

## CARTAS AL EDITOR

### Recidivas de la lepra multibacilar

Gerzaín Rodríguez <sup>1</sup>, Rafael Pinto <sup>2</sup>, Carlos Laverde <sup>3</sup>, Martha Sarmiento <sup>3</sup>, Angélica Riveros <sup>3</sup>, Jessika Valderrama <sup>4</sup>, Nelly Ordóñez <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud y Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, D.C.

<sup>2</sup> Asociación Alemana de Asistencia a los Enfermos de Lepra y Tuberculosis, DAHW, Bogotá, D.C.

<sup>3</sup> Programa de control de la lepra, Sanatorio de Agua de Dios, Agua de Dios, Cundinamarca.

<sup>4</sup> Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C.

El tratamiento de la lepra multibacilar con monoterapia con diamino-difenil-sulfona (DDS) o con poliquimioterapia (PQT) irregular es el principal factor predisponente para que ocurran recidivas de la enfermedad (1). Estas circunstancias se han presentado en los enfermos colombianos de lepra, tratados antes de 1986, cuando se instauró formalmente la PQT supervisada. Para evitar esas recidivas, es necesario que el Programa Nacional de Control de la Lepra tenga en cuenta las siguientes sugerencias:

1. Detección temprana de casos mediante la búsqueda activa de sintomáticos de piel y del sistema nervioso periférico. Esta actividad permitiría encontrar enfermos nuevos de lepra cuando todavía son paucibacilares (PB) y no como en la situación actual, en la cual 72% a 90% de los casos son multibacilares (MB) según las regiones (2,3); esta situación se presenta aún en los niños enfermos de lepra, 41% de los cuales son MB en nuestro país (4).
2. Baciloscopia al terminar la PQT (5). Es un parámetro que permite comparar este resultado con el de una posible recidiva.
3. Prolongar la PQT en los pacientes con lepra dimorfa lepromatosa (LDL) y lepra lepromatosa

Correspondencia:

Nelly Ordóñez, Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud, CAN, Avenida Calle 26 No. 51-60, Bogotá, D.C., Colombia  
nordonez@ins.gov.co

Recibido: 17/05/04; aceptado: 01/07/04

(LL) hasta que la baciloscopia sea negativa. Cuando se suministra PQT hasta que este criterio se cumpla, las recidivas son menores que cuando sólo se da PQT durante dos años (6). Algunos estudios muestran que entre 9% y 16% de los casos que terminan la PQT de la OMS continúan con bacilos viables al final del tratamiento, bacilos que se pueden demostrar en los ganglios linfáticos, los nervios y la piel (7,8). La OMS ha sugerido que sólo un año de PQT para los pacientes MB es suficiente para curarlos (9), basándose en varios criterios como el bajo índice de recidivas, la baja frecuencia de pacientes MB y en la baja presencia (10<sup>4</sup>) de bacilos naturalmente resistentes a la rifampicina (RMP), que serán destruidos en tres meses por la (DDS) y la clofazimina (CLO) (10). Colombia ha continuado con la recomendación de dos años de PQT para la lepra MB con varios argumentos, el principal de los cuales es que entre 70% y 90% de nuestros enfermos son MB, lepromatosos (2-4). Tener baciloscopia positiva al final de los dos años de PQT es un factor de riesgo para hacer recidiva, así como para presentar eritema nodoso leproso después de la PQT (6). La prolongación de esta PQT hasta que la baciloscopia sea negativa, puede tomar hasta 8 años (6).

4. Capacitación y control de calidad estrictos en la lectura e interpretación de la baciloscopia. Este componente del programa del control de la lepra se ha ido deteriorando principalmente por la falta de apoyo para la supervisión y el control de calidad externo. La baciloscopia es el criterio más importante y precoz para la confirmación de las recidivas. Se debe entender claramente que el IB según la escala de Ridley (11) no es el mismo que el usado en Colombia (1); ambos exigen la toma de muestras de cinco sitios diferentes, por lo menos. Los pacientes dimorfos lepromatosos y lepromatosos, que son los más frecuentes en Colombia, tienen índices de 4½ a 6½ en la escala de Ridley (12).

