tratados con un régimen de 3 medicamentos que se estima tiene un buen resultado clínico después de 12 meses, y 26 pacientes más por 100 pacientes después

de 24 meses); algunas pruebas sugieren un aumento potencial en el riesgo de recaída en pacientes con PB con el régimen de 2 medicamentos actualmente recomendado. El régimen de 3 medicamentos tiene el potencial de reducir las consecuencias de la clasificación errónea de pacientes con MB como pacientes con PB (según el recuento de lesiones) y las ventajas de implementación de usar la misma combinación de 3 medicamentos para la lepra con MB y PB (Tabla 3). Esta es una recomendación condicional basada en pruebas de muy baja calidad, que indica que en las personas con lepra PB que están muy preocupadas por la posible decoloración de la piel debida a la clofazimina, se podría considerar un régimen alternativo (es decir, una terapia con 2 medicamentos) Para la lepra MB, el GDC determinó que no hay pruebas suficientes de resultados equivalentes para apoyar una recomendación para acortar la duración del tratamiento. Además, el único ECA disponible encontró un aumento potencial en la tasa de recaída con una duración más corta del tratamiento; los posibles efectos negativos de una duración más corta del tratamiento en los resultados clínicos y la falta de evidencia de los beneficios superaron las preferencias de los pacientes por una duración más corta del tratamiento y las consideraciones relacionadas con menores costos.

Tabla 3. Regímenes de tratamiento recomendados

Grupo de edad	Fármaco	Posología y frecuencia	Duración	
			MB	PB
Adulto	Rifampicina	600 mg una vez al mes	12 meses	6 meses
	Clofazimina	300 mg una vez al mes y 50 mg al día.		
	Dapsona	100 mg al día		
Niños (10–14 años)	Rifampicina	450 mg una vez al mes	12 meses	6 meses
	Clofazimina	150 mg una vez al mes, 50 mg en días alternos		
	Dapsona	50 mg al día		
Niños <10 años o <40 kg	Rifampicina	10 mg / kg una vez al mes	12 meses	6 meses
	Clofazimina	100 mg una vez al mes, 50 mg dos veces por semana		
	Dapsona	2 mg / kg diarios		

Nota: El tratamiento para niños con peso corporal inferior a 40 kg requiere medicamentos de formulación única, ya que no hay paquetes de ampolla de combinación PQT disponibles. Para niños entre 20 y 40 kg, sería posible seguir las instrucciones del Manual Operativo, Estrategia mundial para la lepra 2016-2020 sobre cómo usar en parte los paquetes de blísteres (MB-Niño) para el tratamiento (60).

Resumen de la evidencia

La revisión de la evidencia identificó una serie de estudios (61–65) de UPQT (rifampicina, clofazimina y dapsona durante 6 meses para la lepra PB y MB). Este régimen incluye dos cambios a partir de los regímenes de PQT recomendados actuales; Los pacientes con PB reciben tres medicamentos en lugar de dos con la adición de clofazimina y los pacientes con MB reciben el mismo régimen, pero la duración se reduce de 12 a 6 meses. Se incluyeron varios estudios controlados y varios no controlados en la revisión de la evidencia (63,64,66–68).

Para los pacientes con lepra PB, hay evidencia de mejores resultados clínicos con un régimen de 3 medicamentos de 6 meses en comparación con un régimen de 6 meses de 2 medicamentos (63–68). La diferencia en la probabilidad de un buen resultado clínico o una mejoría marcada fue del 10% y del 14% a los 12 meses y del 26% a los 24 meses (66–68). La evidencia sobre el riesgo de recaída de diferentes regímenes para la lepra del PB se limitó a un análisis indirecto que encontró una tasa de recaída más alta después del tratamiento en pacientes con PB que utilizaron un régimen de 2 fármacos más corto en comparación con la tasa de recaída en personas con MB lepra con un 3 régimen farmacológico (69). Aunque esta comparación involucra a personas con diferentes tipos de lepra, la tasa de recaída debería ser más baja con el PB que con la lepra MB. Otra consideración es la clasificación errónea de personas con lepra MB como la lepra PB se define por el recuento de lesiones, lo que podría llevar a un tratamiento insuficiente con un régimen de 2 fármacos PB. Este tratamiento insuficiente podría mitigarse en parte con la recomendación actual de usar un régimen de 3 medicamentos para la lepra con PB. Ningún estudio informó eventos adversos con clofazimina y el cumplimiento fue similar entre los pacientes con PB que tomaron tres medicamentos y los que tomaron dos, a pesar de las preocupaciones sobre la decoloración de la piel con clofazimina.

Para los pacientes con lepra con MB, la evidencia sobre los beneficios y daños potenciales de un régimen más corto de 6 meses y 3 medicamentos en comparación con un régimen de 3 meses con 3 medicamentos fue limitada y no concluyente (63–65). Los resultados publicados recientemente de un ECA encontraron un régimen de 3 medicamentos de 6 meses asociado con un mayor riesgo de recaída (2,2% frente a 0,3%, riesgo relativo (RR) 6,3, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,78–61) la diferencia no fue estadísticamente significativa y la estimación fue imprecisa (65). El ensayo no encontró diferencias en el riesgo de reacciones de lepra, la tasa de disminución en el índice bacilar o la probabilidad de progresión de la discapacidad más allá de las extremidades ya afectadas. Un gran estudio no aleatorizado informó cero recaídas (64). Otro estudio encontró un régimen de 6 meses asociado con una tendencia hacia peores resultados clínicos en comparación con un régimen de 12 meses (buena respuesta clínica a los 24 meses 25% vs 77%, RR 0,33, IC 95%: 0,06–1,8) (63). Varios estudios no controlados se incluyeron en la revisión de la evidencia, pero proporcionaron datos muy limitados sobre las recaídas y los resultados clínicos (61,70,71).

Los resultados sobre los efectos secundarios y el cumplimiento de un régimen de lepra MB más corto parecen ser alentadores, aunque los datos fueron escasos.

El GDG concluyó que el cambio a un régimen de 3 medicamentos con una duración de 6 meses para la lepra del PB podría estar asociado con mejores resultados clínicos y posibles ventajas con respecto a la implementación en el campo. Para la lepra MB, no hubo pruebas suficientes para recomendar una disminución en la duración del régimen actual de 3 medicamentos para la lepra MB de 12 a 6 meses. Además, el único ECA disponible encontró una asociación potencial entre la duración más corta del tratamiento para la lepra MB y el mayor riesgo de recaída.

Observaciones

Se necesita farmacovigilancia después de la introducción del nuevo régimen de 3 medicamentos para la lepra con PB para garantizar el seguimiento de los eventos adversos. Las tasas de finalización del tratamiento deberán monitorearse cuidadosamente, ya que los estudios apoyados por Países Bajos Leprosy Relief (www.leprosy-information.org) indican que el estigma asociado con la decoloración de la piel es un efecto secundario de los medicamentos, a pesar del cumplimiento similar observado con 3-drogas versus Regímenes de 2 medicamentos (61,65). En los grupos focales, las personas afectadas por la lepra señalaron la necesidad de (i) una educación adecuada para la salud de los pacientes, incluida información sobre los efectos secundarios como la decoloración de la piel y (ii) el control de la adherencia al tratamiento.

2.2. Tratamiento para la lepra farmacorresistente

Recomendación

El GDG **recomienda** que los pacientes con lepra con resistencia a la rifampicina se traten con al menos dos de los siguientes medicamentos de segunda línea: claritromicina, minociclina o quinolona (ofloxacina, levofloxacina o moxifloxacina), más clofazimina diaria durante 6 meses, seguida de clofazimina más uno de los medicamentos de segunda línea diariamente durante 18 meses adicionales.

En caso de resistencia a la rifampicina más ofloxacina, no debe elegirse una quinolona; por lo tanto, el régimen recomendado es claritromicina, minociclina y clofazimina durante 6 meses, seguido de claritromicina o minociclina más clofazimina durante 18 meses adicionales (recomendación condicional, basada en la opinión de expertos; no se ha obtenido evidencia).

Fundamento

El número de pacientes con lepra analizados para determinar la resistencia a nivel mundial es demasiado pequeño para permitir estimaciones precisas de la resistencia al fármaco. Sin embargo, varios países de alta carga han reportado casos de resistencia a los medicamentos

entre pacientes nuevos y tratados previamente (10,11). Cinco estudios informaron la prevalencia de resistencia a la rifampicina, estimada en 1.4% en casos nuevos y 8% en pacientes con recaída (72-76). También se han detectado casos con resistencia a quinolonas. En la India, el número de casos de resistencia a la quinolona parece ser igual al número de casos de resistencia a la dapsona, lo que destaca la necesidad de limitar el uso de quinolonas a personas con indicaciones claras. Se necesitan recomendaciones sobre tratamientos de segunda línea para guiar el manejo de la lepra resistente. Debido a la falta de evidencia sobre la efectividad de los regímenes para tratar la lepra resistente a los medicamentos, las recomendaciones se basan en opiniones de expertos, patrones de resistencia y actividad conocida de alternativas antibacterianas.

Los pacientes que inician el tratamiento con PQT y que tienen resistencia a la rifampicina sola o en asociación con la resistencia a la dapsona, deben reiniciar un ciclo completo de tratamiento de segunda línea, independientemente de los resultados clínicos con el PQT. Los regímenes recomendados para la lepra resistente a los medicamentos se dan en la Tabla 4:

Tabla 4. Regímenes recomendados para la lepra farmacorresistente

Tipo de resistencia	Tratamiento	
	Primeros 6 meses (diario)	Próximos 18 meses (diario)
Resistencia a la rifampicina	Ofloxacina 400 mg * + minociclina 100 mg + clofazimina 50 mg	Ofloxacina 400 mg * O minociclina 100 mg + clofazimina 50 mg
	Ofloxacina 400 mg * + claritromicina 500 mg + clofazimina 50 mg	Ofloxacina 400 mg * + clofazimina 50 mg
Rifampicina y resistencia a la ofloxacina	Claritromicina 500 mg + minociclina 100 mg + clofazimina 50 mg	Claritromicina 500 mg O minociclina 100 mg + clofazimina 50 mg

* Ofloxacina 400 mg puede reemplazarse por levofloxacina 500 mg O moxifloxacina 400 mg

Resumen de la evidencia

La revisión de la evidencia no encontró estudios que cumplieran con los criterios de inclusión sobre la efectividad de los regímenes para la lepra resistente a la rifampicina. La rifampicina se considera el fármaco más importante en el PQT estándar. Se sabe que varios medicamentos ampliamente disponibles que no son parte del MDT estándar tienen efectos contra *M. leprae* (77) y pueden incorporarse en un régimen alternativo de segunda línea para la lepra resistente a la rifampicina. El tratamiento debe consistir en al menos dos medicamentos de segunda línea (claritromicina, minociclina o quinolona) más clofazimina diariamente durante 6 meses, luego clofazimina más uno de estos medicamentos diariamente

durante 18 meses adicionales. En caso de resistencia asociada a la ofloxacina, no debe usarse una fluoroquinolona como parte del régimen de tratamiento de segunda línea.

Debido a que las fluoroquinolonas son activas contra la TB, los pacientes con lepra que comienzan un régimen de segunda línea deben ser investigados para detectar signos y síntomas de TB, para garantizar que las personas con TB sean tratadas con un régimen adecuado y eficaz contra ambas enfermedades, para evitar la aparición de TB resistente a los medicamentos. Se necesita la farmacovigilancia de los regímenes recomendados para la lepra resistente para determinar los eventos adversos. Esto incluye la monitorización electrocardiográfica, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmia cardíaca asociada, que se asocia con la exposición a claritromicina, así como a minociclina y quinolonas.

Los pacientes tratados por lepra resistente deben registrarse y sus resultados de tratamiento deben ser monitoreados e informados a las autoridades nacionales y a la OMS, para informar mejor las recomendaciones futuras sobre estrategias de tratamiento óptimas y los resultados para la lepra farmacorresistente.

3. Profilaxis

3.1 Prevención de la lepra a través de la quimioprofilaxis

Recomendación

El GDG recomienda el uso de SDR como tratamiento preventivo para los contactos de pacientes con lepra (adultos y niños de 2 años y mayores), después de excluir la enfermedad de la lepra y la tuberculosis y en ausencia de otras contraindicaciones. Esta intervención se implementará mediante programas que puedan garantizar: (i) el manejo adecuado de los contactos y (ii) el consentimiento del caso índice para revelar su enfermedad (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).

Fundamento

La lepra se asocia a importantes consecuencias clínicas y sociales. La prevención de la lepra sería preferible al tratamiento de pacientes después de la presentación clínica y proporcionaría beneficios adicionales para la salud pública en términos de reducir la propagación de la enfermedad. Un ECA halló que la SDR es efectiva para reducir el riesgo de lepra durante 5 a 6 años en los contactos de lepra. Por cada 1000 contactos tratados con SDR, hubo cuatro casos de lepra prevenidos después de 1-2 años y tres casos prevenidos después de 5-6 años. Los horarios de dosificación recomendados para SDR se dan en la Tabla 5.

Tabla 5. Dosis de rifampicina para una dosis única de rifampicina (SDR)

Edad / peso	Rifampicina en dosis única
15 años y más	600 mg
10–14 años	450 mg
Niños de 6 a 9 años (peso \geq 20 kg)	300 mg
Niños <20 kg (\geq 2 años)	10–15 mg/kg

Resumen de la evidencia

La posibilidad de usar uno de los medicamentos para la prevención de la lepra entre los contactos se ha estudiado ampliamente, y una revisión sistemática encontró que la dapsona durante períodos prolongados podría prevenir la aparición de lepra en los contactos (78). Los últimos estudios se centraron en el efecto de los SDR. Un ECA doble ciego (estudio COLEP) halló una SDR en los contactos de lepra asociados con una reducción del riesgo de lepra del 57% en 2 años y del 30% en 5 a 6 años (79). Por cada 1000 contactos tratados con SDR, hubo cuatro casos de lepra prevenidos después de 1-2 años y tres casos prevenidos después de 5-6 años. El efecto protector de SDR ocurrió en los primeros 2 años, sin ningún efecto adicional después de 4 y 6 años (80). Sin embargo, el impacto total de la intervención siguió siendo estadísticamente significativo después de 6 años. Un análisis basado en COLEP encontró que la DEG era rentable, con una relación costo-efectividad incremental de US\$ 158 por caso adicional de lepra prevenida (13). Un subestudio del ECA COLEP mostró que el BCG al nacer parece potenciar el efecto protector de la DEG en los contactos del 57% al 80% (84). Una revisión sistemática reciente no identificó ningún dato controlado adicional sobre la efectividad de la SDR (82), aunque actualmente se está realizando un ensayo de quimioprofilaxis e inmunoprofilaxis post-exposición combinadas (83). Un informe publicado de una reunión de expertos encontró que la SDR no aumenta el riesgo de *M. tuberculosis* resistente a la rifampicina (85). No obstante, el GDG determinó que sería prudente excluir la TB antes de administrar SDR a los contactos que consienten. Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia de la SDR repetida en los resultados a largo plazo, ya que COLEP encontró que la eficacia de la SDR fue mayor a los 2 años que después de 5 a 6 años.

Es probable que el impacto de la quimioprofilaxis sea mayor a medida que se amplíe la definición de contactos (por ejemplo, de los contactos domésticos solo a todos los contactos en una comunidad). Sin embargo, una definición más amplia tal vez aumentaría los costos / esfuerzos asociados con el examen de detección, se volvería menos eficiente en la medida en que incluye a las personas con menor riesgo de desarrollar lepra y requeriría aún más precaución para prevenir el estigma. El GDG sugiere que en áreas de alta endemicidad y alta densidad de población concomitante, se podría considerar un enfoque “global” de la SDR para toda la comunidad, aunque solo hay un estudio que demuestre la eficacia de dicho enfoque (86).

El GDG concluyó que la evidencia respalda la recomendación de utilizar SDR en los contactos de pacientes con lepra para prevenir la lepra. Aunque el ensayo COLEP se llevó a cabo en un país, los informes preliminares del estudio multinacional de la Profilaxis post-exposición para la lepra (LPEP) (81) son alentadores con respecto a la factibilidad y aceptabilidad en otros entornos (datos no publicados). Debido a que la lepra es una enfermedad altamente estigmatizada, se debe tener precaución al implementar SDR en los contactos, particularmente para los contactos fuera de la familia del paciente. Los programas deben respetar el deseo de los pacientes de divulgar o no revelar su diagnóstico a los contactos. Cuando los pacientes no autorizan la divulgación, el GDG no recomienda la identificación o selección de contactos o la prescripción de tratamiento preventivo a los contactos. El enfoque general podría ser más factible en un contexto de alto estigma y discriminación; bajo este enfoque, puede no ser necesaria la divulgación de casos de índice.

Observaciones

El GDG concluyó que es probable que la disponibilidad de un tratamiento preventivo eficaz y simple (dosis única) mejore la calidad y la integridad de la detección y el tratamiento de los contactos. Sin embargo, la implementación de la recomendación está condicionada a dos factores clave: (i) manejo adecuado de la detección de contactos y (ii) garantía de obtener el consentimiento del paciente antes de la selección de contactos. Es probable que la efectividad de la SDR para prevenir la lepra requiera programas para asegurar una alta cobertura de la detección de contactos y el uso de una definición amplia para los contactos, incluidos los contactos sociales. Además, los programas deben emplear mecanismos para garantizar que el consentimiento del paciente se obtenga de manera adecuada y que el rastreo de contactos no se realice sin el consentimiento del paciente, dado el potencial intercambio entre la prevención de la lepra y los efectos dañinos relacionados con el estigma, que podrían empeorar las inequidades. Por lo tanto, los programas y los médicos deben respetar las preferencias de los pacientes con respecto a la divulgación del diagnóstico de lepra. Las directrices nacionales sobre SDR deben incluir una guía clara sobre cómo obtener el consentimiento del caso índice para la identificación y el examen de los contactos. De importancia crítica es la necesidad de realizar esfuerzos para minimizar el estigma relacionado con la lepra en la comunidad, de modo que la carga del estigma real y anticipado no promueva la retención del consentimiento para la profilaxis de la SDR donde se recomienda, y minimice las situaciones en las que los pacientes y los trabajadores de atención se enfrentan a un “dilema ético” de exponer y potencialmente estigmatizar al paciente al tratar a los contactos, o negar la profilaxis efectiva para un contacto en riesgo.

