

# FUTURO DE LA TUBERCULOSIS

P. MIRET CUADRAS, J.M. PINA GUTIERREZ  
y A. ESPINAR MARTIN

Hospital de Malalties del Tòrax.  
Terrassa.

## Introducción

Se sabe que el mejoramiento de las condiciones socioeconómicas trae aparejado una disminución de la tuberculosis y también que se tardan cien años para que ésta desaparezca de forma natural a partir del punto crítico de ruptura, que se produce cuando dejan de infectarse el 100 % de individuos de una comunidad, a los 20 años. En España este punto crítico se alcanzó en los años 40.

Acelerar esta evolución natural es el objetivo de la lucha antituberculosa. A finales de los años 40, el comienzo de la quimioterapia creó un gran optimismo. En los años 60 el desarrollo de la misma hizo pensar en una pronta erradicación de la enfermedad, pero en la década siguiente se vio que el problema epidemiológico persistía y que los países en desarrollo tienen de un 2 a un 5 % de riesgo anual de infección (RAI) que es de 20 a 50 veces mayor que el de los países desarrollados. En algunos de los países en desarrollo se ha producido en los últimos años un aumento del número absoluto de casos de tuberculosis al haber duplicado su población.

Existe una gran diferencia entre lo que se esperó obtener y lo que realmente se ha conseguido, y aunque en los países ricos la tuberculosis ha dejado de ser un problema de salud pública, a escala mundial, diez millones de personas enferman cada

año y por lo menos tres millones mueren de esta enfermedad. Pero incluso en estos países técnicamente avanzados que han obtenido resultados espectaculares, la enfermedad persiste en los sujetos ya infectados. Estos pueden desarrollar la enfermedad hasta el final de su vida y con mayores posibilidades los que pertenezcan al grupo de riesgo elevado (inmunodeprimidos, diabéticos, silicóticos, alcohólicos, gastrectomizados, etc.). También sujetos inmigrantes que proceden de países de prevalencia elevada podrían desencadenar una epidemia en una población no infectada.

## Lucha antituberculosa<sup>1-4</sup>

Un grupo mixto de estudio UICT-OMS (Ginebra, 1982) informa en lo que se refiere a la lucha antituberculosa, que ésta debe basarse en un programa completo ejecutado a escala nacional y a través de la red existente de instituciones de servicios de salud y que ya fue formulado en el octavo informe del comité de expertos de la OMS y reafirmado y ampliado en el noveno informe de 1974. Este grupo mixto llegó a la conclusión de que los conceptos del noveno informe siguen siendo válidos, e insistió en que es preciso poner en práctica las medidas de lucha antituberculosa a través del sistema de atención primaria de la salud. Los resultados dependerán de la calidad y del desarrollo de dichos servicios primarios así como de su grado de integración en los mismos.

Recibido el día 8 de septiembre de 1983.

El arma más poderosa para la lucha antituberculosa es la que resulta de la unión de la detección de enfermos con la quimioterapia correcta que además de actuar sobre los casos individuales sirve para eliminar las fuentes de infección con una reducción paralela de la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, en países con circunstancias socio-económicas desfavorables, malnutrición, etc., deberían corregirse éstas, ya que al persistir no se consigue un ritmo de reducción tan rápido como el que han conseguido los países desarrollados.

Para poner en marcha un programa de lucha antituberculosa es necesario contar con un mínimo de medios que permita diagnosticar los casos de enfermos y tratarlos a todos correctamente. Los medios pueden ser simples, en dependencia con las posibilidades económicas del país, pero siempre se requiere un apoyo y supervisión firme a nivel que organismos gubernamentales, entidades municipales, hospitales y servicios universitarios, médicos particulares y centros privados, trabajen en forma conjunta e integrados en un objetivo común para el control de la tuberculosis.

La Asamblea Mundial de la Salud de mayo de 1980 solicitó de los estados miembros que tomaran medidas urgentes en la aplicación del control de la tuberculosis como parte integrante de la atención primaria de salud. La eficacia de los servicios de lucha antituberculosa es casi siempre un reflejo de la eficiencia de los servicios generales de salud.

Los gobiernos deben reconocer sus obligaciones y asignar fondos suficientes al programa que permitan existencias constantes de medicamentos y tener el país entero cubierto por una red eficiente de servicio de microscopía.

Es necesario que todo el personal médico que forme parte del programa, tenga una formación básica para afrontar los problemas que plantea la enfermedad. El programa debe controlarse a todos los niveles, valorando los datos estadísticos que proporcionan información sobre número y tipo de enfermos, métodos diagnósticos, resultados y exámenes tuberculínicos de cohortes determinadas.

Un laboratorio central para realizar cultivos y pruebas de sensibilidad, asesorará a todos los laboratorios que participan en el programa y contribuirá a la capacitación del personal de los laboratorios periféricos. Inspeccionará en éstos todas las técnicas bacteriológicas, inclusive la baciloscopia directa.