5. Baciloscopia de control anual después de la PQT para los enfermos MB (13). Las recidivas se presentan con mayor frecuencia entre 3 y 8 años después de suspendido el tratamiento (6, 14).
6. Buscar recidivas en pacientes MB dados de alta en todo el país; es un proyecto que debe llevarse a cabo, especialmente, con todos los pacientes que recibieron monoterapia con DDS; esta búsqueda se debe realizar por criterios clínicos y de baciloscopia.
7. Diferenciar entre recidiva y reacción 1 o 2 después de la PQT (15). Además de considerar los criterios clínicos de las reacciones, la baciloscopia y la biopsia son ayudas muy útiles. La reacción 1 es más frecuente en la lepra PB y durante el tratamiento, pero puede ocurrir en la LDL, durante o después de la PQT.
8. Estimular el desarrollo de técnicas de biología molecular para determinar la persistencia bacilar y la resistencia a la PQT (16-18); la sola presencia de bacilos o formas granulosas ácido alcohol resistentes (AAR) es el criterio más fácil de realizar, pero el más débil para determinar si el bacilo es viable o no. Otras técnicas para demostrar la viabilidad bacilar son subjetivas o complejas (19,20). La presencia de ADN del bacilo por la técnica de PCR, no dice si pertenece a bacilos vivos o muertos (17), aunque su concentración decreciente indica destrucción y disminución de la carga bacilar del enfermo (16). La presencia de ARN bacilar y de las proteínas que sintetiza es un criterio mayor de viabilidad, ya que después de la muerte bacilar el ARN se desintegra en horas (17). La biología molecular puede determinar en 2 a 4 días en la biopsia de piel, si el bacilo ha tenido mutación en su genoma que lo haga resistente a la RMP (18). La inoculación en la almohadilla plantar del ratón toma, al menos, un año para el crecimiento bacilar y hasta cinco años para demostrar que el bacilo es resistente a los fármacos (16-18).
9. Alternativas terapéuticas e inmunoterapéuticas (21). El programa debe ofrecer alternativas terapéuticas para los pacientes que presenten resistencia múltiple, resistencia que no se ha confirmado en las personas que han recibido la PQT estricta y supervisada, sin haber recibido antes monoterapia (17). Los pacientes multibacilares con cargas bacterianas altas son anérgicos ante el bacilo por lo cual se deben investigar mecanismos para incrementar su inmunidad celular, bien sea con proteínas del bacilo de Hansen, o con otras micobacterias como la BCG (21). Esta inmunoterapia desarrollada por el grupo de Convit en Venezuela (22) ha mostrado ser útil en otros estudios (21) y podría ampliarse para estos enfermos MB; ya se usa para los convivientes en nuestro programa (5). Se recomendaría una dosis semestral de 0,1 mg de BCG durante 2 o 3 años (21).
10. La PQT debe ser regular y con supervisión adecuada, como mínimo la dosis mensual. El personal de salud debe hacer el esfuerzo máximo para cumplir con esta recomendación.
11. Adherencia del paciente al tratamiento y buena relación entre el paciente y el personal de salud. Éste es un criterio esencial en todas las enfermedades y especialmente crítico en el manejo de la lepra, del cual depende en gran parte el resultado final del control de la enfermedad.

### Referencias

1. **Rodríguez G, Pinto R, Laverde C, Sarmiento M, Riveros A, Valderrama J, Ordóñez N.** Recidivas postratamiento de la lepra multibacilar. *Biomédica* 2004;24:133-9.
2. **Pinto R.** El control de la lepra en Colombia. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2000;5:147-9.
3. **Guerrero MI, Plazas N, León CI.** Situación de la lepra en Colombia: un análisis crítico. *Biomédica* 2000;20:266-71.
4. **Arrieta R, Garcés MT, Ordóñez N, Fadul S, Pinto R, Rodríguez G.** Lepra familiar. *Biomédica* 2001;21:256-63.
5. **Ministerio de Salud.** Guía de atención de la lepra. En: Normas técnicas y guías de atención. Tomo II. Bogotá. Ministerio de Salud; 2000.
6. **Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A.** Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length of therapy. *Lep Rev* 2000;71:144-53.
7. **Shetty VP, Sucritra K, Uplekar MW, Antia NH.** Higher incidence of viable *Mycobacterium leprae* within the