3.2 Prevención de la lepra por inmunoprofilaxis (vacunas)

Las regulaciones de la OMS requieren que SAGE formule todas las recomendaciones de vacunación (inmunoprofilaxis). Por lo tanto, el GDG revisó la evidencia sobre las vacunas pero no formuló recomendaciones; más bien, los hallazgos sobre las vacunas se compartieron con el grupo de trabajo SAGE BCG para ayudar a informar sus recomendaciones.

Fundamento

Las vacunas son una intervención fundamental para prevenir y reducir la carga y el impacto de las enfermedades transmisibles en la salud de la población. La evidencia sobre la eficacia de BCG para prevenir la lepra está bien establecida (87, 88), pero no ha habido recomendaciones de la OMS para su uso como herramienta preventiva de la lepra antes del inicio del proceso de desarrollo de esta guía. BCG está ampliamente disponible y ya forma parte de la política de vacunación en la mayoría de los países endémicos de la lepra.

Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática encontró que la vacunación con BCG al nacer es eficaz para reducir el riesgo de lepra (reducción combinada del riesgo en 55%), aunque la magnitud del efecto varió (87). La mayoría de los estudios se realizaron en países de alta carga. La evidencia indica que varias intervenciones de vacunación, aparte de BCG, muestran una eficacia similar o ligeramente inferior en comparación con BCG para reducir el riesgo de lepra (87–90). Estas vacunas matan a las micobacterias, a diferencia de BCG, que es una vacuna viva; sin embargo, actualmente solo se produce una de ellas, la vacuna *M. indicum pranii* (anteriormente conocida como *M. w*).

Dos grandes ECA (91,92) de revacunación con BCG en comparación con BCG administrados solo al nacer no se incluyeron en la última revisión sobre BCG y lepra (87). El primer ensayo mostró tasas de lepra casi idénticas en ambos grupos, mientras que en el otro ensayo, la revacunación con BCG se asoció con una reducción del 49% en el riesgo de lepra versus placebo. Por lo tanto, la efectividad de la revacunación con BCG no está clara. Un análisis de los datos del ensayo COLEP SDR también encontró que el BCG al nacer parece potenciar el efecto de la SDR administrada como quimioprofilaxis en contactos de personas con lepra (86). Un ECA en curso está estudiando el efecto de la revacunación con BCG en una gran cohorte de personas con lepra (83).

Conclusiones compartidas con SAGE

- La BCG al nacer es eficaz para reducir el riesgo de lepra; por lo tanto, su uso debe mantenerse al menos en todos los países o entornos con alta carga de lepra (buena calidad de la evidencia).
- La BCG al nacer parece potenciar el efecto protector de la SDR en los contactos del 57% al 80% (evidencia de baja calidad).
- La efectividad de la revacunación con BCG (segunda dosis de BCG después de una dosis de nacimiento) no está clara, ya que dos ensayos grandes sobre la revacunación con BCG mostraron resultados contradictorios.
- La evidencia indica la eficacia (basada en dos ECA) de *M. indicum pranii* en la prevención de la lepra (calidad de evidencia moderada).

La política revisada para el BCG en la prevención de la TB y la lepra se publicó a través de un documento de posición de la OMS en febrero de 2018 (93), que resume las conclusiones del GDG relacionadas con el BCG de estas directrices.

4. Implementación y evaluación

Con respecto a la implementación y evaluación de las directrices, el GLP trabajará en estrecha colaboración con las oficinas regionales y de país de la OMS y los socios implementadores para garantizar una amplia difusión a través de eventos regionales y subregionales. El personal de la OMS proporcionará teléfono, correo electrónico y asistencia directa a los oficiales del programa del país para adaptar las directrices. Se buscarán oportunidades para discutir la implementación de las directrices con el personal del país durante las visitas a los países planificadas. Si los recursos lo permiten, se organizarán talleres regionales de difusión para la adaptación de las directrices. El GLP también difundirá las directrices a través de su colaboración con la Comisión Técnica de ILEP y la red de coordinadores de país de ILEP.

El Grupo Directivo de la OMS realizará una evaluación durante el primer año de implementación de las directrices, centrándose en su accesibilidad y aceptabilidad. Como una evaluación de la aceptación del documento, se controlará la cantidad de descargas del documento de los sitios web de la OMS, así como la cantidad de copias impresas de la guía solicitada y distribuida. Después de la implementación, se realizará una evaluación del impacto de las pautas a través de la revisión de los datos epidemiológicos, luego de una evaluación de la aceptación de las recomendaciones y los obstáculos para una implementación efectiva.

La OMS planea monitorear el impacto de las directrices en los resultados de salud. Siguiendo el cambio recomendado en el régimen de lepra PB, la OMS controlará la proporción de pacientes que completan el tratamiento para evaluar los efectos sobre el cumplimiento del tratamiento. El impacto de la recomendación sobre el tratamiento preventivo con SDR se monitoreará a través de la evaluación de las tendencias de la enfermedad y del análisis de la incidencia de la enfermedad en los contactos de lepra. La OMS ya solicita esta información a través de la herramienta en línea de recolección de datos anuales sobre la lepra (en uso desde 2016).

5. Actualizando

Se supone que estas directrices son válidas hasta al menos 2022, a menos que surjan nuevas pruebas significativas que requieran una revisión antes de esa fecha.

Parte III: Prioridades de investigación

1. Diagnóstico de lepra

Las pruebas con resultados prometedores para una mayor precisión diagnóstica (por ejemplo, pruebas de PCR que utilizan muestras de tejido) deben evaluarse en estudios más grandes y bien diseñados que utilizan pruebas estandarizadas y factibles para su uso en entornos de campo. Dichos estudios también deben evaluar su precisión para predecir el desarrollo de la lepra en los contactos. Además, se necesita investigación sobre la utilidad de diagnóstico de otras herramientas, como ecografías y otras pruebas de imagen, como posibles ayudas al diagnóstico.

Se necesitan nuevos biomarcadores para identificar a las personas con lepra. Las pruebas para estos deben ser más precisas que las pruebas ELISA y de flujo lateral evaluadas previamente. Un estudio de protocolo de prueba informó la utilidad de los ensayos mixtos que detectan las respuestas mediadas por células (citoquinas y quimiocinas), así como los anticuerpos específicos de *M. leprae* para detectar tanto la lepra PB como la MB (94). Se necesitan más estudios para determinar el uso de biomarcadores identificados para el diagnóstico. Se necesitan estudios longitudinales para evaluar qué tan bien estas pruebas predicen el desarrollo de la lepra manifiesta en los contactos de personas con lepra.

2. Tratamiento de la lepra

Se necesitan estudios adecuadamente diseñados y adecuadamente diseñados sobre los beneficios y los daños de los regímenes más cortos de MDT para la lepra MB, incluidos los efectos sobre los resultados bacteriológicos (por ejemplo, pruebas de la viabilidad de *M. leprae* en la piel y los nervios). Tanto para la lepra PB como para la MB, se necesitan más estudios bien realizados para comprender mejor las estrategias de tratamiento óptimas.

Tratamiento para la lepra farmacorresistente

El GDG enfatiza la necesidad de mejorar la vigilancia actual de la resistencia antimicrobiana para la lepra. Dado el pequeño número de resistencia a la lepra detectada, es poco probable que sea factible un ECA sobre la eficacia de diferentes regímenes de segunda línea. Sin embargo, los estudios observacionales que emplean métodos sistemáticos para recopilar resultados clínicos y bacteriológicos del tratamiento para *M. leprae* resistente serían útiles para comprender los beneficios potenciales y los daños de estrategias alternativas.

3. Prevención de la lepra

3.1 Prevención de la lepra mediante quimioprofilaxis

Se necesitan estudios que evalúen la efectividad de las alternativas a SDR para la quimioprofilaxis (por ejemplo, regímenes que usan medicamentos distintos a la rifampicina o dosis múltiples). Además, se necesita investigación para comprender la efectividad de la quimioprofilaxis proporcionada a través de un enfoque de “población general / de alto riesgo” en lugar de a través de la identificación de contactos, ya que los primeros podrían aumentar la factibilidad y reducir el riesgo de estigma en comparación con los enfoques basados en el rastreo de contactos.

3.2 Prevención de la lepra a través de vacunas

Se necesitan ensayos sobre vacunas nuevas y existentes, incluidos los estudios sobre LepVax, una nueva vacuna de subunidad que se encuentra actualmente en estudios de la etapa 1a. También se necesitan ensayos sobre los efectos de la combinación de la inmunoprofilaxis y la quimioprofilaxis posteriores a la exposición. El GDG recomienda que se evalúe cualquier nueva vacuna contra la TB para prevenir otras enfermedades micobacterianas como la lepra y la úlcera de Buruli y viceversa.

Referencias

- (1) World Health Organization, Department of Control of Neglected Tropical Diseases. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016; 91(35):405–20.
- (2) World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, Global Leprosy Programme. *Global Leprosy Strategy 2016–2020: accelerating towards a leprosy-free world.* New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208824/9789290225096_en.pdf, accessed 14 May 2018).
- (3) World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, Global Leprosy Programme. *Global Leprosy Strategy 2016–2020: Monitoring and Evaluation Guide. Accelerating towards a leprosy-free world.* New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254907/9789290225492-eng.pdf>, accessed 14 May 2018).
- (4) WHO Expert Committee on Leprosy. WHO Expert Committee on Leprosy: seventh report. WHO Technical Report Series No. 874. Geneva: WHO; 1998 (<http://www.who.int/iris/handle/10665/42060>, accessed 14 May 2018).
- (5) WHO Expert Committee on Leprosy. WHO expert committee on Leprosy: eighth report. WHO Technical Report Series No. 968. Geneva: WHO; 2010.
- (6) Meima A, Smith WC, van Oortmarssen GJ, Richardus JH, Habbema JD. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. *Bull World Health Organ.* 2004;82(5):373–80.
- (7) Gillini L, Cooreman E, Wood T, Pemmaraju VR, Saunderson P. Global practices in regard to implementation of preventive measures for leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(5):e0005399. doi: 10.1371/journal.pntd.0005399. eCollection 2017 May.
- (8) WHO Regional Office for South-East Asia. *Guidelines for global surveillance of drug resistance in leprosy.* New Delhi: WHO; 2009.
- (9) World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, Global Leprosy Programme. *A Guide for surveillance of antimicrobial resistance in leprosy. 2017 Update.* New Delhi, 2017.
- (10) Surveillance of drug resistance in leprosy: 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;85(29):281.
- (11) Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole S, Kai M, Suffys P et al.; 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 2009–2015. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Mar 1. pii: S1198-743X(18)30197-6. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.022. [Epub ahead of print]
- (12) World Health Organization. *WHO Handbook for Guideline Development.* 2nd ed. Geneva: WHO; 2014 (http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf, accessed 12 February 2018).
- (13) Idema WJ, Majer IM, Pahan D, Oskam L, Polinder S, Richardus JH. Cost–effectiveness of a chemoprophylactic intervention with single dose rifampicin in contacts of new leprosy patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(11):e874. doi: 10.1371/journal.pntd.0000874.
- (14) Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008;336(7653):1106–10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE.
- (15) Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJ, Hyde C, Brozek J et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(7):760–8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.01.006.
- (16) Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529–36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.

- (17) United Nations Human Rights Council. Resolution adopted by the Human Rights Council on 2 July 2015. Doc. No. 29/5. Elimination of discrimination against persons affected by leprosy and their family members. New York, July 2015.
- (18) Desikan KV, Rao KV, Bharambe MS, Rao PV. Appraisal of skin smear reports of field laboratories. *Lepr Rev.* 2006;77(4):311–16.
- (19) Triccas JA, Roche PW, Britton WJ. Specific serological diagnosis of leprosy with a recombinant mycobacterium leprae protein purified from a rapidly growing mycobacterial host. *J Clin Microbiol.* 1998;36(8):2363–5.
- (20) Roche PW, Failbus SS, Britton WJ, Cole R. Rapid method for diagnosis of leprosy by measurements of antibodies to the *M. leprae* 35-kDa protein: comparison with PGL-I antibodies detected by ELISA and “dipstick” methods. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1999;67(3):279–86.
- (21) Torres P, Camarena JJ, Gomez JR, Nogueira JM, Gimeno V, Navarro JC et al. Comparison of PCR mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of *Mycobacterium leprae* in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts. *Lepr Rev.* 2003;74(1):18–30.
- (22) Sinha S, Kannan S, Nagaraju B, Sengupta U, Gupte MD. Utility of sero-diagnostic tests for leprosy: a study in an endemic population in South-India. *Lepr Rev.* 2004;75(3):266–73.
- (23) Prakash O, Kumar A, Nigam A, Franken KL, Ottenhoff TH. Evaluation of recombinant serine-rich 45-kDa antigen (ML0411) for detection of antibodies in leprosy patients. *Scand J Immunol.* 2006;64(4):450–5.
- (24) Duthie MS, Goto W, Ireton GC, Reece ST, Cardoso LP, Martelli CM et al. Use of protein antigens for early serological diagnosis of leprosy. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(11):1400–8.
- (25) Maeda Y, Mukai T, Kai M, Fukutomi Y, Nomaguchi H, Abe C et al. Evaluation of major membrane protein-II as a tool for serodiagnosis of leprosy. *FEMS Microbiol Lett.* 2007;272(2):202–5.
- (26) Da Silva RC, Lyon S, Lyon AC, Grossi MA, Lyon SH, Bühner-Sékula S et al. Correlation between ELISA and ML Flow assays applied to 60 Brazilian patients affected by leprosy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(8):546–50. doi: 10.1016/j.trstmh.2010.05.001. Epub 2010 Jun 17.
- (27) Kai M, Nguyen Phuc NH, Hoang Thi TH, Nguyen AH, Fukutomi Y, Maeda Y et al. Serological diagnosis of leprosy in patients in Vietnam by enzyme-linked immunosorbent assay with *Mycobacterium leprae*-derived major membrane protein II. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(12):1755–9. doi: 10.1128/CVI.00148-08. Epub 2008 Oct 22.
- (28) Hatta M, Makino M, Ratnawati, Mashudi, Yadi, Sabir M et al. Detection of serum antibodies to *M. leprae* major membrane protein-II in leprosy patients from Indonesia. *Lepr Rev.* 2009;80(4):402–9.
- (29) Oo KN, Htwe MM, Win KZ, Wai KT, Myint K, Kyaw K. Application of new serological (Major Membrane Protein II) enzyme linked immunosorbent assay for leprosy patients in Myanmar. *The Myanmar Health Sciences Research Journal.* 2009;21(3):121–5.
- (30) Lobato J, Costa MP, Reis Ede M, Gonçalves MA, Spencer JS, Brennan PJ et al. Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. *Lepr Rev.* 2011;82(4):389–401.
- (31) Barreto JG, Guimarães Lde S, Leão MR, Ferreira DV, Lima RA, Salgado CG. Anti-PGL-I seroepidemiology in leprosy cases: household contacts and school children from a hyperendemic municipality of the Brazilian Amazon. *Lepr Rev.* 2011;82(4):358–70.
- (32) Vaz Cardoso LP, Dias FR, Freitas AA, Hungria AM, Oliveira MR, Collovati M et al. Development of a quantitative rapid diagnostic test for multibacillary leprosy using smart phone technology. *BMC Infectious Diseases.* 2013;13:497. doi: 10.1186/1471-2334-13-497.
- (33) Wen Y, Xing Y, Yuan L, Liu J, Zhang Y, Li HY. Whole-blood nested-PCR amplification of *M. leprae*-specific DNA for early diagnosis of leprosy. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(5):918–22. doi: 10.4269/ajtmh.11-0253.
- (34) Moura RS, Penna GO, Fujiwara T, Pontes MA, Cruz R, Gonçalves Hde S et al. Evaluation of a rapid serological test for leprosy classification using human serum albumin as the antigen carrier. *J Immunol Methods.* 2014;412:35–41. doi: 10.1016/j.jim.2014.06.014.