Nuestro país, por su economía, forma parte de los países desarrollados, pero llama la atención el que el 25 % de los enfermos tuberculosos no curan después de un primer tratamiento efectuado con las drogas más potentes de que se dispone e iniciado en muchos casos en régimen hospitalario. Esto demuestra que existen factores negativos en nuestra organización sanitaria y que se confirman al examinar y comparar los índices de morbilidad, mortalidad, de infección, y riesgo anual de infec-

ción (RAI). Estos índices han sido confeccionados en los últimos años sobre un número limitado de casos, sin uniformidad en la técnica ni en los criterios de valoración, pero han confirmado que el avance logrado es inferior al que debería haberse obtenido y que nos correspondería. Manejando y cotejando datos proporcionados por distintos organismos y procedentes de diferentes núcleos de población, podemos aceptar para el país, como válidos, los índices siguientes para el año 1982:

Infección a los 6 años.....	2,7 %
Infección a los 20 años.....	25 %
Riesgo anual de infección...	0,3 %
Declive del riesgo.....	7,5 %
Casos nuevos por año (BK+).	20 × 100.000 hab.

La infección a los seis años está por debajo de 1 en Suecia, Dinamarca, EEUU, Canadá, Alemania Federal, Noruega, Holanda, Australia, Reino Unido... con riesgo anual entre el 0,02 y el 0,03 %. Con un índice de infección entre 1 y 2 están Suiza, Alemania Oriental, Francia, Bélgica, Japón, Israel, Checoslovaquia... con un RAI entre 0,03 y 0,2 %. Argentina y Austria tienen índices análogos al español.

Se calcula que un RAI del 1 % corresponde a unos 50 casos de enfermos BK+ por 100.000 habitantes y año.

Es evidente que nuestro país no ha obtenido los buenos resultados que otros países equiparables al nuestro han logrado en la lucha antituberculosa.

El Comité mixto citado resalta unos puntos básicos para que la lucha obtenga resultados satisfactorios y que son:

- 1.º Disponer de un programa completo, ejecutado a escala nacional a través de la red existente de instituciones de servicios de salud.
- 2.º Contar con medios necesarios para la detección de casos y para administrar el tratamiento a todos los enfermos.
- 3.º Apoyo a nivel central o de Ministerio.
- 4.º Coordinación entre los distintos organismos gubernamentales, municipales, universitarios, etc.
- 5.º Formación adecuada del personal médico básico.

También es necesario motivar al sujeto enfermo y asimismo a médicos, políticos, etc... Todo sujeto motivado, define un psicólogo, desea ejecutar aquello que se espera de él. Incumplidor es aquél cuya conducta en relación al tratamiento es contraria a su propio bien o al de la sociedad.

En nuestras condiciones actuales y disponiendo de los servicios especializados de los centros de la AISN y los recursos del INSALUD que atiende al 90 % de la población, debería organizarse la lucha antituberculosa basada en los puntos citados anteriormente y que podrían complementarse con los siguientes:

- A) Un servicio central que elaboraría y contro-

laría un programa de prospección tuberculínica y un modelo de declaración obligatoria que permita obtener estadísticas fiables. Dispondría de un fichero central.

B) La enseñanza de la tuberculosis debería unificarse en todas las facultades de Medicina, confeccionando programas conjuntos, supervisados por expertos y puestos al día antes de cada curso.

C) La medicación debería ser gratuita para todos los enfermos correctamente diagnosticados y suministrada en oficinas especiales con una frecuencia periódica establecida, anotando en una ficha cada suministro y con un registro central que investigara mediante enfermeras visitadoras la falta de recogida de la medicación. Sabiendo que la gran mayoría de la población española está acogida a la Seguridad Social, esto no supondría a nivel de Estado ningún gasto adicional y al facilitar el control del suministro de la medicación, se lograría disminuir el costo.

D) Los enfermos en los que ha fracasado el tratamiento y en los que se instaura una nueva pauta, deben ser tratados por un grupo especial de médicos y siempre bajo supervisión.

E) Valorar la situación socioeconómica y laboral del enfermo y actuar en consecuencia.

### Tratamiento<sup>5, 6</sup>

Ningún medicamento nuevo ha aparecido en la última década para el tratamiento de la tuberculosis, aunque se conoce mejor el mecanismo de acción de cada uno de ellos y las diferentes poblaciones bacilares sobre las que actúa.

Se considera que es fundamental el tratamiento de los primeros dos meses. Los errores cometidos durante este primer período, al ser la población bacteriana, en este momento, muy numerosa, producen con mayor facilidad resistencias bacterianas. Si se dispone de toda la gama de drogas, se aconseja instaurar una pauta con cuatro de ellas de gran capacidad esterilizante como son la isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomycin, que reducen drásticamente el número de bacilos.