- nerve as compared to skin among multibacillary leprosy patients released from multidrug therapy. *Lepr Rev* 1997; 68:131-8.
8. **Sharma A, Sharma VK, Rajwanshi A, Das A, Kaur I, Kumar B.** Presence of *M. leprae* in tissues in slit skin smear negative multibacillary (MB) patients after WHO-MBR. *Lepr Rev* 1999;70:281-6.
  9. **OMS/OPS.** Orientaciones para el tratamiento simplificado de la lepra. LEP L4 370/1. Third meeting of the leprosy elimination advisory group (LEAG). Geneva, Switzerland: WHO; 1997.
  10. **Ji B.** Why multidrug therapy for multibacillary leprosy can be shortened to 12 months? *Lepr Rev* 1998;69: 106-9.
  11. **Ridley DS, Hilson GRF.** A logarithmic index of bacilli in biopsies. A. Method. *Int J Leprosy Other Micobact Dis* 1967;25:184-6.
  12. **Ridley DS.** Skin biopsy in leprosy. Second edition. Basle: Documenta Geigy; 1985.
  13. **Desikan KV.** The risk of relapse after multidrug therapy in leprosy. *Lep Rev* 1997;68:114-6.
  14. **Jamet P, Ji B, Marchoux Chemotherapy Study Group.** Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. *Int J Lepr Other Micobact Dis* 1995;63:195-201.
  15. **Rodríguez G, Orozco LC.** Lepra. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1996.
  16. **Jamil S, Keer JT, Lucas SB, Dockrell HM, Chiang TJ, Hussain R, Stoker RG.** Use of polymerase chain reaction to assess efficacy of leprosy chemotherapy. *Lancet* 1993;342:264-8.
  17. **Ji B.** Rifampicin resistant leprosy: a review and a research proposal of a pilot study. *Lepr Rev* 2002;73: 2-8.
  18. **Chae GT, Kim MJ, Kang TH, Lee SB, Shin HK, Kim JP, Ko YH, Kim SH, Kim NH.** DNA-PCR and RT-PCR for the 18-kDa gene of *Mycobacterium leprae* to assess the efficacy of multi-drug therapy for leprosy. *J Med Microbiol* 2002;51:417-22.
  19. **Odinsen O, Nilson T, Humber D.** Viability of *Mycobacterium leprae*: a comparison of morphological index and fluorescent staining techniques in skin smears and *M. leprae* suspensions. *Int J Leprosy Other Micobact Dis* 1986;54:403-8.
  20. **Katoch VM, Katoch K, Ramanathan U, Sharma VD, Shivannavar CT, Datta A, Bharadwaj VP.** Effect of chemotherapy on viability of *Mycobacterium leprae* as determined by ATP content, morphological index and FDA-EB fluorescent staining. *Int J Lepr Other Micobact Dis* 1989;57:615-21.
  21. **Katoch K, Katoch VM, Natrajan M, Bhatia AS, Sreevatsa, Gupta U D, sharma VD.** Treatment of bacilliferous BL/LL cases with combined chemotherapy and immunotherapy. *Int J Lep Other Micobact Dis* 1995;63:202-12.
  22. **Convit J, Aranzazu N, Ulrich M, Pinaridi M, Reyes ME, Alvarado J.** Immunotherapy with a mixture of *Mycobacterium leprae* and BCG in different forms of leprosy and in Mitsuda-negative contacts. *Int J Lepr Other Micobact Dis* 1982;50:415-24.

## Dengue en el embarazo

Fredi Alexander Díaz

Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

En el artículo titulado *Dengue en el embarazo: efectos en el feto y el recién nacido*, Restrepo y col. presentan un estudio de cohorte retrospectiva cuyo objetivo era determinar el efecto del virus del dengue sobre la gestación (1). Se incluyeron 22 gestantes con diagnóstico de dengue y se

compararon con 24 pacientes sin evidencia de síndromes febriles durante el embarazo. Los grupos anteriores fueron denominados por los autores como "cohorte expuesta" y "no expuesta", respectivamente. Se evaluaron como desenlaces, el bajo peso al nacer, la prematurez, el sufrimiento fetal y el desarrollo psicomotor, y se evidenció una asociación entre el diagnóstico de dengue y el bajo peso al nacer (1). A continuación presento algunos comentarios sobre la definición de la exposición y su pertinencia para cumplir el objetivo del estudio.

Teniendo en cuenta que la infección por el virus del dengue puede cursar sin síntomas (2), no es posible asegurar que las gestantes incluidas en la cohorte considerada como "no expuesta", no hubieran sido infectadas por este virus durante su embarazo, especialmente cuando éstas fueron

Correspondencia:

Fredi Alexander Díaz, Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Facultad de Salud UIS, Carrera 32 N°29-31, Bucaramanga, Colombia.  
 Telefax: 634 5781  
 frediazq@msn.com

Recibido: 17/07/04; aceptado: 22/07/04

captadas en la misma zona geográfica de los casos de dengue (1). La ausencia de síntomas no es suficiente para descartar la exposición al virus. Para ello se requeriría la medición periódica de anticuerpos IgM contra el virus durante el embarazo.

Por otra parte, los autores no enuncian los criterios para confirmar la exposición al virus del dengue, los cuales incluyen el aislamiento viral o la cuadruplicación de los títulos de anticuerpos IgG o IgM en muestras pareadas (3). El hallazgo de anticuerpos IgM contra dengue en una sola muestra de suero no confirma la exposición durante el embarazo debido a que estas inmunoglobulinas son detectables, en promedio, hasta 60 días después de ocurrida la infección (2).

Ante lo expuesto considero que no es apropiado hablar de los efectos del virus del dengue sobre el embarazo, sino de los desenlaces a mediano y largo plazo de una enfermedad febril compatible con dengue, instaurada durante la gestación.