- (35) da Conceição Oliveira Coelho Fabri A, Carvalho AP, Araujo S, Goulart LR, de Mattos AM, Teixeira HC et al. Antigen-specific assessment of the immunological status of various groups in a leprosy endemic region. *BMC Infect Dis.* 2015;15:218. doi: 10.1186/s12879-015-0962-4.
- (36) Wang H, Liu W, Jin Y, Yu M, Jiang H, Tamura T et al. Detection of antibodies to both *M. leprae* PGL-I and MMP-II to cognize leprosy patients at an early stage of disease progression. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;83(3):274–7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.07.012.
- (37) Da Silva CR, Lyon S, Araos R, Lyon AC, de Faria Grossi MA, Lyon SE et al. The result patterns of ML Flow and ELISA (PGL-I) serological tests in leprosy-endemic and non-endemic areas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41 Suppl 2:19–22.
- (38) Tsukamoto Y, Maeda Y, Makino M. Evaluation of major membrane protein-I as a serodiagnostic tool of paucibacillary leprosy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;80(1):62–5. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.06.004.
- (39) Duthie MS, Raychaudhuri R, Tutterrow YL, Misquith A, Bowman J, Casey A et al. A rapid ELISA for the diagnosis of MB leprosy based on complementary detection of antibodies against a novel protein-glycolipid conjugate. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79(2):233–9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.02.006.
- (40) Duthie MS, Orcullo FM, Abbelana J, Maghanoy A, Balagon MF. Comparative evaluation of antibody detection tests to facilitate the diagnosis of multibacillary leprosy. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016;100(7):3267–75. doi: 10.1007/s00253-016-7328-8.
- (41) Stefani MM, Grassi AB, Sampaio LH, Sousa AL, Costa MB, Scheelbeek P et al. Comparison of two rapid tests for anti-phenolic glycolipid-I serology in Brazil and Nepal. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107 Suppl 1:124–31.
- (42) Penna ML, Penna GO, Iglesias PC, Natal S, Rodrigues LC. Anti-PGL-1 positivity as a risk marker for the development of leprosy among contacts of leprosy cases: systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(5):e0004703. doi: 10.1371/journal.pntd.0004703. eCollection 2016 May.
- (43) Rudeeaneks J, Srisungngam S, Sawanpanyalert P, Sittiwakin T, Likanonsakul S, Pasadorn S et al. LightCycler real-time PCR for rapid detection and quantitation of *Mycobacterium leprae* in skin specimens. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;54(2):263–70. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00472.x.
- (44) Bang PD, Suzuki K, Phuong le T, Chu TM, Ishii N, Khang TH. Evaluation of polymerase chain reaction-based detection of *Mycobacterium leprae* for the diagnosis of leprosy. *J Dermatol.* 2009;36(5):269–76. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00637.x.
- (45) Martinez AN, Ribeiro-Alves M, Sarno EN, Moraes MO. Evaluation of qPCR-based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(10):e1354. doi: 10.1371/journal.pntd.0001354.
- (46) Caleffi KR, Hirata RD, Hirata MH, Caleffi ER, Siqueira VL, Cardoso RF. Use of the polymerase chain reaction to detect *Mycobacterium leprae* in urine. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45(2):153–7.
- (47) Wen Y, Xing Y, Yuan LC, Liu J, Zhang Y, Li HY. Whole-blood nested-PCR amplification of *M. leprae*-specific DNA for early diagnosis of leprosy. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(5):918–22. doi: 10.4269/ajtmh.11-0253.
- (48) Banerjee S, Biswas N, Kanti Das N, Sil A, Ghosh P, Hasanoor Raja AH et al. Diagnosing leprosy: revisiting the role of the slit-skin smear with critical analysis of the applicability of polymerase chain reaction in diagnosis. *Int J Dermatol.* 2011;50(12):1522–7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04994.x.
- (49) Silva AR, Queiroz MFA, Ishikawa AYE, Silvestre MPSA, Xavier MB. Evaluation of agreement between tests for the diagnosis of leprosy. *J Bras Pat Med Lab.* 2017;53(2):100–7.
- (50) Jain S, Visser LH, Praveen TL, Rao PN, Surekha T, Ellanti R et al. High Resolution Sonography: a new technique to detect nerve damage in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(8):e498. doi: 10.1371/journal.pntd.0000498.
- (51) Elias J Jr, Nogueira-Barbosa MH, Feltrin LT, Furini RB, Foss NT, Marques W Jr et al. Role of ulnar nerve sonography in leprosy neuropathy with electrophysiologic correlation. *J Ultrasound Med.* 2009;28(9):1201–9.
- (52) Bathala L, Kumar K, Pathapati R, Jain S, Visser LH. Ulnar neuropathy in Hansen disease: clinical, high-resolution ultrasound and electrophysiological correlations. *J Clin Neurophysiol.* 2012;29(2):190–3. doi: 10.1097/WNP.0b013e31824d969c.

- (53) Bathala L, Kumar P, Kumar K, Visser LH. Ultrasonographic cross-sectional area normal values of the ulnar nerve along its course in the arm with electrophysiological correlations in 100 Asian subjects. *Muscle Nerve*. 2013;47(5):673–6. doi: 10.1002/mus.23639.
- (54) Frade MA, Nogueira-Barbosa MH, Lugão HB, Furini RB, Marques Júnior W, Foss NT. New sonographic measures of peripheral nerves: a tool for the diagnosis of peripheral nerve involvement in leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013 May;108(3). pii: S0074-02762013000300257. doi: 10.1590/S0074-02762013000300001.
- (55) Lugão HB, Nogueira-Barbosa MH, Marques Jr W, Foss NT, Frade MAC. Asymmetric nerve enlargement: a characteristic of leprosy neuropathy demonstrated by ultrasonography. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(12): e0004276 (<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004276>, accessed 15 May 2018).
- (56) Gupta S, Bhatt S, Bhargava SK, Singal A, Bhargava S. High resolution sonographic examination: a new technique to study ulnar nerve neuropathy in leprosy. *Lepr Rev*. 2016;87:464–75.
- (57) Lugão HB, Frade MA, Marques W Jr, Foss NT, Nogueira-Barbosa MH. Ultrasonography of leprosy neuropathy: a longitudinal prospective study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(11):e0005111. doi: 10.1371/journal.pntd.0005111.
- (58) Bathala L, Kumar P, Kumar K, Shaik A, Visser LH. Normal values of median nerve cross-sectional area obtained by ultrasound along its course in the arm with electrophysiological correlations, in 100 Asian subjects. *Muscle Nerve*. 2014;49(2):284–6.
- (59) Boehm J, Scheidl E, Bereczki D, Schelle T, Aranyi Z. High-resolution ultrasonography of peripheral nerves: measurements on 14 nerve segments in 56 healthy subjects and reliability assessments. *Ultraschall Med*. 2014;35(5):459–67. doi: 10.1055/s-0033-1356385.
- (60) World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, Global Leprosy Programme. Global Leprosy Strategy 2016–2020: Operational Manual 2016. Accelerating towards a leprosy-free world. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2016 (http://apps.searo.who.int/PDS_DOCS/B5233.pdf, accessed 15 May 2018).
- (61) Manickam P, Mehendale SM, Nagaraju B, Katoch K, Jamesh A, Kutaiyan R et al. International open trial of uniform multidrug therapy regimen for leprosy patients: findings implications for national leprosy programmes. *Indian J Med Res*. 2016;144(4):525–35. doi: 10.4103/0971-5916.200888.
- (62) Ferreira P, Bührer-Sékula S, De Oliveira MR, Gonçalves Hde S, Pontes MA, Penna ML et al. Patient profile and treatment satisfaction of Brazilian leprosy patients in a clinical trial of uniform six-month multidrug therapy (U-MDT/CT-BR). *Lepr Rev*. 2014;85(4):267–74.
- (63) Rao PN, Suneetha S, Pratap DV. Comparative study of uniform-MDT and WHO MDT in Pauci and Multi bacillary leprosy patients over 24 months of observation. *Lepr Rev*. 2009;80(2):143–55.
- (64) Butlin RC, Pahan D, Kya A, Maug J, Withington S, Nicholls P et al. Outcome of 6 months MBMDT in MB patients in Bangladesh-preliminary results. *Lepr Rev*. 2016;87(2):171–82.
- (65) Penna GO, Bührer-Sékula S, Kerr LRS, Stefani MMA, Rodrigues LC, de Araújo MG et al. 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 Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005725. doi: 10.1371/journal.pntd.0005725.
- (66) Gonçalves Hde S, Pontes MA, Bührer-Sékula S, Cruz R, Almeida PC, Moraes ME, Penna GO. Brazilian clinical trial of uniform multidrug therapy for leprosy patients: the correlation between clinical disease types and adverse effects. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107 Suppl 1:74–8.
- (67) Hungria EM, Morillas Oliveira R, Penna GO, Cartaxo Aderaldo L, de Andrade Pontes MA, Cruz R et al. Can baseline ML Flow test results predict leprosy reactions? An investigation in a cohort of patients enrolled in the uniform multidrug therapy clinical trial for leprosy patients in Brazil. *Infect Dis Poverty*. 2016;5(1):110.
- (68) Prasad PVS, Babu A, Kaviarasan PK, Viswanathan P, Tippoo R. MDT-MB therapy in paucibacillary leprosy: a clinicopathological assessment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(4):242–5.
- (69) World Health Organization, The Leprosy Unit, Division of Control of Tropical Diseases. Risk of relapse in leprosy. Doc No. WHO/CTD/LEP/94.1. Geneva, 1994 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/61868/WHO_CTD_LEP_94.1.pdf, accessed 15 May 2017).

- (70) Kroger A, Pannikar V, Htoon MT, Jamesh A, Katoch K, Krishnamurthy P et al. International open trial of uniform multi-drug therapy regimen for 6 months for all types of leprosy patients: rationale, design and preliminary results. *Trop Med Int Health*. 2008;13(5):594–602. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02045.x.
- (71) Shen J, Bathyalan N, Kroeger A, Arana B, Pannikar V, Mou H et al. Bacteriological results and leprosy reactions among MB leprosy patients treated with uniform multidrug therapy in China. *Lepr Rev*. 2012;83(2):164–71.
- (72) Beltran-Alzate C, Lopez Diaz F, Romero-Montoya M, Sakamuri R, Li W, Kimura M et al. Leprosy drug resistance surveillance in Colombia: the experience of a sentinel country. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(10):e0005041. doi: 10.1371/journal.pntd.0005041.
- (73) Liu D, Zhang Q, Sun Y, Wang C, Zhang Y, Fu X et al. Drug resistance in *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy in China. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(8):908–11. doi: 10.1111/ced.12665.
- (74) Matsuoka M, Budiawan T, Aye KS, Kyaw K, Tan EV, Cruz ED et al. The frequency of drug resistance mutations in *Mycobacterium leprae* isolates in untreated and relapsed leprosy patients from Myanmar, Indonesia and the Philippines. *Lepr Rev*. 2007;78(4):343–52.
- (75) Rocha Ada S, Cunha M, Diniz LM, Salgado C, Aires MA, Nery JA et al. Drug and multidrug resistance among *Mycobacterium leprae* isolates from Brazilian relapsed leprosy patients. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):1912–17. doi: 10.1128/JCM.06561-11.
- (76) You EY, Kang TJ, Kim SK, Lee SB, Chae GT. Mutations in genes related to drug resistance in *Mycobacterium leprae* isolates from leprosy patients in Korea. *J Infect*. 2005;50(1):6–11.
- (77) World Health Organization. Chemotherapy of Leprosy for Control Programmes. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 675. Geneva: WHO; 1982 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38984/WHO_TRS_675.pdf, accessed 15 May 2018).
- (78) Reveiz L, Buendia JA, Tellez D. Chemoprophylaxis in contacts of patients with leprosy: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(4):341–9.
- (79) Moet FJ, Pahan D, Oskam L, Richardus JH; COLEP Study Group. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomized controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7647):761–4. doi: 10.1136/bmj.39500.885752.BE.
- (80) Feenstra SG, Pahan D, Moet FJ, Oskam L, Richardus JH. Patient-related factors predicting the effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in contacts: 6 year follow up of the COLEP cohort in Bangladesh. *Lepr Rev*. 2012;83(3):292–304.
- (81) Barth-Jaeggi T, Steinmann P, Mieras L, van Brakel W, Richardus JH, Tiwari A et al. Leprosy post-exposure prophylaxis (LEPP) programme: study protocol for evaluating the feasibility and impact on case detection rates of contact tracing and single dose rifampicin. *BMJ Open*. 2016;6(11):e013633. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013633.
- (82) Ferreira SMB, Yonekura T, Ignotti E, Oliveira LB, Takahashi J, Soares CB. Effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in preventing leprosy in patient contacts: a systematic review of quantitative and qualitative evidence. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2017;15(10):2555–84. doi: 10.11124/JBISIRIR-2016-003301.
- (83) Richardus RA, Alam K, Pahan D, Feenstra SG, Geluk A, Richardus JH. The combined effect of chemoprophylaxis with single dose rifampicin and immunoprophylaxis with BCG to prevent leprosy in contacts of newly diagnosed leprosy cases: a cluster randomized controlled trial (MALTALep study). *BMC Infect Dis*. 2013;13:456. doi: 10.1186/1471-2334-13-456.
- (84) Schuring RP, Richardus JH, Pahan D, Oskam L. Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. *Vaccine*. 2009;27(50):7125–8. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.054.
- (85) Mieras L, Anthony R, van Brakel W, Bratschi MW, van den Broek J, Cambau E et al. Negligible risk of inducing resistance in *Mycobacterium tuberculosis* with single-dose rifampicin as post-exposure prophylaxis for leprosy. *Infect Dis Poverty*. 2016 Jun 8;5(1):46. doi: 10.1186/s40249-016-0140-y.
- (86) Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, Van Benthem BH, Van Beers SM, Klatser PR et al. Prevention of leprosy using rifampicin as chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(4):443–8.

- (87) Merle CS, Cunha SS, Rodrigues LC. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(2):209–22. doi: 10.1586/erv.09.161.
- (88) Smith WC, Saunderson P. Leprosy. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010. pii: 0915.
- (89) Sharma P, Mukherjee R, Talwar GP, Sarathchandra KG, Walia R, Parida SK et al. Immunoprophylactic effects of the anti-leprosy Mw vaccine in household contacts of leprosy patients: clinical field trials with a follow up of 8–10 years. *Lepr Rev*. 2005;76(2):127–43.
- (90) Gupte MD, Vallishayee RS, Anantharaman DS, Nagaraju B, Sreevatsa, Balasubramanyam S et al. Comparative leprosy vaccine trial in south India. *Indian J Lepr*. 1998;70(4):369–88.
- (91) Cunha SS, Alexander N, Barreto ML, Pereira ES, Dourado I, Maroja Mde F et al. BCG revaccination does not protect against leprosy in the Brazilian Amazon: a cluster randomised trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(2):e167. doi: 10.1371/journal.pntd.0000167.
- (92) Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Karonga prevention Trial Group. *Lancet*. 1996;348(9019):17–24.
- (93) World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(8):73–96.
- (94) van Hooji A, Tjon Kon Fat EM, Richardus R, van den Eeden SJF, Wilson L, de Dood CJ et al. Quantitative lateral flow strip assays as user-friendly tools to detect biomarker profile for leprosy. *Sci Rep*. 2016;6:34260. doi: 10.1038/srep34260.

Anexidades

Anexo 1: Resumen sobre revisión de conflictos de intereses

Grupo de Desarrollo de Directrices

Los siguientes miembros no declararon conflictos: el profesor Marcos Boulos, el profesor Sang Nae Cho, el profesor Roger Chou, el profesor Nilanthi R. da Silva, la Dra. Sara Irène Eyangoh, el Profesor Jacques Grosset, la Dra. Deanna Hagge, la Dra. Marie Jocelyn Te, el Dr. Anil Kumar, el Profesor Bhushan Kumar, el profesor Mourad Mokni, el Dr. Indranil Mukhopadhyay, el Dr. Paul Saunderson, el Dr. Vineeta Shanker, el Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, el Sr. Narsappa Vagavathali y el Dr. Rie Yotsu.

Los siguientes miembros declararon solo los intereses menores que se consideraron no estar en conflicto con la política de la OMS o los objetivos de la reunión: el profesor Emmanuelle Cambau, el profesor Travis Porco, el profesor W. Cairns Smith, el Dr. Willem Kuipers y el Dr. Marcos Virmond. Para estos miembros del GDG, los conflictos fueron revisados en detalle por un equipo compuesto por el Grupo Directivo de la OMS y la unidad CRE en la sede de la OMS. A continuación se resumen los detalles sobre los conflictos declarados, las aclaraciones del miembro del GDG y la evaluación de la OMS sobre la participación en el GDG.

Profesor Emmanuelle Cambau

El profesor Cambau recibió fondos de Haine Lifescience para llevar a cabo investigaciones centradas únicamente en la mutación genotípica que confiere resistencia a las micobacterias raras, incluida *M. leprae*. Se determinó que esto no influiría en la discusión sobre el diagnóstico. Por lo tanto, se determinó que este interés no presentaba un conflicto con respecto a la reunión y que el Profesor Cambau podría participar como experto del GDG.

Profesor Travis Porco

El profesor Travis Porco informó que una parte de su salario en 2016 fue apoyada por la Fundación Novartis. Luego de solicitar aclaraciones, se observó que, aunque el instituto del Dr. Porco recibió fondos de la Fundación Novartis para el consorcio de modelos de ETD (que analiza la carga real de la lepra y el impacto potencial de diferentes intervenciones de salud pública), US\$ 10 000 De los cuales se destinó a su salario, este interés no se relacionó de inmediato con el tema de estas directrices. Además, la financiación se detuvo en 2016

y ni él ni su empleador (la Universidad de California) presentaron ninguna otra propuesta de financiación a la Fundación Novartis. Por lo tanto, se determinó que este interés no presentaba un conflicto con respecto a la reunión y que el profesor Travis Porco podría participar como experto del GDG.

Profesor W. Cairns Smith

Se le pidió al profesor Smith que proporcionara más información sobre los fondos reportados por Novartis para apoyar su participación en el Congreso Internacional de Lepra en Beijing, China en septiembre de 2016. Comunicó que recibió los fondos de la Fundación Novartis y no de Novartis Pharmaceuticals. La financiación que recibió de los viajes de la Fundación Novartis fue por un monto total de £ 8000 durante 4 años (2013–2017), que es un monto anual por debajo del límite máximo de US\$ 5000 definido por la política DI de la OMS como una fuente financiera importante. Por lo tanto, se determinó que este interés no presentaba un conflicto con respecto a la reunión y que el Profesor Smith podría participar como experto del GDG.

