

Perspectivas futuras de la tuberculosis

Francisco Hervás Maldonado¹, Fernando Gutiérrez Sánchez², Carmen Ybarra De Villavicencio³, Sara Mónica Ferriz Pérez³, Pilar Puente Agueda⁴

Med Mil (Esp) 2002; 58 (3): 17-18

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad reemergente, a la que la OMS dedica especial atención en el momento actual. Es importante que las instituciones desarrollen planes preventivos y de control eficaces, incluso con secuenciación genética de cepas.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis, programas preventivos, genómica.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Varios son los factores que han modificado y seguirán modificando el enfoque de la tuberculosis en un futuro inmediato.

En primer lugar, la incidencia del proceso tuberculoso, que ha variado sensiblemente en los últimos años, tanto cuantitativa como cualitativamente, hasta el punto de ser considerada como una enfermedad mundial reemergente, de no siempre fácil enfoque. Así, en el reciente estudio de Agincourt (Sudáfrica) y Niakhar (Africa occidental), en que se comparaban las causas de muerte poblacional con aquellas acaecidas en Francia, en 1951, cuando su esperanza de vida era similar a la de Agincourt en la actualidad (66 años), aunque muy superior a la de Niakhar, vemos que en ambas zonas africanas la mortalidad por infección tuberculosa es muy superior a la de Francia en 1951, lo que junto con otras causas de mortalidad muy inferiores a lo esperable (enfermedades cancerosas, neumonías, kwashiorkor...), hace sospechar que el patrón de mortalidad está variando en Africa, debido, entre otras cosas, a un incremento de la incidencia del proceso que nos ocupa: la tuberculosis (1). Por otra parte, la pandemia de infección por VIH ha hecho que se incrementen las formas multirresistentes y que aparezcan infecciones por micobacterias no consideradas patógenas hasta entonces (2). Los expertos vienen considerando que el incremento de casos no es real, en la población autóctona del mundo desarrollado, pues son los nuevos procedimientos diagnósticos mucho más eficientes (biología molecular) y casi todos los nuevos casos se asocian con pacientes de SIDA y/o inmigrantes, mientras que el incremento sí es real e importante en países del sudeste asiático, pacífico occidental y regiones africanas, dando lugar a un incremento medio mundial de alrededor del 20% (3). En un reciente estudio realizado en la escuela pública de Amarillo (Texas, Estados Unidos), analizaron durante siete años la evolución de reacciones positivas a tuberculina en niños, obteniéndose un rango de 4,3

a 6,1%, viéndose posteriormente en secundaria una tasa infectiva se elevaba al 8,5% (4). Edwin Kilbourne, responsable del CDC para procesos emergentes, nos indica las tres causas principales de la reemergencia de la infección tuberculosa: la mutación de las micobacterias hacia la resistencia a los antimicrobianos, la inmunosupresión imputable al SIDA (probablemente unida a la falta de adherencia terapéutica en los tuberculosos VIH+), y la relajación de los sistemas de salud pública en el control de la enfermedad, aparentemente debida a una confianza no justificada en el momento actual (5).

NUEVOS PROBLEMAS Y NUEVAS SOLUCIONES

La tuberculosis ha sido siempre considerada como uno de los principales retos sanitarios públicos de la humanidad. En un momento dado, con la aparición de la estreptomocina y, posteriormente de la rifampicina, la humanidad pensó que su eliminación era solo una cuestión de tiempo y estrategias terapéuticas unificadas. Sin embargo, esto no ha sido así. Han aparecido mecanismos de resistencia no conocidos y asociados a la pandemia del SIDA (aunque no siempre), los cuales nos hacen replantearnos la validez de las terapias únicas y generalizadas (6), así como la posibilidad de mejorar sustancialmente los métodos diagnósticos en el sentido de acortar los periodos confirmatorios, mejorando la especificidad y sensibilidad de las pruebas por una parte, y abaratando los costes de las mismas al máximo. Esto pasaría por la centralización de puntos diagnósticos, lo cual hoy se puede hacer con relativa facilidad, merced a la mejora de las comunicaciones (7). Dentro de relativamente pocos años, las opciones serán mejores, gracias a los micro-arrays (biochips), que nos posibilitarán el diagnóstico en el "point of care" (punto asistencial) con un lector de señal relativamente barato y enviando la señal por internet al banco de datos tuberculoso (tipo genbank, swissprot, tigr, ... etc), el cual conectará a su vez con el LIMS (laboratory information management system, sistema de gestión de información de laboratorio) enviándole toda la información relacionada, que será filtrada, clasificada y ordenada mediante procesos de data-mining (búsqueda inteligente y ordenación masiva de datos) y data-warehouse (almacenamiento inteligente de información clasificada). Ambos procedimientos constituyen el protocolo LIMS indicado (8).