### Referencias

1. Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramírez JL, Upegui GE, Ospina M, *et al.* Dengue en el embarazo: efectos en el feto y el recién nacido. *Biomédica* 2003; 23:416-23.
2. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998;352:971-7.
3. Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de casos. *Dengue. Boletín Epidemiológico* 2000;21:14-5.

### Respuesta al editor

#### Dengue en el embarazo

Berta Nelly Restrepo, Diana María Isaza, Clara Lina Salazar, José Luis Ramírez, Gloria Edilma Upegui, Marta Ospina, Ruth Ramírez.

Con respecto al artículo titulado *Dengue en el embarazo: efectos en el feto y el recién nacido*, me permito dar respuesta a los comentarios hechos por Fredi A. Díaz.

#### Comentario

“La ausencia de síntomas no es suficiente para descartar la exposición al virus. Para ello se

requeriría la medición periódica de anticuerpos IgM contra el virus durante el embarazo.”

#### Respuesta

A la cohorte no expuesta no se le realizó estudio de anticuerpos IgM contra el virus del dengue porque el estudio era retrospectivo; por lo tanto, la información se tomó de los registros existentes y en ninguna institución se le había practicado este estudio porque las pacientes no habían consultado por síndrome febril.

Sin embargo, a las gestantes de dicha cohorte, les realizamos estudio de anticuerpos IgG contra el virus del dengue (como parte de otro estudio); el resultado fue negativo en 20 de ellas (90,9%), lo cual indica que no habían tenido contacto con el virus. Las dos participantes que presentaron anticuerpos IgG, pudieron haber sufrido la infección por dengue en cualquier momento de la vida, pero no se excluyeron porque no presentaron síndrome febril en el período de gestación, el cual era el criterio de inclusión contemplado por los investigadores. En ambas la evolución del embarazo fue normal.

#### Comentario

“Por otra parte, los autores no enuncian los criterios para confirmar la exposición al virus del dengue, los cuales incluyen el aislamiento viral o la cuadruplicación de los títulos de anticuerpos IgG o IgM en muestras pareadas (3). El hallazgo de anticuerpos IgM contra dengue en una sola muestra de suero no confirma la exposición durante el embarazo debido a que estas inmunoglobulinas son detectables, en promedio, hasta 60 días después de ocurrida la infección (2)”.

#### Respuesta

Las condiciones ideales para el diagnóstico confirmado de dengue son las enunciadas en el párrafo anterior, pero en nuestro caso, por ser un estudio retrospectivo, asumimos el diagnóstico disponible que era una prueba positiva de anticuerpos IgM sobre un espécimen único de suero, de fase tardía o convaleciente, presencia en la misma localidad o ambas y en el mismo período de otros casos confirmados de dengue, aceptado dentro de las clasificaciones de caso de dengue (1,2).

En Colombia, 1998 fue el año de mayor epidemia que se presentaba hasta el momento y Antioquia no estuvo exenta del problema con 9.746 casos de dengue, además, con un notable aumento de la gravedad de la epidemia porque se notificaron 158 casos de dengue hemorrágico, con una letalidad de 5,8%, nunca antes reportada. Por lo tanto, existía una amplia circulación viral y, por tanto, la posibilidad de que estas pacientes tuvieran dengue era alta.

### **Comentario**

“Ante lo expuesto considero que no es apropiado hablar de los efectos del virus del dengue sobre el embarazo, sino de los desenlaces a mediano y largo plazo de una enfermedad febril compatible con dengue, instaurada durante la gestación”.

### **Respuesta**

Consideramos que las pacientes presentaron enfermedad por el virus del dengue por las razones que expuse. Con respecto al plazo del desenlace no es fácil determinar el período transcurrido, porque algunos pueden ser a corto plazo (el

aborto), pero otros a mediano o a largo plazo (trastornos en el crecimiento y desarrollo).

Para el grupo de investigación fue importante y oportuno aprovechar este momento epidemiológico de alta circulación viral y gravedad de la epidemia para evaluar las implicaciones de esta infección en un grupo de alta vulnerabilidad. Estos hallazgos nos orientaron sobre la necesidad de continuar con este tipo de estudio de forma prospectiva.

Atentamente,

Berta Nelly Restrepo  
Instituto Colombiano de Medicina Tropical  
brestrepo@ces.edu.co

### **Referencias**

1. **Organización Panamericana de la Salud.** Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Publicación científica No. 548. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1995.
2. **Dirección Seccional de Salud de Antioquia.** Protocolos de vigilancia epidemiológica. Guías integrales de atención. Quinta edición. Medellín: Dirección Seccional de Salud de Antioquia; 2000. p.142-8.