Dr Willem (Pim) Kuipers

El Dr. Willem (Pim) Kuipers recibió fondos del LRI a través de su papel como investigador en la Universidad de Griffith, Queensland, Australia. El LRI está financiado únicamente por ONG, por lo que la financiación no es proporcionada por y / o para una empresa farmacéutica / con fines de lucro. Por lo tanto, se determinó que este interés no presentaba un conflicto con respecto a la reunión y que el Dr. Kuipers podría participar como experto del GDG.

Dr Marcos da Cunha Lopes Virmond

El Dr. Marcos da Cunha Lopes Virmond recibió US\$ 300 de la Fundación Novartis (no Novartis Pharmaceuticals) en agosto de 2015 para asistir a una conferencia internacional sobre la lepra, que está por debajo del límite máximo de US\$ 5000 definido en la política de la OMS DI como un interés financiero significativo. Sobre la base de estas consideraciones, se determinó que este interés no presentaba conflicto con respecto a la reunión y que el Dr. Marcos Virmond podría participar como experto del GDG.

Grupo de revisión externa

Los siguientes miembros del ERG no declararon ningún interés relacionado con los objetivos de las directrices: Sr. Mathias Duck, Profesor N.K. Ganguly, el profesor Mohan Gupte, el Dr. Ibtissam Khoudri, la Sra. R. Khumari, el Dr. Jean-Norbert Mputu, el Profesor Takahiro Nanri, el Sr. Kofi Nyarko, el Dr. Vijaykumar Pannikar, la Sra. P. Soares Brandao, el Sr. A. Timalisina, el Dr. Weiss.

Los siguientes miembros de ERG declararon lo siguiente:

- La señora Marivic F. Balagon había recibido una subvención de US\$ 164 349 de la Fundación Novartis para realizar una prueba de diagnóstico de diagnóstico de la lepra; y otra subvención de € 292 276 del LRI a través del Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas de Filipinas para cofinanciar el mismo estudio en la prueba de diagnóstico; y un adicional de € 109 223 para probar una herramienta de monitoreo de la función nerviosa.
- El Dr. Davis Hughes ha trabajado para Novartis Pharmaceuticals desde 2011.
- La Dra. Shengelia Bakhuti trabaja en la Fundación Novartis desde 2015.
- La profesora Eliane Ignotti ha recibido una subvención de 82 000 francos suizos de la Fundación Novartis para llevar a cabo el estudio LPEP en Brasil y para asistir a la reunión anual del proyecto multinacional de investigación sobre profilaxis post-exposición para la lepra con SDR en 2016.
- El Dr. Herman-Joseph Kawuma ha sido empleado por la Asociación Alemana de Alivio de la Tuberculosis y la Lepra, una ONG que brinda servicios de atención de la lepra. Fue miembro del Grupo Asesor Técnico de la OMS para la Lepra hasta junio de 2016 y actualmente es miembro del Grupo Regional de Revisión de Programas sobre el manejo de casos de enfermedades del virus de la región africana de la OMS.
- El profesor Jan Hendrik Richardus recibió fondos de la Fundación Novartis durante el período 2014-2017 para llevar a cabo investigaciones en el área siguiente: profilaxis post-exposición a través de la función de supervisión en el estudio multinacional LPEP y como parte del consorcio de modelado de la NTD (€ 860 000). Esta última subvención por un monto de € 330 000 fue proporcionada por la Fundación Bill y Melinda Gates canalizada a través de la Fundación Novartis.
- El Dr. Wim van Brakel declaró que la organización para la que trabajaba (Países Bajos Leprosy Relief) recibió una subvención de € 300 000 para el período 2014–2017 para llevar a cabo un proyecto piloto sobre la profilaxis post-exposición para la lepra con SDR en la India e Indonesia como parte del estudio multinacional LPEP.

Revisor de literatura

Las revisiones sistemáticas de evidencia fueron realizadas por la Dra. Amudha Poobalan, Instituto de Ciencias de la Salud Aplicadas, Universidad de Aberdeen, Reino Unido. No declaró ningún conflicto de intereses y no participó en la formulación de las recomendaciones de políticas.

Anexo 2: Tablas de Evidencia a Recomendación

Pregunta 1a: ¿Existe una prueba de diagnóstico para el diagnóstico de la enfermedad de la lepra (PB y / o MB) que tenga sensibilidad y especificidad suficientes y cuyo uso sea factible en condiciones programáticas?

POBLACIÓN:	Adultos y niños con sospecha de lepra y lepra pacientes y controles	FONDO: Desde 1996, la oms recomendó el diagnóstico de lepra basándose en al menos uno de los tres signos cardinales: (i) parche cutáneo hipopigmentado con pérdida o sensación reducida; (ii) nervio agrandado; (iii) frotis positivo en la piel de la hendidura para el bacilo de la lepra. Sin embargo, se han llevado a cabo varios estudios sobre diagnósticos de lepra, incluso sobre muestras de sangre / suero. En la actualidad, las pruebas de confirmación para la lepra (microscopía en frotis de piel de hendidura y biopsia) generalmente se llevan a cabo solo en los centros de referencia.
INTERVENCIÓN:	Pruebas ELISA Anticuerpos contra PGL-1, MMP-1 y II, NDO-LID Pruebas inmunocromatográficas / de flujo lateral. PCR Pruebas combinadas de anticuerpos / citoquinas y / o quimioquinas	
COMPARACIÓN:	Diagnóstico clínico basado en los tres signos cardinales y / o frotis o biopsia de piel de hendidura	
PRINCIPALES RESULTADOS:	Sensibilidad / especificidad	
AJUSTE:	Todos los ajustes (carga baja y alta); países en desarrollo	
PERSPECTIVA:	Clínica / campo	

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Problema	<p>¿Es el problema una prioridad?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente si <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se conoce 	<p>Una prueba de diagnóstico para la lepra, especialmente una capaz de detectar la enfermedad en sus primeras etapas, podría ser clave para un diagnóstico temprano y para reducir la transmisión. Esto sería importante con la carga de la reducción de la enfermedad y la posible disminución de la experiencia de los médicos en el tratamiento de la enfermedad.</p>	
Efectos deseables	<p>¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No se conoce 	<p>Deseados efectos anticipados:</p> <p>Algunos estudios muestran una buena sensibilidad tanto para la lepra MB como para la PB; sin embargo, son estudios muy pequeños con alta imprecisión y limitaciones metodológicas. La mayoría de los ensayos que muestran una mayor sensibilidad para la lepra del PB son complicados de realizar en el nivel de atención primaria de salud donde se diagnostica a la mayoría de los pacientes.</p> <p>No conocemos el efecto sobre los resultados de los pacientes de usar una prueba de diagnóstico en comparación con los métodos estándar para detectar la lepra temprana.</p>	<p>El GDG determinó que la evidencia muestra que no hay pruebas disponibles que muestren sensibilidad y especificidad suficientes, especialmente para diagnosticar la lepra del PB. Una característica deseable de una nueva prueba de un diagnóstico sería una muestra menos invasiva que una biopsia de la piel. Se observa que la PCR en muestras de biopsia de piel muestra de sensibilidad alta y una especificidad muy alta, pero en la base de bajo nivel de la calidad de la evidencia de la prueba comercial / clínicamente disponible, es No es factible utilizarlo fuera de los centros de referencia o de investigación</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional																																																																											
Efectos indeseables	<p>¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados indeseables?</p> <ul style="list-style-type: none"> o Grande o Moderado o Pequeño o Trivial o Varía ✓ No se conoce 	<p>Efectos anticipados indeseables:</p> <p>Es probable que los daños directos sean muy bajos dada la naturaleza de las pruebas (análisis de sangre simples) pero no hay datos directos. Además, los efectos anticipados indeseables se relacionan con resultados falso positivos y falso negativos que conducen a diagnósticos incorrectos y perdidos</p> <p>Los estudios de las pruebas ELISA y de flujo lateral investigadas con mayor frecuencia muestran una sensibilidad baja para la lepra PB. Las pruebas negativas no son tan útiles para descartar la lepra PB. No se conocen los efectos del diagnóstico tardío o perdido de la lepra PB.</p> <p>Resumen de resultados:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Condición (medida de precisión)</th> <th>Estimar</th> <th>Calidad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">ELISA para anti-PGL</td> </tr> <tr> <td>Sens: MB</td> <td>Mediana 76% (17-98)</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>Sens: PB</td> <td>Mediana 24% (0-70)</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>Especulación</td> <td>83-96%</td> <td>Muy bajo a bajo</td> </tr> <tr> <td colspan="3">ELISA para anti-MMP-I</td> </tr> <tr> <td>Sens: MB</td> <td>74% (46-86%)</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>Sens: PB</td> <td>22% (7,3-55%)</td> <td>Bajo</td> </tr> <tr> <td>Especulación:</td> <td>87-100%</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td colspan="3">ELISA para anti-MMP-II</td> </tr> <tr> <td>Sens: MB</td> <td>Mediana 82% (70-98)</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>Sens: PB</td> <td>Mediana 48% (39-62%)</td> <td>Bajo</td> </tr> <tr> <td>Especulación:</td> <td>14-100%</td> <td>Muy bajo a bajo</td> </tr> <tr> <td colspan="3">NDO LID flujo lateral</td> </tr> <tr> <td>Sens: MB</td> <td>87-96%</td> <td>Bajo</td> </tr> <tr> <td>Sens: PB</td> <td>20% and 32%</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>Especulación:</td> <td>75-98%</td> <td>Muy bajo a bajo</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Flujo ML</td> </tr> <tr> <td>Sens: MB</td> <td>84% (87-90%)</td> <td>Bajo</td> </tr> <tr> <td>Sens: PB</td> <td>30% (0-38%)</td> <td>Bajo</td> </tr> <tr> <td>Especulación:</td> <td>86-100%</td> <td>Muy bajo a bajo</td> </tr> <tr> <td colspan="3">PCR : biopsia</td> </tr> <tr> <td>Sens: MB</td> <td>42-100%</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>Sens: PB</td> <td>50-75%</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>Especulación:</td> <td>73-100%</td> <td>Muy bajo</td> </tr> </tbody> </table>	Condición (medida de precisión)	Estimar	Calidad	ELISA para anti-PGL			Sens: MB	Mediana 76% (17-98)	Muy bajo	Sens: PB	Mediana 24% (0-70)	Muy bajo	Especulación	83-96%	Muy bajo a bajo	ELISA para anti-MMP-I			Sens: MB	74% (46-86%)	Muy bajo	Sens: PB	22% (7,3-55%)	Bajo	Especulación:	87-100%	Muy bajo	ELISA para anti-MMP-II			Sens: MB	Mediana 82% (70-98)	Muy bajo	Sens: PB	Mediana 48% (39-62%)	Bajo	Especulación:	14-100%	Muy bajo a bajo	NDO LID flujo lateral			Sens: MB	87-96%	Bajo	Sens: PB	20% and 32%	Muy bajo	Especulación:	75-98%	Muy bajo a bajo	Flujo ML			Sens: MB	84% (87-90%)	Bajo	Sens: PB	30% (0-38%)	Bajo	Especulación:	86-100%	Muy bajo a bajo	PCR : biopsia			Sens: MB	42-100%	Muy bajo	Sens: PB	50-75%	Muy bajo	Especulación:	73-100%	Muy bajo	<p>Estudios únicos o pocos de ELISA para antígeno de 45 kDa, LID-1, PGL-1 / LID-1 (ELISA rápido) pruebas de flujo lateral (MMP-1, SD Leprosy y On Site Leprosy AB Rapid Test); Pruebas de PCR que utilizan sangre total o secreciones nasales; Suma de errores (SOE) para todos muy baja.</p> <p>Valores predictivos para ELISA para MMP-II similar a ELISA para anti-PGL-I y no se muestran aquí.</p>
	Condición (medida de precisión)	Estimar	Calidad																																																																											
	ELISA para anti-PGL																																																																													
	Sens: MB	Mediana 76% (17-98)	Muy bajo																																																																											
	Sens: PB	Mediana 24% (0-70)	Muy bajo																																																																											
	Especulación	83-96%	Muy bajo a bajo																																																																											
	ELISA para anti-MMP-I																																																																													
	Sens: MB	74% (46-86%)	Muy bajo																																																																											
	Sens: PB	22% (7,3-55%)	Bajo																																																																											
	Especulación:	87-100%	Muy bajo																																																																											
	ELISA para anti-MMP-II																																																																													
	Sens: MB	Mediana 82% (70-98)	Muy bajo																																																																											
	Sens: PB	Mediana 48% (39-62%)	Bajo																																																																											
	Especulación:	14-100%	Muy bajo a bajo																																																																											
	NDO LID flujo lateral																																																																													
	Sens: MB	87-96%	Bajo																																																																											
	Sens: PB	20% and 32%	Muy bajo																																																																											
	Especulación:	75-98%	Muy bajo a bajo																																																																											
	Flujo ML																																																																													
	Sens: MB	84% (87-90%)	Bajo																																																																											
	Sens: PB	30% (0-38%)	Bajo																																																																											
	Especulación:	86-100%	Muy bajo a bajo																																																																											
	PCR : biopsia																																																																													
	Sens: MB	42-100%	Muy bajo																																																																											
	Sens: PB	50-75%	Muy bajo																																																																											
	Especulación:	73-100%	Muy bajo																																																																											

	Juicio	Evidencia de investigación				Consideración adicional
			Prev.	VPP	Probabilidad de lepra con una prueba negativa	
		<i>ELISA para anti-PGL-I</i>				
			Probabilidad de la enfermedad antes de la prueba	VPP	1-VPN	
		MB	1%	10%	0.25%	
		MB	10%	55%	3%	
		MB	20%	73%	6%	
		PB	1%	4%	0.80%	
		PB	10%	29%	8%	
		PB	20%	48%	16%	
Certeza de la evidencia	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?</p> <p>✓ Muy bajo</p> <ul style="list-style-type: none"> o Bajo o Moderado o Alta o Estudios no incluidos 	<p>La calidad de la evidencia de precisión diagnóstica se clasifica como muy baja y baja. Incluso hay menos certeza acerca de cómo la precisión diagnóstica se traduce en efectos sobre los resultados clínicos.</p>				<p>No hay pruebas sobre los daños directos de los procedimientos, aunque probablemente sean bajos (la mayoría se basan en pruebas de sangre simples). Otros daños relacionados con la precisión diagnóstica (ver arriba); con baja sensibilidad / alta resultados falsos negativos para PB</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre importante sobre la medida en que las personas valoran los resultados principales, o la variabilidad en la misma?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertidumbre o variabilidad <input checked="" type="radio"/> Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad <input type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> Ninguna incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> No se conocen resultados indeseables 	<p>El resultado principal es el diagnóstico mediante una prueba de laboratorio (sin frotis, sin biopsia). Es probable que las personas valoren la precisión diagnóstica como un resultado, pero existe incertidumbre acerca de cómo la precisión diagnóstica se traduce en resultados clínicos.</p>	<p>Los proveedores tendrían que interpretar una prueba que podría ser de una precisión subóptima (más probable para PB).</p>
Balance de efectos	<p>¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No se conoce 	<p>Evidencia de baja calidad sobre la precisión diagnóstica, la sensibilidad subóptima (especialmente para la lepra del PB) y no está claro cómo la precisión diagnóstica afecta los resultados clínicos.</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Recursos requeridos	<p>¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> o Grandes costos o Costos moderados o Costes y ahorros insignificantes o Ahorros moderados o Grandes ahorros o Varía ✓ No se conoce 	No se identificaron pruebas de investigación.	<p>El costo de la prueba puede variar según el país y puede requerir inversiones de laboratorio (equipo, capacitación, herramientas de bioseguridad).</p> <p>Es difícil calcular el costo-efectividad dada la falta de datos sobre el impacto en los resultados clínicos</p>
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	<p>¿Cuál es la certeza de la evidencia de requerimientos de recursos (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> o Muy bajo o Bajo o Moderado o Alta ✓ Estudios no incluidos 	No se identificaron pruebas de investigación.	Ver más arriba con respecto a la variabilidad en costos y recursos.
Rentabilidad	<p>¿La rentabilidad de la intervención favorece la intervención o la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> o Favorece la comparación o Probablemente favorece la comparación o No favorece ni la intervención ni la comparación o Probablemente favorece la intervención o Favorece la intervención o Varía ✓ Estudios no incluidos 	No se identificaron pruebas de investigación.	Es difícil estimar la relación costo-efectividad debido a la incertidumbre con respecto a los costos y los efectos en los resultados clínicos.