La investigación futura, por tanto, en el área del diagnóstico ha de dirigirse no sólo al área de la microbiología molecular, sino también al área de las tecnologías de la información y comunicaciones

¹ Tcof. Médico.

² Cte. Médico.

³ Cap. Médico.

⁴ Cap. Farmacéutico.

Servicio de Microbiología Clínica.
Hospital Militar Central Gómez Ulla.

Dirección para correspondencia: fhervas@terra.es.

Recibido: 30 de enero de 2001.

Aceptado: 13 de febrero de 2002.

(9). Igualmente, la coordinación de esfuerzos en el área terapéutica ha de plantear las posibilidades reales de tratamiento en cada caso, utilizando racionalmente la medicación y con un sistema de vigilancia adecuado sobre su cumplimiento (10). En este sentido es muy importante la labor de los trabajadores sociales, motivando a los pacientes y familiares para que se incremente la tasa de adherencia terapéutica, especialmente en enfermos de SIDA, y protegiendo el entorno (11).

Dentro de los esfuerzos investigadores, un aspecto muy importante es los estudios comparados de paleomicrobiología, como los estudios en fósiles del Instituto Max Planck de Leipzig (12), o los estudios evolutivos sobre micobacterias, cuyo modelo puede ser el que llevan a cabo en el programa de tuberculosis de Little Rock, en Arkansas (13).

En cuanto al tratamiento a medio plazo, la farmacogenética parece ser la respuesta, aunque no es un problema sencillo, pues los polimorfismos microbianos no son siempre bien controlados, de manera que una alteración de SNPs (polimorfismos de mononucleótidos, single nucleotides polymorphisms) o de microsátelites (STR, s short tandem repeats) hace que ni sea siempre fácil secuenciar ni sea clara la vía hacia la diana buscada para nuestra terapia génica (14).

ASPECTOS PREVENTIVOS

Pero quizá la prevención sea lo más importante, sin duda. Programas como el portugués (15) pueden estar en línea de lo que debe de ser un sistema de vigilancia epidemiológica moderna (16). Y claro, hablando de prevención nos asalta la duda de la vacunación con la BCG. En un reciente estudio efectuado por la OMS en la República Checa, acerca de la relación coste-beneficio de la vacunación con la BCG, donde se revacunó a la población escolar de niños, se llegó a la conclusión de que los costes vacunales excedían notablemente a los beneficios obtenidos, de tal modo que no era justificable dicha práctica (17). Otra cuestión es la posible preparación, en un futuro cada vez más próximo, de multivacunas en monodosis, frente a múltiples enfermedades transmisibles (y entre ellas la tuberculosis), mediante procedimientos de ingeniería genética (18), lo que se conoce como "bombas vacunales". Pero sea cual fuera el procedimiento (individual o multivacuna), lo que sí parece importante es definir bien la diana y el procedimiento industrial de fabricación, para ajustar adecuadamente el período de protección y simplificar los protocolos (19). Con respecto a los programas de prevención y asistencia en tuberculosis, tal vez lo más adecuado sea seguir la normativa de la OMS, quien continuamente emite documentos de libre difusión y que pueden obtenerse con facilidad en su portal de internet (20). En España tenemos un magnífico ejemplo, tributario de una beca FIS (fondo de investigaciones sanitarias), que se lleva a cabo en Barcelona, en la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB), la cual es accesible en internet (21).

SÍMBOLOS Y SITUACIONES.