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Equidad	<p>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no haya impacto <input type="radio"/> Probablemente aumentado <input type="radio"/> Aumentado <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se conoce 	<p>La utilización de análisis de sangre para diagnosticar la lepra puede aumentar la identificación y reducir la inequidad en la salud, si la prueba es lo suficientemente precisa y está disponible en entornos clínicos.</p>	<p>Una prueba que no sea muy sensible para las formas tempranas de lepra podría llevar a una detección insuficiente y un tratamiento inadecuado. .</p> <p>Se expresan preocupaciones por el aumento del costo de detección en comparación con el examen clínico.</p>
Aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se conoce 	<p>No se identificaron pruebas de investigación, pero es probable que las partes interesadas varíen con respecto a los umbrales de precisión diagnóstica aceptables.</p>	<p>Los interesados pueden ser reacios a implementar una prueba de laboratorio que sea más costosa que la exploración clínica u otras pruebas como frotis.</p> <p>Es posible que los pacientes prefieran someterse a una prueba de sangre que a una prueba de confirmación más invasiva, como frotis o biopsia</p>
Factibilidad	<p>¿Es factible la implementación de la intervención?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se conoce 	<p>No se identificaron pruebas de investigación. Es probable que varíe dependiendo de la disponibilidad de los recursos de prueba.</p>	<p>La viabilidad podría ser alta sólo para los centros de referencia.</p> <p>Extraer sangre puede ser más sencillo que realizar un frotis de piel o una biopsia.</p>

Resumen de juicios

Problema	Juicio							Implications
	No	Probablemente no	Probablemente si	Sí		Varía	No se conoce	
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se conoce	
Efectos indeseables	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No se conoce	
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alta			Estudios no incluidos	
Valores	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no haya incertidumbre o variabilidad importante	Ninguna incertidumbre o variabilidad importante			No se conocen resultados indeseables	
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se conoce	
Recursos requeridos	Grandes costos	Costos moderados	Costes y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Grandes ahorros	Varía	No se conoce	
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alta			Estudios no incluidos	
Rentabilidad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Estudios no incluidos	
Equidad	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente no haya impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No se conoce	
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente si	Sí		Varía	No se conoce	
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente si	Sí		Varía	No se conoce	

Conclusión: ¿Existe una prueba de diagnóstico para la enfermedad de la lepra (PB y / o MB) que tenga suficiente sensibilidad y especificidad y cuyo uso sea viable en condiciones programáticas?

Tipo de recomendación	Fuerte recomendación contra la intervención	Recomendación condicional contra la intervención	Recomendación condicional para la intervención o la comparación	Recomendación condicional para la intervención	Fuerte recomendación para la intervención
Recomendación	El GDG no recomienda la adición de ninguna prueba biológica a los métodos actuales para el diagnóstico de la lepra en condiciones programáticas				
Justificación	<p>Aunque se han publicado muchos estudios sobre pruebas biológicas adicionales para la lepra, casi todos muestran una precisión insuficiente para el diagnóstico, o no están disponibles comercialmente / clínicamente o no son factibles para su uso en el campo. Según la evidencia actualmente disponible, no representan una ventaja clara en comparación con el diagnóstico clínico o las pruebas confirmatorias actuales, como frotis de piel de hendidura o biopsia de piel.</p> <p>Debe notarse la dificultad de interpretar una prueba positiva entre los contactos domésticos; específicamente, es difícil determinar si una prueba positiva es una falsa positiva o una indicación de infección preclínica.</p> <p>El GDG reconoce que los costos de tales pruebas no han sido revisados.</p>				
Consideraciones de subgrupos	Ninguno.				
Consideraciones de implementación	No hay nuevas consideraciones de implementación ya que el enfoque actual se basa en la práctica actual.				
Monitoreo y evaluación	No hay nuevas preocupaciones de monitoreo o evaluación.				
Prioridades de investigación	Los ensayos que prometen una mayor precisión diagnóstica y que son factibles para su uso a nivel de campo, deben probarse en estudios más grandes y bien diseñados que permitan evaluar su precisión para detectar entre los contactos.				

Pregunta 1b: ¿Existe una prueba de diagnóstico para la detección de la infección por *Mycobacterium leprae* (lepra latente) entre los contactos que tiene suficiente sensibilidad y especificidad y cuyo uso es posible en condiciones programáticas?

POBLACIÓN:	Contactos de pacientes con lepra.	FONDO:
INTERVENCIÓN:	Pruebas ELISA Anticuerpos contra PGL-1, MMP-I y II, NDO-LID Pruebas inmunocromatográficas / de flujo lateral. PCR Otros	Según el plan operativo de la estrategia global de lepra, se supone que los contactos (contactos domésticos o contactos sociales que dependen del entorno epidemiológico) se examinen para detectar la lepra poco después de la detección y el inicio del tratamiento del caso "índice" y luego se examinan anualmente durante 5 años. El tratamiento preventivo con sdr muestra cierta eficacia. No se han reportado eventos adversos importantes hasta la fecha.
COMPARACIÓN:	No hay posibilidad de detectar infección por lepra.	
PRINCIPALES RESULTADOS:	Sensibilidad / especificidad	
AJUSTE:	Todos los ajustes (carga baja y alta)	
PERSPECTIVA:	Clínica / campo	

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Problema	<p>¿Es el problema una prioridad?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente si</p> <p><input type="radio"/> Sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	<p>El tratamiento de todos los contactos con una herramienta preventiva eficaz, barata y segura podría ser una intervención eficaz de salud pública que limite la utilidad de realizar una prueba para detectar quién está infectado entre los expuestos. Sin embargo, la disponibilidad de una prueba de infección ayudaría a apuntar a una intervención preventiva más específica y efectiva. La utilidad de una prueba de diagnóstico será mayor en las configuraciones en las que se asigna alta prioridad a no tratar a las personas expuestas no infectadas.</p>	<p>Teniendo en cuenta el gran interés en el uso de herramientas preventivas para la lepra, la identificación de personas con infección latente podría ser importante para orientar las acciones preventivas. También podría facilitar la detección temprana en personas con infección latente conocida. Podría ser clave para llevar la carga a cero en contextos endémicos muy bajos.</p> <p>Por otro lado, la viabilidad de la profilaxis posterior a la exposición podría limitar la utilidad de una prueba para la detección de infección (ver evidencia de investigación).</p>
Efectos deseables	<p>¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables ?</p> <p><input type="radio"/> Trivial</p> <p><input type="radio"/> Pequeño</p> <p><input type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Grande</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> No se conoce</p>	<p>Deseados efectos anticipados:</p> <p>El diagnóstico podría facilitar una mejor orientación de las intervenciones preventivas, pero la baja sensibilidad y la VPP junto con efectos desconocidos en los resultados asociados con la detección temprana dan como resultado beneficios inciertos.</p>	<p>El GDG consideró que las pruebas no son lo suficientemente precisas para permitir la detección de la infección por lepra.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional								
Efectos indeseables	<p>¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados indeseables?</p> <p> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No se conoce </p>	<p>Efectos anticipados indeseables:</p> <p>Relativamente pocas personas con pruebas positivas desarrollarán lepra clínica (VPP 4%), por lo que muchas personas todavía recibirán tratamiento innecesario.</p> <p>Estigmatización de personas infectadas percibidas como portadoras de una enfermedad.</p> <p>Resumen de resultados:</p> <p>Basado en una revisión sistemática de siete estudios con al menos un año de seguimiento de la utilidad predictiva de ELISA para el tratamiento anti-PGL-I para la posterior lepra en los contactos. Los hallazgos fueron similares cuando se restringieron a los estudios con un seguimiento más prolongado (al menos 4 años). La calidad de la evidencia se calificó como baja; se rebajó dos niveles debido a un riesgo moderado de sesgo y una grave inconsistencia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Condición (medida de precisión)</th> <th>Estimar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sens:</td> <td>Mediana 26% (2-39)</td> </tr> <tr> <td>Especulación:</td> <td>Mediana 89% (83-98)</td> </tr> <tr> <td>PPV:</td> <td>Mediana 4% (1-18)</td> </tr> </tbody> </table>	Condición (medida de precisión)	Estimar	Sens:	Mediana 26% (2-39)	Especulación:	Mediana 89% (83-98)	PPV:	Mediana 4% (1-18)	<p>No hay pruebas sobre los daños directos de los procedimientos, aunque probablemente sean bajos (la mayoría se basan en pruebas de sangre simples). Otros daños relacionados con la precisión diagnóstica (ver arriba); con baja sensibilidad / altos resultados falsos negativos / bajos valores predictivos</p>
Condición (medida de precisión)	Estimar										
Sens:	Mediana 26% (2-39)										
Especulación:	Mediana 89% (83-98)										
PPV:	Mediana 4% (1-18)										
Certeza de la evidencia	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?</p> <p> <input type="radio"/> Muy bajo <input checked="" type="radio"/> Bajo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Estudios no incluidos </p>	<p>La calidad de la evidencia para las pruebas de detección de infección se clasifica como moderada; sin embargo, el número de estudios es limitado.</p> <p>No hay evidencia de impacto en el resultado clínico</p>									

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre importante sobre la medida en que las personas valoran los resultados principales, o la variabilidad en la misma?</p> <p><input type="radio"/> Importante incertidumbre o variabilidad</p> <p><input checked="" type="radio"/> Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no haya incertidumbre o variabilidad importante</p> <p><input type="radio"/> Ninguna incertidumbre o variabilidad importante</p> <p><input type="radio"/> No se conocen resultados indeseables</p>	<p>Es probable que las personas valoren el resultado principal (precisión diagnóstica para predecir la lepra clínica posterior); sin embargo, existe incertidumbre sobre cómo la precisión diagnóstica se traduce en resultados clínicos.</p>	
Balance de efectos	<p>¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> No se conoce</p>	<p>Evidencia de baja calidad sobre la utilidad predictiva; No se cómo la utilidad predictiva se traduce en resultados clínicos.</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Recursos requeridos	<p>¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos)?</p> <p><input type="radio"/> Grandes costos</p> <p><input type="radio"/> Costos moderados</p> <p><input type="radio"/> Costes y ahorros insignificantes</p> <p><input type="radio"/> Ahorros moderados</p> <p><input type="radio"/> Grandes ahorros</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> No se conoce</p>	No se identificaron pruebas de investigación. Los requisitos de recursos dependerán de los costos de los análisis (más los costos asociados de instalaciones / personal).	No hay evidencia sobre los costos de la profilaxis posterior a la exposición en comparación con las pruebas y los exámenes periódicos.
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	<p>¿Cuál es la certeza de la evidencia de requerimientos de recursos (costos)?</p> <p><input type="radio"/> Muy bajo</p> <p><input type="radio"/> Bajo</p> <p><input type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input checked="" type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	No se identificaron pruebas de investigación. Es probable que los costos de los ensayos varíen según la configuración.	Necesidad de comparar los costos de la profilaxis posterior a la exposición con los costos de las pruebas combinadas con la profilaxis posterior a la exposición y / o un seguimiento / examen clínico cercano.
Rentabilidad	<p>¿La rentabilidad de la intervención favorece la intervención o la comparación?</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	No se identificaron pruebas de investigación.	No es posible realizar un análisis de costo-efectividad ya que no hay datos sobre el impacto en los resultados. Debe considerar el costo de las pruebas de los contactos domésticos versus el tratamiento profiláctico sin pruebas.

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Equidad	<p>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud ?</p> <p><input type="radio"/> Reducido</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente reducido</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no haya impacto</p> <p><input type="radio"/> Probablemente aumentado</p> <p><input type="radio"/> Aumentado</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	Preocupación por el estigma en personas que dan positivo, pero no desarrollan lepra clínica.	Una prueba que no es muy sensible podría llevar a un uso insuficiente de herramientas preventivas potencialmente eficaces.
Aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente si</p> <p><input type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> No se conoce</p>	No se identificaron pruebas de investigación. La aceptación probablemente dependerá de cómo las partes interesadas ven el uso de tratamientos profilácticos en los contactos y la baja sensibilidad del ensayo.	Los interesados pueden ser reacios a implementar una prueba de laboratorio que carezca de sensibilidad / VPP.
Factibilidad	<p>¿Es factible la implementación de la intervención?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente si</p> <p><input type="radio"/> Sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	No se identificaron pruebas de investigación. La viabilidad variará dependiendo del costo / disponibilidad de los ensayos.	La viabilidad podría estar allí sólo para los centros de referencia.

Resumen de juicios

Problema	Juicio						Implications
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se conoce
Efectos indeseables	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No se conoce
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alta			Estudios no incluidos
Valores	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no haya incertidumbre o variabilidad importante	Ninguna incertidumbre o variabilidad importante			No se conocen resultados indeseables
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se conoce
Recursos requeridos	Grandes costos	Costos moderados	Costes y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Grandes ahorros	Varía	No se conoce
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alta			Estudios no incluidos
Rentabilidad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Estudios no incluidos
Equidad	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente no haya impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No se conoce
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se conoce
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se conoce

Conclusión: ¿Existe una prueba diagnóstica para la detección de la infección por *Mycobacterium leprae* (lepra latente) entre los contactos que tiene sensibilidad y especificidad suficientes y cuyo uso es factible en condiciones programáticas?

Tipo de recomendación	Fuerte recomendación contra la intervención	Recomendación condicional contra la intervención	Recomendación condicional para la intervención o la comparación	Recomendación condicional para la intervención	Fuerte recomendación para la intervención
Recomendación	El GDG no recomienda una prueba para identificar a los contactos con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad de lepra posterior.				
Justificación	Baja precisión demostrada por las pruebas estudiadas. El GDG reconoce que los costos de tales pruebas no han sido revisados.				
Consideraciones de subgrupos	Ninguno.				
Consideraciones de implementación	No hay consideraciones de implementación, ya que el enfoque actual no incluye probar los contactos de los hogares para detectar infecciones.				
Monitoreo y evaluación	No hay nuevas preocupaciones de monitoreo o evaluación.				
Prioridades de investigación	Se necesitan estudios adicionales para identificar nuevos biomarcadores precisos de la infección por lepra que se utilizarán para desarrollar una prueba para detectar la infección en condiciones de campo.				

Pregunta 2a: ¿Es un régimen de tratamiento único (uniforme) para todos los pacientes con lepra tan efectivo y seguro como los dos regímenes de tratamiento actualmente recomendados: el de MB contra la lepra con una combinación de tres medicamentos durante 12 meses y el de PB con lepra con Combinación de dos drogas por 6 meses?

POBLACIÓN:	Adultos y niños con lepra PB y MB	FONDO: Actualmente, existen dos regímenes para el tratamiento de la lepra según la clasificación de la enfermedad en la lepra pb y mb. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser clasificados erróneamente (por lo general, la lepra mb se clasifica erróneamente como lepra pb). Es probable que los regímenes de tratamiento más cortos sean más aceptables y menos costosos. Existe evidencia epidemiológica de una mayor tasa de recaída después del tratamiento en pacientes con pb que usan un régimen más corto de 2 medicamentos en comparación con el tratamiento en pacientes con mb que usan un régimen más largo de 3 medicamentos. Además, existe evidencia de algún grado de error de clasificación de pb en función del recuento de lesiones en comparación con los hallazgos de frotis de piel.
INTERVENCIÓN:	Régimen uniforme con tres medicamentos	
COMPARACIÓN:	Régimen de PB: dos medicamentos durante 6 meses. Régimen de MB: tres medicamentos durante 12 meses	
PRINCIPALES RESULTADOS:	Mejoría clínica Reacciones Recaída Eventos adversos	
AJUSTE:	Colocación clínica y de campo.	
PERSPECTIVA:	Clinico	

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Problema ¿Es el problema una prioridad? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se conoce		La lepra es una condición con importantes consecuencias clínicas, sociales y de salud pública. Los tratamientos efectivos son una prioridad importante. Sería deseable a nivel de salud pública tener un solo régimen eficaz para todos los tipos de lepra, dada la limitada disponibilidad de experiencia en la clasificación de la lepra. Un solo régimen también puede facilitar la logística de distribución de medicamentos.	Con el manejo de la lepra en el nivel de atención primaria de salud, tener un solo régimen podría ser beneficioso. El riesgo de recibir un régimen de tratamiento subóptimo para los casos de PB clasificados incorrectamente podría reducirse.

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Efectos deseables	<p>¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables ?</p> <p><input type="radio"/> Trivial</p> <p><input type="radio"/> Pequeño</p> <p><input type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Grande</p> <p><input checked="" type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	<p>Deseados efectos anticipados:</p> <p>Un régimen de 3 medicamentos de 6 meses puede ser beneficioso en pacientes con PB al mejorar los resultados clínicos e histológicos en comparación con un régimen de 2 medicamentos de 6 meses En pacientes con MB, un ECA encontró un régimen de 3 medicamentos de 6 meses asociado con una tendencia estadísticamente no significativa hacia un mayor riesgo de recaída en comparación con un régimen de 3 medicamentos de 3 meses, pero la estimación fue muy imprecisa. Un estudio no aleatorizado encontró un régimen de 3 medicamentos de 6 meses asociado con una tendencia hacia peores resultados clínicos a los 6 meses que un régimen de 12 meses.</p>	<p>El GDG consideró que el riesgo de clasificación errónea de los pacientes en el campo podría ser un problema y que, junto con la evidencia de los beneficios de un régimen de 3 medicamentos para la lepra PB, podría justificar la recomendación de utilizar un régimen de 3 medicamentos para ambas formas. de la enfermedad. Para la lepra PB, algunas evidencias de resultados superiores con un régimen de 3 medicamentos de 3 meses versus un régimen de 6 meses de 2 medicamentos. Para la lepra MB, la evidencia disponible no proporciona suficiente certeza sobre los riesgos potenciales asociados con un régimen más corto, es decir, peores resultados clínicos y riesgo de recaída. Los resultados sobre los efectos secundarios y el cumplimiento parecen ser alentadores, aunque también muy limitados. El GDG concluyó que el uso de un régimen de PB con 3 medicamentos durante 6 meses podría estar asociado con mejores resultados clínicos, mientras que no había pruebas suficientes para acortar la duración de la terapia con 3 medicamentos para pacientes con MB de 12 a 6 meses.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional																																																			
Efectos indeseables	<p>¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados indeseables?</p> <p><input type="radio"/> Grande</p> <p><input type="radio"/> Moderado</p> <p><input checked="" type="radio"/> Pequeño</p> <p><input type="radio"/> Trivial</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	<p>Efectos anticipados indeseables:</p> <p>La UMDT (régimen de 3 medicamentos de 6 meses) puede estar asociada con eventos adversos y / o un menor cumplimiento en pacientes con PB</p> <p>Resumen de resultados:</p> <p>UMDT (régimen de 3 medicamentos de 6 meses) frente a MB-MDT y PB-MDT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Salir</th> <th>Estimación del efecto</th> <th>Calidad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">PB</td> </tr> <tr> <td>Buen resultado clínico a los 6 meses.</td> <td>RR 1,9 (0,4–8,6) y 3,3 (1,7–6,7)</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>12 meses</td> <td>RR 2,0 (0,4–8,6) y 1,1 (1,0–1,3)</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>24 meses</td> <td>RR 1,4 (0,8–2,7)</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>Buen resultado histológico a los 6 meses</td> <td>RR 1,1 (0,7–1,8) y 1,6 (1,2–2,2)</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>12 meses</td> <td>RR 1,2 (0,9–1,6) y 1</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td colspan="3">MB</td> </tr> <tr> <td>Buen resultado clínico a los 12 meses.</td> <td>RR 0,12 (0,01–1,9)</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>24 meses</td> <td>0,33 (0,06–1,8)</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>Buen resultado histológico a los 12 meses</td> <td>0,5 (0,12–1,8)</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>Recaídas</td> <td>ECA: RR 6,2 (0,78–61) Sin ECA: sin recaídas en > 1600 pacientes</td> <td>Muy bajo</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>7,6% vs 8,6% P = 0.48</td> <td>Bajo</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Acontecimiento adverso</td> </tr> <tr> <td>Reacciones de lepra en PB</td> <td>RR 1,5 (0,77–3,0 and 2,4 (0,11–56)</td> <td>Bajo</td> </tr> <tr> <td>Reacciones de lepra en MB</td> <td>RR 1,0 (0,86–1,30)</td> <td>Bajo</td> </tr> <tr> <td>Anemia en PB</td> <td>RR 13,0 (0,78–216)</td> <td>Muy bajo</td> </tr> </tbody> </table>	Salir	Estimación del efecto	Calidad	PB			Buen resultado clínico a los 6 meses.	RR 1,9 (0,4–8,6) y 3,3 (1,7–6,7)	Muy bajo	12 meses	RR 2,0 (0,4–8,6) y 1,1 (1,0–1,3)	Muy bajo	24 meses	RR 1,4 (0,8–2,7)	Muy bajo	Buen resultado histológico a los 6 meses	RR 1,1 (0,7–1,8) y 1,6 (1,2–2,2)	Muy bajo	12 meses	RR 1,2 (0,9–1,6) y 1	Muy bajo	MB			Buen resultado clínico a los 12 meses.	RR 0,12 (0,01–1,9)	Muy bajo	24 meses	0,33 (0,06–1,8)	Muy bajo	Buen resultado histológico a los 12 meses	0,5 (0,12–1,8)	Muy bajo	Recaídas	ECA: RR 6,2 (0,78–61) Sin ECA: sin recaídas en > 1600 pacientes	Muy bajo	Death	7,6% vs 8,6% P = 0.48	Bajo	Acontecimiento adverso			Reacciones de lepra en PB	RR 1,5 (0,77–3,0 and 2,4 (0,11–56)	Bajo	Reacciones de lepra en MB	RR 1,0 (0,86–1,30)	Bajo	Anemia en PB	RR 13,0 (0,78–216)	Muy bajo	<p>Varios estudios no controlados incluidos en la revisión de la evidencia, no incluidos en la tabla.</p> <p>Para el grupo de PB, hay al menos alguna tendencia hacia mejores resultados clínicos e histológicos. Pero en el grupo de MB los datos fueron algo mixtos: no hubo diferencia en el riesgo de muerte, no hubo diferencia en el riesgo de discapacidad; posiblemente un mayor riesgo de recaída en el brazo UMDT del único ECA.</p> <p>Para la lepra PB, de 10 a 14 pacientes más por 100 tratados con un régimen de 3 medicamentos se estima que tienen un buen resultado clínico después de 12 meses, 26 pacientes más por 100 tratados con un régimen de 3 medicamentos se estima que tienen un buen resultado después de 24 meses, en comparación con el tratamiento con un régimen de 2 medicamentos.</p>
	Salir	Estimación del efecto	Calidad																																																			
	PB																																																					
	Buen resultado clínico a los 6 meses.	RR 1,9 (0,4–8,6) y 3,3 (1,7–6,7)	Muy bajo																																																			
	12 meses	RR 2,0 (0,4–8,6) y 1,1 (1,0–1,3)	Muy bajo																																																			
	24 meses	RR 1,4 (0,8–2,7)	Muy bajo																																																			
	Buen resultado histológico a los 6 meses	RR 1,1 (0,7–1,8) y 1,6 (1,2–2,2)	Muy bajo																																																			
	12 meses	RR 1,2 (0,9–1,6) y 1	Muy bajo																																																			
	MB																																																					
	Buen resultado clínico a los 12 meses.	RR 0,12 (0,01–1,9)	Muy bajo																																																			
	24 meses	0,33 (0,06–1,8)	Muy bajo																																																			
	Buen resultado histológico a los 12 meses	0,5 (0,12–1,8)	Muy bajo																																																			
	Recaídas	ECA: RR 6,2 (0,78–61) Sin ECA: sin recaídas en > 1600 pacientes	Muy bajo																																																			
	Death	7,6% vs 8,6% P = 0.48	Bajo																																																			
	Acontecimiento adverso																																																					
	Reacciones de lepra en PB	RR 1,5 (0,77–3,0 and 2,4 (0,11–56)	Bajo																																																			
	Reacciones de lepra en MB	RR 1,0 (0,86–1,30)	Bajo																																																			
Anemia en PB	RR 13,0 (0,78–216)	Muy bajo																																																				

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Certeza de la evidencia	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?</p> <p><input type="radio"/> Muy bajo</p> <p><input checked="" type="radio"/> Bajo</p> <p><input type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	<p>Los datos sobre los efectos de UPQT frente a MB-PQT en pacientes con lepra MB provienen de un ECA, en otros estudios cuasialeatorios o no aleatorios. Los datos sobre el riesgo de recaída en pacientes con lepra MB son escasos (una estimación imprecisa de un ECA y ningún caso en un estudio grande no aleatorio).</p>	
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre importante sobre la medida en que las personas valoran los resultados principales, o la variabilidad en la misma?</p> <p><input type="radio"/> Importante incertidumbre o variabilidad</p> <p><input type="radio"/> Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente no haya incertidumbre o variabilidad importante</p> <p><input type="radio"/> Ninguna incertidumbre o variabilidad importante</p> <p><input type="radio"/> No se conocen resultados indeseables</p>	<p>El resultado principal es la mejora / cura clínica, que probablemente sea muy valorada por la mayoría de las personas.</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Balance de efectos	<p>¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p> <p><input checked="" type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	<p>En los pacientes con PB, el beneficio de un tratamiento con 3 medicamentos en los resultados clínicos parece superar los daños.</p> <p>En los pacientes con MB, es menos claro si los beneficios de un régimen de 3 medicamentos de 3 meses en los resultados clínicos superan los daños debido a la posibilidad de peores resultados clínicos a corto plazo y recaídas, según las pruebas limitadas.</p>	<p>Diferentes comparaciones y hallazgos para el tratamiento de la lepra PB y MB.</p>
Recursos requeridos	<p>¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos)?</p> <p><input type="radio"/> Grandes costos</p> <p><input checked="" type="radio"/> Costos moderados</p> <p><input type="radio"/> Costes y ahorros insignificantes</p> <p><input type="radio"/> Ahorros moderados</p> <p><input type="radio"/> Grandes ahorros</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	<p>No se identificaron pruebas de investigación. El costo de un régimen de 3 medicamentos es más alto en pacientes con PB y el costo de un régimen de 6 meses es más bajo en pacientes con MB que los regímenes actuales; los costos pueden reducirse mediante la logística simplificada de la misma combinación de 3 medicamentos para todos los pacientes con lepra por parte de la compañía farmacéutica que proporciona los medicamentos. Si se utilizara un régimen de 6 meses para pacientes con MB, habría costos adicionales relacionados con la necesidad de seguimiento en los pacientes con MB para controlar la recaída.</p>	<p>MDT se proporciona de forma gratuita a los pacientes en base a un acuerdo con una compañía farmacéutica. Probablemente, los costos de producir solo una combinación de 3 medicamentos no serán sustancialmente más altos que producir dos combinaciones diferentes de medicamentos.</p>
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	<p>¿Cuál es la certeza de la evidencia de requerimientos de recursos (costos)?</p> <p><input type="radio"/> Muy bajo</p> <p><input type="radio"/> Bajo</p> <p><input type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input checked="" type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	<p>No se identificaron pruebas de investigación. Véase más arriba.</p>	<p>Si la compañía farmacéutica aumenta la disponibilidad de MB-PQT (combinación de 3 medicamentos), es posible que no haya costos para los programas.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Rentabilidad	<p>¿La rentabilidad de la intervención favorece la intervención o la comparación?</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	<p>No se identificaron pruebas de investigación. Es difícil estimar el costo-efectividad debido a la incertidumbre con respecto a los resultados clínicos.</p>	<p>Es difícil estimar la efectividad en función de los costos dados los limitados datos de resultados clínicos y los efectos diferenciales en varios grupos; también se deben tener en cuenta los costos de los exámenes de seguimiento.</p>
Equidad	<p>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud ?</p> <p><input type="radio"/> Reducido</p> <p><input type="radio"/> Probablemente reducido</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no haya impacto</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente aumentado</p> <p><input type="radio"/> Aumentado</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	<p>UPQT puede aumentar la equidad en la salud al proporcionar un régimen uniforme que no depende de la experiencia en la clasificación de la lepra, en entornos donde la experiencia de la lepra es limitada o no está disponible.</p>	<p>Es probable que la duración reducida del tratamiento de MB facilite el cumplimiento y reduzca la necesidad de visitas al establecimiento de salud. El factor protector en la lepra del PB podría reducir los costos asociados con las recaídas y las reacciones.</p> <p>Los pacientes remitidos a centros de atención primaria de salud donde hay menos habilidades disponibles en comparación con los centros de referencia para la clasificación de enfermedades, todos recibirán un solo régimen.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Acceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	<p>No se identificaron pruebas de investigación. La aceptación puede verse influida por las preferencias con respecto al uso de regímenes tradicionales para la lepra PB y MB.</p>	<p>Los interesados pueden ser reacios a implementar un régimen más corto ya que la lepra ha sido tratada durante años en el pasado y es difícil evaluar la mejoría clínica porque las lesiones no desaparecen rápidamente.</p> <p>Los pacientes pueden preferir tomar un tratamiento de duración más corta.</p>
Factibilidad	<p>¿Es factible la implementación de la intervención?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	<p>No se identificaron pruebas de investigación. La implementación puede ser más fácil porque la UPQT no requiere que la lepra se clasifique con precisión. Los pacientes con lepra MB pueden requerir un seguimiento adicional para asegurar una respuesta adecuada al tratamiento.</p>	<p>Atención más sencilla en el nivel de atención primaria de salud con costos reducidos tanto para el sistema de salud como para los pacientes. La capacidad limitada para diferenciar entre la lepra de PB y MB en el nivel de atención primaria de salud podría superarse con un solo régimen.</p>

Resumen de juicios

Problema	Juicio						Implicaciones	
	No	Probablemente no	Probablemente si	Sí		Varía	No se conoce	
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se conoce	
Efectos indeseables	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No se conoce	
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alta			Estudios no incluidos	
Valores	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no haya incertidumbre o variabilidad importante	Ninguna incertidumbre o variabilidad importante			No se conocen resultados indeseables	
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se conoce	
Recursos requeridos	Grandes costos	Costos moderados	Costes y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Grandes ahorros	Varía	No se conoce	
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alta			Estudios no incluidos	
Rentabilidad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Estudios no incluidos	
Equidad	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente no haya impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No se conoce	
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente si	Sí		Varía	No se conoce	
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente si	Sí		Varía	No se conoce	

Conclusión: es un régimen de tratamiento único (uniforme) para todos los pacientes con lepra tan efectivo y seguro como los dos regímenes de tratamiento actualmente recomendados: el de MB contra la lepra con una combinación de tres medicamentos durante 12 meses y el de PB con una combinación de dos drogas por 6 meses?

Tipo de recomendación	Fuerte recomendación contra la intervención	Recomendación condicional contra la intervención	Recomendación condicional para la intervención o la comparación	Recomendación condicional para la intervención	Fuerte recomendación para la intervención
Recomendación	El GDG recomienda el uso de un régimen de 3 medicamentos con rifampicina, dapsona y clofazimina para todos los pacientes con lepra con una duración del tratamiento de 6 meses para la lepra PB y 12 meses para la lepra MB.				
Justificación	Para PB hay evidencia de mejores resultados con tres medicamentos; por cada 100 pacientes tratados con tres medicamentos en lugar de dos, se estima que hay 10 a 14 pacientes más con buenos resultados clínicos al año y 26 pacientes más con buenos resultados clínicos a los 2 años. No hay pruebas suficientes de resultados equivalentes para acortar la duración del tratamiento de MB de 12 a 6 meses. El régimen uniforme en cuanto al número de medicamentos puede mitigar parcialmente las consecuencias adversas de la clasificación errónea de la lepra MB como la lepra PB.				
Consideraciones de subgrupos	La duración del tratamiento es diferente para la lepra PB y MB.				
Consideraciones de implementación	El costo del tratamiento para la lepra PB se incrementa con tres medicamentos, pero el costo reducido de administración de medicamentos podría ayudar a compensar los costos. Tener una combinación uniforme de medicamentos puede facilitar la implementación en el campo y reducir el efecto de una posible clasificación errónea. Sin embargo, la formación de los trabajadores de la salud todavía sería necesaria. Sería aconsejable desarrollar material estándar de educación para la salud para apoyar aún más el cumplimiento de las nuevas recomendaciones de tratamiento tanto por parte del personal de salud como de los pacientes.				
Monitoreo y evaluación	Seguimiento del cumplimiento entre los pacientes con PB después del cambio de régimen de dos a tres medicamentos. Sería necesario el seguimiento de los eventos adversos a través de la farmacovigilancia.				
Prioridades de investigación	Se necesitan estudios sobre herramientas para pruebas bacteriológicas (incluida la viabilidad de los bacilos de <i>M. leprae</i>) para monitorear efectivamente los resultados entre los pacientes, junto con estudios sobre herramientas para diferenciar la recaída de la persistencia de la actividad de la lesión, las reacciones y las reinfecciones. Se necesitan estudios sobre neuritis, sus aspectos inmunológicos y sobre el manejo clínico de las reacciones para reducir la progresión de la discapacidad y / o la aparición durante y después del tratamiento con antibióticos.				

Pregunta 2b: ¿Qué régimen de tratamiento tiene mejor eficacia y seguridad para los pacientes con lepra detectados con resistencia a la rifampicina, con o sin resistencia asociada a la dapsona u ofloxacina?