El símbolo de la lucha contra la tuberculosis es la Cruz de Lorena, propuesta por Gilbert Sersiron en el IV congreso interna-



Cruz de Lorena

cional de Berlín de 1902, que era la Cruz usada por Godofredo de Bouillon, príncipe de Lorena, que la puso en su estandarte al conquistar Jerusalén en el año 1099. En el congreso internacional de Roma, de 1928, la UICT (unión internacional contra la tuberculosis) decidió adoptar la Cruz de Lorena de doble barra como símbolo de la lucha mundial antituberculosa (22).

Desde el punto de vista militar, hemos de actuar en dos aspectos: mejorar la calidad diagnóstica y mejorar los sistemas de vigilancia y prevención. Pero mucho más importante que eso es quizá mentalizarnos de la existencia del problema, entrenando a nuestros sanitarios en el diagnóstico, tratamiento y prevención del proceso. Sin embargo, pese a que estamos sufriendo un incremento en el número de diagnósticos positivos, tampoco vivimos una situación de alarma, puesto que nuestras cifras siguen siendo inferiores a las de la población general española, como es de esperar, por el sesgo de nuestra población asistida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garenc M, Kahn K, Tollman S, Gear J. Causes of death in a rural of South Africa: an international perspective. *J Trop Pediatr* 2000; 46(3): 183-90.
2. Murray JF. Tuberculosis and HIV infection: a global perspective. *Respiration* 1998; 65(5): 335-42.
3. Antunes ML. Tuberculosis: the world outlook. *Acta Med Port* 1995; 8(6):373-8.
4. Denison AV, Shum SY. The evolution of targeted populations in a school-based tuberculin testing program. *Image J Nurs Sch* 1995; 27(4): 263-6.
5. Kilbourne ED. The emergence of "emerging diseases": a lesson in holistic epidemiology. *Mt Sinai J Med* 1996; 63(3-4): 159-66.
6. Lauzardo M, Ashkin D. Phthisiology at the dawn of the new century. *Chest* 2000; 117(5): 1455-73.
7. Heifets LB, Cangelosi GA. Drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis: a neglected problem at the turn of the century. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(7): 564-81.
8. <http://www.affymetrix.com>
9. Hervás F. En Procedimientos de inteligencia artificial en el estudio de las enfermedades infecciosas. Díaz de Santos, Madrid 1999; 8-14, 99-124.
10. Peloquin CA, Berning SE. Infection caused by Mycobacterium tuberculosis. *Ann Pharmacoter* 1994; 28(1): 72-84.
11. Black B, Bruce ME. Treating tuberculosis: the essential role of social work. *Soc Work Health Care* 1998; 26(3):51-68.
12. Poinar HN. DNA from fossils: the past and the future. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(433): 133-40.
13. Stead WW. The origin of erratic global spread of tuberculosis. How the past explains the present and is the key to the future. *Clin Chest Med* 1997; 18(1): 65-77.
14. Kalow W. Pharmacogenetics in biological perspective. *Pharmacol Rev* 1997; 49(4): 369-79.
15. Serra T, Salema A, Lopes H, Antunes ML. Tuberculosis surveillance and evaluation system in Portugal. *Tuber Lung Dis* 1992; 73(6): 345-8.
16. Braun MM, Wiesner PJ. Tuberculosis prevention practices and perspectives of physicians in DeKalb County, GA. *Public Health Rep* 1994; 109(2): 259-65.
17. Pathania VS, Trnk L, Krejbich F, Dye C. A cost-benefit analysis of BCG revaccination in the Czech Republic. *Vaccine* 1999; 17(15-16):1926-35.
18. Saliou P, Plotkin S. Vaccination perspectives. *Sante* 1994; 4(3): 237-41.
19. Lambert PH. Vaccines in the year 2000. *Bull Soc Pathol Exot* 1997; 90(4): 238.
20. <http://www.who.int>
21. <http://www.imsb.bcn.es/uitb/>
22. Fäh B. La cruz de doble barra, símbolo de la UICT. Algunas informaciones sobre sus orígenes. *Bol de la UICT (ed española)* 1982; 57:196-9.