POBLACIÓN:	Adultos y niños con resistencia detectada a la rifampicina.	FONDO: Cada vez hay más pruebas de la existencia de resistencia a los medicamentos en la lepra y la oms está lanzando una nueva guía de vigilancia que pretende ampliar la disponibilidad de datos y ampliar el acceso a la detección de resistencia para pacientes individuales. En 2010, el comité de expertos formuló recomendaciones para el tratamiento con medicamentos de segunda línea sobre la base de la opinión de expertos, pero nunca se formularon directrices para la lepra; las sugerencias para el tratamiento de tales pacientes nunca se han establecido como parte de un documento guía.
INTERVENCIÓN:	Regímenes de tratamiento de segunda línea.	
COMPARACIÓN:	MB-PQT	
PRINCIPALES RESULTADOS:	Resultados clínicos e histológicos.	
AJUSTE:	Colocación clínica y de campo.	
PERSPECTIVA:	Médico / sistema de salud	

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Problema	¿Es el problema una prioridad? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente si <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No se conoce	<p>La magnitud de las pruebas de resistencia global del paciente (Pequeño) no permite una evaluación precisa de la magnitud del problema de la resistencia al fármaco. Sin embargo, todos los países de alta carga han reportado resistencia entre los casos nuevos y tratados previamente.</p> <p>No hay evidencia de cómo la resistencia detectada afecta los resultados clínicos.</p>	<p>Cinco estudios informaron la prevalencia de resistencia a la rifampicina: 1.36% en casos nuevos, 8% en casos recidivantes.</p> <p>Se recibieron informes formales sobre un total de 1086 casos recurrentes y de 776 casos nuevos examinados globalmente antes de finales de 2015, entre los cuales se identificó resistencia a la rifampicina en 57 casos (5,2%) y 16 casos (2,1%), respectivamente (datos no publicados de la última reunión de coordinación de la red de vigilancia 2016).</p>
Efectos deseables	¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables ? <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No se conoce	Deseados efectos anticipados: No se puede estimar debido a la falta de evidencia.	<p>El GDG consideró que, en vista de la falta de evidencia, todavía era necesario brindar recomendaciones sobre el tratamiento de segunda línea para los casos encontrados con resistencia. Para los pacientes que iniciaron el tratamiento con TME y obtuvieron los resultados de las pruebas de resistencia a los medicamentos durante el curso del tratamiento, la opinión de los expertos en GDG es ignorar la duración del tratamiento ya tomado en caso de resistencia a la rifampicina y comenzar un curso completo de tratamiento de segunda línea independientemente de los resultados clínicos bajo MDT.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Efectos indeseables	<p>¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados indeseables?</p> <p><input type="radio"/> Grande</p> <p><input type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Pequeño</p> <p><input type="radio"/> Trivial</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> No se conoce</p>	<p>No se puede estimar debido a la falta de evidencia</p> <p>Resumen de resultados:</p> <p>No hay estudios sobre el tratamiento de segunda línea para pacientes con resistencia farmacológica.</p>	
Certeza de la evidencia	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?</p> <p><input type="radio"/> Muy bajo</p> <p><input type="radio"/> Bajo</p> <p><input type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input checked="" type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	<p>Sin datos.</p>	
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre importante sobre la medida en que las personas valoran los resultados principales, o la variabilidad en la misma?</p> <p><input type="radio"/> Importante incertidumbre o variabilidad</p> <p><input checked="" type="radio"/> Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no haya incertidumbre o variabilidad importante</p> <p><input type="radio"/> Ninguna incertidumbre o variabilidad importante</p> <p><input type="radio"/> No se conocen resultados indeseables</p>	<p>El resultado principal es el tratamiento exitoso de pacientes con resistencia detectada; Es probable que sea muy valorado por las personas.</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Balance de efectos	<p>¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> No se conoce</p>	No se identificaron pruebas de investigación.	
Recursos requeridos	<p>¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos)?</p> <p><input type="radio"/> Grandes costos</p> <p><input type="radio"/> Costos moderados</p> <p><input type="radio"/> Costes y ahorros insignificantes</p> <p><input type="radio"/> Ahorros moderados</p> <p><input type="radio"/> Grandes ahorros</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> No se conoce</p>	No se identificaron pruebas de investigación.	
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	<p>¿Cuál es la certeza de la evidencia de requerimientos de recursos (costos)?</p> <p><input type="radio"/> Muy bajo</p> <p><input type="radio"/> Bajo</p> <p><input type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input checked="" type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	No se identificaron pruebas de investigación.	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Rentabilidad	<p>Does the cost-effectiveness of the intervention favour the intervention or the comparison?</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	No se identificaron pruebas de investigación.	
Equidad	<p>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud ?</p> <p><input type="radio"/> Reducido</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente reducido</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no haya impacto</p> <p><input type="radio"/> Probablemente aumentado</p> <p><input type="radio"/> Aumentado</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	No se identificaron pruebas de investigación. Es posible que algunos pacientes no puedan pagar o acceder a tratamientos de segunda línea.	El PQT es gratuito, pero es posible que esto no se aplique necesariamente a los medicamentos de segunda línea; por lo tanto, es posible que algunos pacientes no puedan acceder a los medicamentos, especialmente durante 24 meses
Aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente si</p> <p><input type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> No se conoce</p>	No se identificaron pruebas de investigación. Los costos pueden variar en diferentes entornos y la aceptabilidad de impacto.	Los programas pueden ser reacios a implementar debido a los costos potenciales (limitados en cualquier caso por el número de casos probable de Pequeño).

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Factibilidad	¿Es factible la implementación de la intervención? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se conoce	No se identificaron pruebas de investigación. Existen regímenes alternativos disponibles, pero pueden ser más costosos y requerir un tratamiento más prolongado.	Puede ser factible solo para pacientes que pueden pagar un tratamiento de mayor duración.

Resumen de juicios

	Juicio						Implicaciones
Problema	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se conoce
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se conoce
Efectos indeseables	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No se conoce
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alta			Estudios no incluidos
Valores	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no haya incertidumbre o variabilidad importante	Ninguna incertidumbre o variabilidad importante			No se conocen resultados indeseables
Balace de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se conoce
Recursos requeridos	Grandes costos	Costos moderados	Costes y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Grandes ahorros	Varía	No se conoce
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alta			Estudios no incluidos
Rentabilidad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Estudios no incluidos
Equidad	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente no haya impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No se conoce
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se conoce
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se conoce

Conclusión: ¿Qué régimen de tratamiento tiene mejor eficacia y seguridad para los pacientes con lepra detectados con resistencia a la rifampicina sola / o con resistencia asociada a la dapsona y la ofloxacina?

Tipo de recomendación	Fuerte recomendación contra la intervención	Recomendación condicional contra la intervención	Recomendación condicional para la intervención o la comparación	Recomendación condicional para la intervención	Fuerte recomendación para la intervención
Recomendación	El GDG recomienda que los pacientes detectados con resistencia a la rifampicina usen al menos dos medicamentos de segunda línea (claritromicina, minociclina, ofloxacina / levofloxacina / moxifloxacina) más clofazimina diariamente durante 6 meses, luego clofazimina más uno de estos medicamentos por 18 meses adicionales. En caso de resistencia asociada a la ofloxacina, no debe elegirse la ofloxacina / levofloxacina / moxifloxacina				
Justificación	Los pacientes con <i>M. leprae</i> resistente a los medicamentos se beneficiarían del tratamiento de segunda línea. A pesar de la falta de evidencia sobre regímenes efectivos para <i>M. leprae</i> resistente a los medicamentos, se sabe que varios medicamentos tienen un efecto contra <i>M. leprae</i> y pueden incorporarse a tratamientos de segunda línea. Las pruebas moleculares de resistencia pueden ayudar a guiar la selección de los regímenes de segunda línea.				
Consideraciones de subgrupos	Ninguno.				
Consideraciones de implementación	Existen preocupaciones con respecto a la implementación, ya que el enfoque actual no se implementa de manera rutinaria. Los regímenes de segunda línea pueden ser más costosos y requieren una duración más prolongada del tratamiento.				
Monitoreo y evaluación	Los datos sobre la resistencia deben expandirse y las tendencias deben ser monitoreadas. Se deben recopilar datos adicionales sobre los resultados del tratamiento de segunda línea según la orientación incluida en la "Guía para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en la actualización de la lepra 2017" (Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental, octubre de 2017). Se colocará una farmacovigilancia para controlar adecuadamente los eventos adversos.				
Prioridades de investigación	El GDG enfatiza la necesidad de mejorar la vigilancia actual de la resistencia a los antimicrobianos para la lepra. Dada la baja carga de la enfermedad de la lepra, es poco probable que se pueda realizar un ECA de la eficacia de diferentes regímenes de segunda línea. Sin embargo, la recopilación sistemática de resultados clínicos y bacteriológicos para diferentes regímenes utilizados para <i>M. leprae</i> resistente a los medicamentos utilizando métodos de observación sería útil para comprender los posibles beneficios y daños.				

Pregunta 3a: ¿Existe un régimen de quimioprofilaxis eficaz y seguro para la prevención de la lepra entre los contactos de pacientes con lepra y para poblaciones de alto riesgo que podrían usarse en condiciones programáticas?

POBLACIÓN:	Adultos y niños contactos de pacientes con lepra PB y MB Población de zonas endémicas	FONDO: La detección de contactos ha sido recomendada como una intervención programática principal desde 2010. Sin embargo, a pesar del mayor riesgo demostrado de contactos para desarrollar lepra, hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado claramente la eficacia de cualquier régimen preventivo posterior a la exposición, excepto con el uso prolongado de dapsona. Además, se observa que la detección de contactos, aunque se recomienda, no se ha llevado a cabo eficazmente en la mayoría de los programas de lepra.
INTERVENCIÓN:	SDR profilaxis post-exposición para contactos. Dosis de profilaxis de rifampicina después de la exposición para los contactos. Dosis de profilaxis de rifampicina post-exposición para la población en áreas endémicas	
COMPARACIÓN:	Sin intervención (sin quimioprofilaxis)	
PRINCIPALES RESULTADOS:	La aparición de la enfermedad de la lepra Eventos adversos	
AJUSTE:	Todos los ajustes	
PERSPECTIVA:	Clínica / campo	

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Problema ¿Es el problema una prioridad? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente si <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se		La lepra se asocia a importantes consecuencias clínicas y sociales. Aunque se dispone de tratamientos antibióticos efectivos, la prevención de la enfermedad sería preferible y podría tener beneficios adicionales para la salud pública por contener una mayor propagación de la enfermedad y reducir la discapacidad.	Con la posibilidad de prevención, es probable que la carga de la lepra se reduzca significativamente. Además, es probable que la disponibilidad de un tratamiento preventivo, aunque solo sea parcialmente eficaz, mejore la detección de contactos, facilitando la detección temprana de la enfermedad.

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional												
Efectos deseables	<p>¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables ?</p> <p> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se </p>	<p>Deseados efectos anticipados:</p> <p>La SDR se asocia con una reducción en el riesgo de lepra de ~30% en 5 a 6 años en comparación con placebo en los contactos.</p> <p>El número necesario a tratar para prevenir un caso de infección por lepra es ~333.</p>	<p>Aunque la implementación del estudio fue solo en un país, los informes preliminares del estudio de factibilidad multinacional son alentadores. Sin embargo, debido a que la lepra es una enfermedad altamente estigmatizada, se debe tener cuidado al implementar SDR para los contactos fuera de la familia del paciente y los programas deben respetar los deseos de los pacientes de divulgar o no revelar su diagnóstico de lepra. Sin autorización para divulgar, no se debe realizar la detección de contactos, ni se debe prescribir un tratamiento preventivo para los contactos sin enfermedad de la lepra. El grupo llegó a la conclusión de que en áreas de alta endemicidad y hacinamiento, se podría considerar un enfoque "general" que utilice SDR para toda la comunidad, aunque solo hay un estudio que demuestre la eficacia de dicho enfoque. Es probable que la disponibilidad de un tratamiento preventivo mejore la calidad y la integridad de la detección de contacto.</p>												
Efectos indeseables	<p>¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados indeseables?</p> <p> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No se conoce </p>	<p>Efectos anticipados indeseables:</p> <p>No hay datos sobre eventos adversos (es probable que sean limitados, ya que el tratamiento es una dosis única de rifampicina). La protección y los beneficios parecen ocurrir solo en los primeros 1 a 2 años.</p> <p>Resumen de resultados:</p> <p>SDR vs placebo.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Salir</th> <th>Estimación del efecto</th> <th>Calidad *</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diagnóstico de lepra 1-2 años.</td> <td>0,3% vs 0,7% RR 0,43 (0,28-0,67)</td> <td>Moderado</td> </tr> <tr> <td>Diagnóstico de lepra 3-4 años.</td> <td>0,6% vs 0,9% RR 0,65 (0,47-0,90)</td> <td>Moderado</td> </tr> <tr> <td>Diagnóstico de la lepra 5-6 años.</td> <td>0,8% vs 1,1% RR 0,72 (0,54-0,6)</td> <td>Moderado</td> </tr> </tbody> </table> <p>*La calidad de la evidencia se redujo en un nivel porque no se pudo evaluar la inconsistencia (las estimaciones se basaron en un estudio).</p>	Salir	Estimación del efecto	Calidad *	Diagnóstico de lepra 1-2 años.	0,3% vs 0,7% RR 0,43 (0,28-0,67)	Moderado	Diagnóstico de lepra 3-4 años.	0,6% vs 0,9% RR 0,65 (0,47-0,90)	Moderado	Diagnóstico de la lepra 5-6 años.	0,8% vs 1,1% RR 0,72 (0,54-0,6)	Moderado	<p>No hay evidencia sobre daños directos de los procedimientos, aunque probablemente sea baja (la mayoría se basa en pruebas de sangre simples). Otros daños relacionados con la precisión diagnóstica (ver arriba); con baja sensibilidad / altos resultados falsos negativos / bajos valores predictivos.</p> <p>Por cada 1000 contactos tratados con SDR, se previenen cuatro casos de lepra después de 1-2 años y se previenen tres casos después de 5-6 años.</p>
Salir	Estimación del efecto	Calidad *													
Diagnóstico de lepra 1-2 años.	0,3% vs 0,7% RR 0,43 (0,28-0,67)	Moderado													
Diagnóstico de lepra 3-4 años.	0,6% vs 0,9% RR 0,65 (0,47-0,90)	Moderado													
Diagnóstico de la lepra 5-6 años.	0,8% vs 1,1% RR 0,72 (0,54-0,6)	Moderado													

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Certeza de la evidencia	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?</p> <p><input type="radio"/> Muy bajo</p> <p><input type="radio"/> Bajo</p> <p><input checked="" type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	Las estimaciones de los efectos se basan en un gran ECA doble ciego, controlado con placebo, con seguimiento durante 5 a 6 años	
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre importante sobre la medida en que las personas valoran los resultados principales, o la variabilidad en la misma?</p> <p><input type="radio"/> Importante incertidumbre o variabilidad</p> <p><input type="radio"/> Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente no haya incertidumbre o variabilidad importante</p> <p><input type="radio"/> Ninguna incertidumbre o variabilidad importante</p> <p><input type="radio"/> No se conocen resultados indeseables</p>	El resultado principal, la prevención de la lepra, es probable que sea importante para las personas. Puede haber cierta variabilidad en la interpretación de la magnitud del beneficio o la duración de los beneficios.	La única protección parcial y temporal puede ser interpretada de manera diferente por diferentes partes interesadas.

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Balance de efectos	<p>¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se conoce 	<p>Los resultados del ECA sugieren efectos deseables en la prevención de infecciones por lepra. Si bien el beneficio absoluto no es grande, es significativo desde una perspectiva de salud pública. No hay datos sobre eventos adversos, pero es probable que sean menores, dada la naturaleza de la intervención (dosis única de rifampicina). Por lo tanto, el balance de efectos probablemente favorece la intervención.</p>	<p>Hay eficacia, aunque limitada en el tiempo, y es probable que la intervención mejore la detección temprana de casos entre los contactos.</p>
Recursos requeridos	<p>¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandes costos <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costes y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Grandes ahorros <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No se conoce 	<p>No se identificaron pruebas de investigación. Aunque es probable que los costos de la intervención (SDR) sean bajos en los casos en que se realiza la detección de contactos, existen costos adicionales relacionados con el seguimiento y seguimiento de los contactos que son más difíciles de estimar.</p>	<p>Es probable que los costos no sean despreciables, especialmente en países con grandes cargas.</p>
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	<p>¿Cuál es la certeza de la evidencia de requerimientos de recursos (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy bajo <input type="radio"/> Bajo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Estudios no incluidos 	<p>No se identificaron pruebas de investigación.</p>	<p>Véase más arriba.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Rentabilidad	<p>¿La rentabilidad de la intervención favorece la intervención o la comparación?</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	<p>Un análisis de costo-efectividad del ECA realizado en Bangladesh encontró una relación costo-efectividad incremental de <US\$ 200 por caso de lepra evitada. Los costos pueden variar en otros países y los costos indirectos no se midieron.</p>	<p>Difícil de estimar con evidencia limitada. Probablemente no sea muy alto dada la limitada eficacia en el tiempo.</p>
Equidad	<p>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud ?</p> <p><input type="radio"/> Reducido</p> <p><input type="radio"/> Probablemente reducido</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente no haya impacto</p> <p><input type="radio"/> Probablemente aumentado</p> <p><input type="radio"/> Aumentado</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	<p>El tratamiento preventivo podría mejorar la equidad en la salud al prevenir futuros casos de lepra, pero podría empeorar la equidad en la salud debido al estigma u otros efectos sociales.</p>	<p>Si el paciente comprara la rifampicina, los costos probablemente serían asequibles.</p> <p>La reducción de la aparición de la enfermedad representaría un beneficio para los contactos que constituyen el grupo de alto riesgo.</p>
Aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente si</p> <p><input type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	<p>Un estudio cualitativo encontró que las personas consideraban que el tratamiento preventivo era aceptable.</p>	<p>Un estudio cualitativo encontró que las personas consideraban que el tratamiento preventivo era aceptable.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Factibilidad	¿Es factible la implementación de la intervención? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente si <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se conoce	No se identificaron pruebas de investigación. Proporcionar SDR es probablemente factible, pero el rastreo de contactos puede ser más difícil de implementar.	Los informes preliminares para LPEP muestran viabilidad en condiciones de estudio piloto.

Resumen de juicios

	Juicio							Implicaciones
Problema	No	Probablemente no	Probablemente si	Sí		Varía	No se conoce	
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se conoce	
Efectos indeseables	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No se conoce	
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alta			Estudios no incluidos	
Valores	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no haya incertidumbre o variabilidad importante	Ninguna incertidumbre o variabilidad importante			No se conocen resultados indeseables	
Balace de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se conoce	
Recursos requeridos	Grandes costos	Costos moderados	Costes y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Grandes ahorros	Varía	No se conoce	
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alta			Estudios no incluidos	
Rentabilidad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Estudios no incluidos	
Equidad	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente no haya impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No se conoce	
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente si	Sí		Varía	No se conoce	
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente si	Sí		Varía	No se conoce	

Conclusión: ¿Existe un régimen de quimioprofilaxis eficaz y seguro para la prevención de la lepra entre los contactos de pacientes con lepra y para poblaciones de alto riesgo que podrían usarse en condiciones programáticas?

Tipo de recomendación	Fuerte recomendación contra la intervención	Recomendación condicional contra la intervención	Recomendación condicional para la intervención o la comparación	Recomendación condicional para la intervención	Fuerte recomendación para la intervención
Recomendación	El GDG recomienda el uso de SDR como tratamiento preventivo para los contactos de pacientes con lepra, en adultos y niños a partir de los 2 años, después de excluir la enfermedad de la lepra y la tuberculosis y otras contraindicaciones, mediante programas que puedan garantizar un manejo adecuado de los contactos y previo acuerdo. El caso índice para revelar su enfermedad.				
Justificación	Eficacia moderada demostrada por un único ECA doble ciego. Por cada 1000 contactos tratados con DEG, se estima que se podrían prevenir cuatro casos de lepra a los 1–2 años y tres casos a los 5–6 años. Es probable que la provisión de quimioprofilaxis mejore la detección de contactos y los informes preliminares sugieren factibilidad y aceptabilidad en condiciones programáticas. Un estudio mostró que la intervención fue rentable.				
Consideraciones de subgrupos	Ninguno.				
Consideraciones de implementación	Una buena cobertura de la detección de contacto es esencial. Se necesitarán pautas detalladas para garantizar la confidencialidad teniendo en cuenta el estigma, la discriminación y la sensibilidad contextual y la entrega de educación sanitaria adecuada a los pacientes y contactos. La recomendación está condicionada a la capacidad de los programas para poder identificar y administrar adecuadamente los contactos de los pacientes con lepra.				
Monitoreo y evaluación	Habrà una necesidad de monitoreo adicional de eventos adversos y monitoreo de los efectos relacionados con el estigma.				
Prioridades de investigación	Se alientan los estudios que evalúan la efectividad de regímenes alternativos (diferentes medicamentos y diferentes duraciones de tratamiento), así como los estudios que investigan la eficacia de la quimioprofilaxis proporcionada a través de un enfoque de "población general / de alto riesgo", ya que este enfoque podría mostrar más efectividad, aumenta la viabilidad y puede resultar en menos riesgo de estigma. También se necesitan estudios sobre el posible efecto de la administración repetida de SDR en contactos cada 2 años.				

Pregunta 3b: ¿Existe una vacuna eficaz para la prevención de la lepra que pueda usarse en condiciones programáticas, con o sin quimioprofilaxis, para los contactos de pacientes con lepra y también entre la población general?

POBLACIÓN:	Adultos y niños en población general. Adultos y niños contactos de pacientes con lepra.	FONDO: A pesar de la evidencia conocida de la eficacia de BCG para prevenir la lepra, no se han publicado recomendaciones de la oms para su uso como herramienta preventiva contra la lepra. Varios estudios, especialmente de países con alta carga, evaluaron la eficacia de otras vacunas y la combinación de profilaxis post-exposición con bcg al nacer y / o con la revacunación con BCG.
INTERVENCIÓN:	BCG Revacunación BCG BCG + SDR BCG + <i>M. leprae</i> Otras vacunas (CICR, <i>M. indicum pranii</i>)	
COMPARACIÓN:	Sin intervención (sin vacunación)	
PRINCIPALES RESULTADOS:	La aparición de la enfermedad de la lepra	
AJUSTE:	Todos los ajustes	
PERSPECTIVA:	Clínica / campo	

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Problema	¿Es el problema una prioridad? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se conoce	La lepra es una enfermedad infecciosa prevenible con importantes consecuencias clínicas, sociales y de salud pública. Las vacunas son una intervención fundamental para prevenir y reducir eficazmente la carga de las enfermedades transmisibles y su impacto en la salud de la población.	With only partial efficacy of a chemoprophylaxis regimen, the availability of a vaccine becomes an important tool.
Efectos deseables	¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables ? <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se conoce	Deseados efectos anticipados: La evidencia indica que varias intervenciones de vacunación son efectivas para reducir el riesgo de lepra.	El GDG consideró que la inmunoprofilaxis podría ser importante en la lepra.

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional																					
Efectos indeseables	<p>¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados indeseables?</p> <p><input type="radio"/> Grande</p> <p><input type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Pequeño</p> <p><input type="radio"/> Trivial</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> No se conoce</p>	<p>Efectos anticipados indeseables:</p> <p>Los datos sobre los eventos adversos de las vacunas son limitados.</p> <p>Resumen de resultados:</p> <p>Efectos de la vacunación en el riesgo de lepra.</p> <p>Un ECA encontró mayores efectos de la SDR en personas que también recibieron BCG infantil (calidad: baja)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: OR 1 (referencia) • SDR y la infancia BCG: OR 0.20 (0.08–0.49) • BCG infantil solo: O 0.43 (0.25–0.75) • SDR solo: O 0.42 (0.26–0.69) 																						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Comparación</th> <th>Recomendaciones</th> <th>Calidad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BCG al nacer contra ningún BCG o placebo.</td> <td>Agrupados OR 0,45 (0,34-0,56) de la RS y 0,43 (0,25-0,75) del RCT adicional</td> <td>Moderado*</td> </tr> <tr> <td>BCG al nacer, además de matar a <i>M. leprae</i> contra placebo.</td> <td>RRR 64% (50-74%)</td> <td>Bajo ^</td> </tr> <tr> <td>BCG plus mató a <i>M. leprae</i> vs BCG solo.</td> <td>RR 1,06 (0,62 a 1,82), RR 0,89 (IC del 95%: 0,53 a 1,47) y RR 0,55 (IC no disponible)</td> <td>Bajo*</td> </tr> <tr> <td>Revacunación BCG en contactos vs no BCG.</td> <td>RR 0,51 (0,26-0,99), RR 0,99 (0,69-1,43),</td> <td>Bajo+</td> </tr> <tr> <td>Vacuna del CICR contra placebo.</td> <td>RRR 66% (48-77%)</td> <td>Bajo ^</td> </tr> <tr> <td><i>M. indicum pranii</i> vs placebo.</td> <td>OR 0,61 (0,46-0,80) y RRR 26% (1,9-44%)</td> <td>Moderado~</td> </tr> </tbody> </table>	Comparación	Recomendaciones	Calidad	BCG al nacer contra ningún BCG o placebo.	Agrupados OR 0,45 (0,34-0,56) de la RS y 0,43 (0,25-0,75) del RCT adicional	Moderado*	BCG al nacer, además de matar a <i>M. leprae</i> contra placebo.	RRR 64% (50-74%)	Bajo ^	BCG plus mató a <i>M. leprae</i> vs BCG solo.	RR 1,06 (0,62 a 1,82), RR 0,89 (IC del 95%: 0,53 a 1,47) y RR 0,55 (IC no disponible)	Bajo*	Revacunación BCG en contactos vs no BCG.	RR 0,51 (0,26-0,99), RR 0,99 (0,69-1,43),	Bajo+	Vacuna del CICR contra placebo.	RRR 66% (48-77%)	Bajo ^	<i>M. indicum pranii</i> vs placebo.	OR 0,61 (0,46-0,80) y RRR 26% (1,9-44%)	Moderado~	
	Comparación	Recomendaciones	Calidad																					
	BCG al nacer contra ningún BCG o placebo.	Agrupados OR 0,45 (0,34-0,56) de la RS y 0,43 (0,25-0,75) del RCT adicional	Moderado*																					
	BCG al nacer, además de matar a <i>M. leprae</i> contra placebo.	RRR 64% (50-74%)	Bajo ^																					
	BCG plus mató a <i>M. leprae</i> vs BCG solo.	RR 1,06 (0,62 a 1,82), RR 0,89 (IC del 95%: 0,53 a 1,47) y RR 0,55 (IC no disponible)	Bajo*																					
	Revacunación BCG en contactos vs no BCG.	RR 0,51 (0,26-0,99), RR 0,99 (0,69-1,43),	Bajo+																					
	Vacuna del CICR contra placebo.	RRR 66% (48-77%)	Bajo ^																					
	<i>M. indicum pranii</i> vs placebo.	OR 0,61 (0,46-0,80) y RRR 26% (1,9-44%)	Moderado~																					
		<p>*Bajó un nivel debido a la inconsistencia.</p> <p>^ Bajó dos niveles debido al riesgo moderado de sesgo y la incapacidad para evaluar la consistencia (estimación basada en 1 estudio)</p> <p>+Bajó dos niveles debido al riesgo de sesgo e inconsistencia Moderado</p> <p>~Bajó un nivel debido al riesgo de sesgo Moderado.</p>																						

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Certeza de la evidencia	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?</p> <p><input type="radio"/> Muy bajo</p> <p><input type="radio"/> Bajo</p> <p><input checked="" type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	<p>La evidencia de alguna intervención de la vacuna es moderada. Los datos sobre los eventos adversos son limitados, pero es probable que sean pocos para BCG según la experiencia de su uso en la prevención de la tuberculosis.</p>	
Balance de efectos	<p>¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <p><input checked="" type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	<p>La evidencia más fuerte es para BCG al nacer. La evidencia es limitada para otras intervenciones de vacunación, pero sugiere un beneficio de BCG al nacer más <i>M. leprae</i> muerta, vacuna del CICR y <i>M. indicum pranii</i>. BCG + rifampicina es más eficaz que cualquiera de las intervenciones por sí sola en los contactos en un subestudio del ECA.</p> <p>La evidencia sobre los eventos adversos es limitada.</p>	<p>Para otras vacunas y revacunación hay evidencia limitada.</p> <p>No hay valoración de la evidencia de eventos adversos.</p>
Recursos requeridos	<p>¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos)?</p> <p><input type="radio"/> Grandes costos</p> <p><input type="radio"/> Costos moderados</p> <p><input type="radio"/> Costes y ahorros insignificantes</p> <p><input type="radio"/> Ahorros moderados</p> <p><input type="radio"/> Grandes ahorros</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> No se conoce</p>	<p>No se identificaron pruebas de investigación. Es probable que los costos de BCG al nacer estén relacionados principalmente con el costo de la vacuna; Los costos de la vacunación de los contactos incluirán los costos de la localización de contactos.</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	<p>¿Cuál es la certeza de la evidencia de requerimientos de recursos (costos)?</p> <p><input type="radio"/> Muy bajo</p> <p><input type="radio"/> Bajo</p> <p><input type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input checked="" type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	No se identificaron pruebas de investigación.	
Rentabilidad	<p>¿La rentabilidad de la intervención favorece la intervención o la comparación?</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input checked="" type="radio"/> Estudios no incluidos</p>	No se identificaron pruebas de investigación.	
Equidad	<p>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud ?</p> <p><input type="radio"/> Reducido</p> <p><input type="radio"/> Probablemente reducido</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no haya impacto</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente aumentado</p> <p><input type="radio"/> Aumentado</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	La vacunación universal al nacer puede mejorar la equidad en la salud al prevenir la lepra y no enfocar la prevención en los contactos, lo que puede resultar en un estigma.	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideración adicional
Acceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente si</p> <p><input type="radio"/> Sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	No se identificaron pruebas de investigación. Sin embargo, en algunos entornos, los programas de vacunación ya se han realizado y parecen ser aceptables.	Los programas pueden ser reacios a implementar debido a los costos potenciales.
Factibilidad	<p>¿Es factible la implementación de la intervención?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente si</p> <p><input type="radio"/> Sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se conoce</p>	No se identificaron pruebas de investigación. Sin embargo, el BCG al nacer ya es rutinario en la mayoría de los países endémicos con lepra y la vacunación de los contactos se realiza en algunos entornos.	Para otras vacunas inciertas - no es práctica actual en el campo.

Resumen de juicios

Problema	Juicio							Implicaciones
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se conoce	
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se conoce	
Efectos indeseables	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No se conoce	
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alta			Estudios no incluidos	
Valores	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente no haya incertidumbre o variabilidad importante	Ninguna incertidumbre o variabilidad importante			No se conocen resultados indeseables	
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se conoce	
Recursos requeridos	Grandes costos	Costos moderados	Costes y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Grandes ahorros	Varía	No se conoce	
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alta			Estudios no incluidos	
Rentabilidad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Estudios no incluidos	
Equidad	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente no haya impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No se conoce	
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se conoce	
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se conoce	

Conclusión: ¿Existe una herramienta eficaz y segura para la prevención de la lepra que podría usarse en condiciones programáticas en forma de inmunoprofilaxis, con o sin quimioprofilaxis, para los contactos de pacientes con lepra y también entre la población general?

Tipo de recomendación	Fuerte recomendación contra la intervención	Recomendación condicional contra la intervención	Recomendación condicional para la intervención o la comparación	Recomendación condicional para la intervención	Fuerte recomendación para la intervención
Recomendación	<p>El GDG llama la atención de SAGE sobre las siguientes consideraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La BCG al nacer es eficaz para reducir el riesgo de enfermedad de la lepra y, por tanto, su uso debe mantenerse al menos en todos los países con alta carga de lepra. • El GDG señala la eficacia de la siguiente vacuna, aún en producción, para prevenir la lepra, según los ECAs: <ul style="list-style-type: none"> – <i>M. indicum pranii</i> • Actualmente, no hay pruebas suficientes de la eficacia de la revacunación con BCG entre los contactos para recomendar su uso. 				
Justificación	<p>La evidencia sugiere la eficacia de BCG y otras vacunas para prevenir la lepra. BCG es fácilmente accesible y ya forma parte de la política de vacunación de la mayoría de los países endémicos. Otras vacunas muestran una eficacia similar o ligeramente inferior en comparación con BCG.</p>				
Consideraciones de subgrupos	<p>Ninguno.</p>				
Consideraciones de implementación	<p>Las consideraciones de implementación para el BCG al nacer son similares a otras vacunas administradas al nacer (ya administradas de forma rutinaria en la mayoría de los países con endemia alta). La vacunación asume la disponibilidad de BCG.</p>				
Monitoreo y evaluación	<p>Puede ser necesario implementar un sistema de monitoreo para eventos adversos si se usan otras vacunas (el monitoreo de eventos adversos de BCG ya forma parte del PAI).</p>				
Prioridades de investigación	<p>Ensayos de vacunas nuevas y existentes, incluidos los estudios de LepVax, una nueva vacuna de subunidad. Cualquier nueva vacuna contra la tuberculosis también debe evaluarse para la prevención de la lepra y la úlcera de Buruli y viceversa</p>				

Anexo 3: Guía para las discusiones de grupos focales para identificar valores y preferencias de personas afectadas por la lepra

Composición del grupo focal:

- entre 7 y 10 personas
- hombres y mujeres
- personas más jóvenes y mayores
- preferiblemente personas afectadas con un diagnóstico relativamente reciente (no más de 5-7 años)
- PB y MB diagnóstico de lepra pasada
- expacientes con y sin discapacidad
- rural y urbano

Instrucciones para la discusión de grupos focales: reúna al grupo y discuta las preguntas una a la vez. Deja que la discusión fluya. Al final de la discusión de cada tema, pida al grupo que acuerde una lista de los problemas y sugerencias más importantes, califique su importancia de 1 a 4 (siendo 1 el más importante) Por favor, marque el nombre de su país y complete la información sobre asistencia.

Resultado de la discusión del grupo focal

1. Diagnóstico

Según su experiencia, ¿cuáles son los principales problemas que impiden que las personas obtengan un diagnóstico preciso de la lepra?

1	2	3	4

¿Cuáles son sus sugerencias para los cambios más importantes para mejorar el diagnóstico de la lepra?

1	2	3	4
---	---	---	---

2. Tratamiento médico / PQT

Según su experiencia, ¿cuáles son los principales problemas que impiden que las personas comiencen y completen el tratamiento médico / TME apropiado para la lepra?

1	2	3	4
---	---	---	---

¿Notó durante la discusión si los problemas mencionados eran diferentes para las personas diagnosticadas con PB en comparación con las personas con lepra MB? Si la respuesta es Sí, indique aquí qué problemas han sido planteados solo por uno de los dos grupos.

--

¿Cuáles son sus sugerencias sobre los cambios más importantes para mejorar el acceso y la finalización del tratamiento médico / PQT?

1	2	3	4
---	---	---	---

¿Notó durante la discusión si las sugerencias o ideas fueron diferentes para las personas diagnosticadas con PB en comparación con aquellas con lepra MB? Si la respuesta es Sí, indique aquí qué sugerencias han sido planteadas solo por uno de los dos grupos.

--

3. Seguimiento de contactos y seguimiento para la prevención de la lepra

Después de que a una persona le han diagnosticado lepra, los servicios a menudo buscan hacer un seguimiento con sus familiares y amigos para buscar y prevenir contactos. ¿Cuáles son sus preocupaciones acerca de esto?

1	2	3	4
---	---	---	---

¿Qué podrían hacer los servicios de lepra para reducir sus preocupaciones sobre el seguimiento y el seguimiento de los contactos?

1	2	3	4
---	---	---	---

Si hubiera un tratamiento que probablemente podría ayudar a prevenir la lepra, ¿qué deberían hacer los servicios para ofrecer ese tratamiento más fácilmente a familiares y amigos?

1	2	3	4
---	---	---	---

Observaciones

Agregue cualquier comentario que no pueda ser fácilmente capturado / resumido en la cuadrícula de arriba:

--

País:

- Colombia
- Ghana
- India
- Nepal

¿Cuántas personas participaron?

- Numero total:
- Número de hombres:
- Número de mujeres:
- Numero de niños:
- Número con enfermedad de PB previa:
- Número con discapacidad:
- Número de zonas urbanas:
- Número de personas diagnosticadas de lepra hace más de 5 años:

Fecha y lugar donde tuvo lugar la discusión del grupo focal:

Anexo 4: Tablas de GRADOS e informe de revisión de la literatura

Las tablas GRADE para cada serie de preguntas PICO y el informe de revisión de la literatura están disponibles en el sitio web del Programa Global de la Lepra de la OMS.

Las Directrices para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la lepra brindan conocimientos y pruebas de vanguardia sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la lepra basados en un enfoque de salud pública en países endémicos. El público objetivo de este documento incluye a los responsables de la formulación de políticas sobre la lepra o las enfermedades infecciosas en los ministerios de salud (especialmente pero no limitados a los países endémicos), organizaciones no gubernamentales, médicos, compañías farmacéuticas, donantes y personas afectadas. Estas directrices para la lepra se han desarrollado siguiendo estrictamente el enfoque GRADE de la OMS, en el que se han tenido en cuenta todas las pruebas disponibles publicadas en inglés. Se recibió apoyo financiero de la Fundación Nippon.