Después de estos dos primeros meses se pueden adoptar distintas pautas, que dependerán de factores económicos, sociales, culturales, etc. Es evidente la ventaja que suponen los tratamientos cortos y los tratamientos intermitentes por el considerable ahorro económico y por el menor índice de abandonos.

Múltiples ensayos clínicos controlados se han llevado a cabo en los últimos años. La duración del tratamiento que en el año 1976 quedó establecido en nueve meses, con pautas que incluían isoniazida y rifampicina, se ha acortado últimamente hasta los seis meses. Se siguen buscando combinaciones de drogas para reducir más este tiempo, pero hasta el momento no se ha logrado, pues a partir de los

cinco meses aparecen recaídas con una frecuencia progresiva cada vez mayor, por lo que el tiempo total de tratamiento actual no debe ser inferior a los seis meses.

En la tabla I se presentan una serie de esquemas, altamente eficaces, recomendados actualmente por el Comité de tratamiento de la U.I.C.T. y basados en ensayos clínicos controlados. Es necesario en los tratamientos intermitentes que cada dosis se administre bajo supervisión. Las pautas de ocho, de nueve y de doce meses tienen un costo inferior y se recomiendan cuando los medios económicos de que se disponga sean escasos.

Un reciente ensayo de la British Thoracic Association ha repartido un total de 444 enfermos en tres grupos de tratamiento no supervisado. El primero con SHRZ y el segundo sustituyendo la estreptomycin por el ethambutol se trataron durante seis meses. El tercer grupo sirvió de control y tomó nueve meses SRE. A partir de los dos primeros meses en cada uno de los tres grupos se continuó con RH. Al quinto mes los cultivos de todos los grupos fueron negativos. Los efectos secundarios más importantes fueron los hepáticos sin que hubiera diferencias entre el grupo que tomaba Z y los que no la tomaban. La proporción de recaídas fue del 1 % para el primer grupo que incluía pirazinamida, 3 % y 2 % respectivamente para el segundo grupo y el grupo control. A partir de estos resultados la BTA aconseja el régimen de seis meses con cuatro drogas iniciales. La BTA aconsejó el año 1976 el régimen de nueve meses con HRE que reafirmó el año 1980.

Para los enfermos con frotis negativo y cultivo positivo se han ensayado pautas de dos meses hasta seis meses. Los resultados difieren poco de los logrados en enfermos con frotis positivo. Un régimen de seis meses administrado tres días a la semana empleando cuatro drogas los dos primeros y continuando con HR hasta el final no ha tenido ninguna recaída (SL Chan, Hong Kong).

En los enfermos con frotis y cultivo negativo, superada la dificultad que presenta el diagnóstico, un régimen como el anterior pero de cuatro meses ha tenido un 2 % de recaídas.

Respecto a estas dos clases de enfermos con baciloscopia (—) y cultivo (+) o (—) tendría interés

TABLA I

MESES	TRATAMIENTO
6	2 SRHZ - RH <sub>7</sub> o RH <sub>2</sub>
6	2 ERHZ - RH <sub>7</sub> o RH <sub>2</sub>
6	E o SRHZ <sub>3</sub>
6	2 SRHZ - SHZ <sub>2</sub>
8	2 SRHZ - TH
9	2 SHZ - SHZ
12	2 STH - TH o SZ <sub>2</sub>

S (estreptomycin), R (rifampicina), H (isoniazida), Z (pirazinamida), E (ethambutol), T (tiacetazona).

la realización de las investigaciones necesarias para determinar la duración adecuada del tratamiento.

En tuberculosis experimental se ha comprobado que la actividad esterilizante de la rifampicina aumenta si se administra en régimen diario. La ciclopentilrifampicina o DL473 obviaría este problema. En el animal de experimentación, administrada una vez por semana logra las mismas concentraciones en suero que 10 mg/kg dados diariamente. Esta propiedad debe ser confirmada en el ser humano.

En cualquier tratamiento se tratará por todos los medios de no producir enfermos con resistencias a los tuberculostáticos.

### Inmunología<sup>7-9</sup>

Conocido desde un principio el fenómeno de Koch, se sabe que una segunda inoculación bacilar tiene en un organismo una respuesta diferente de la primera inoculación, lo que pone de manifiesto un hecho inmunitario adquirido.

Esta inmunidad adquirida, no era suficiente para curar la tuberculosis, especialmente la cavitada, antes de la era quimioterápica.

En el sujeto infectado no se han eliminado totalmente los bacilos, quedando unos pocos de ellos en estado latente, pero que pueden pasar a tener actividad metabólica cuando la inmunidad adquirida se debilita. Los fallos de dicha inmunidad son los que pueden explicar el porqué una mínima proporción de los infectados enferma al no ser capaz el organismo de bloquear la proliferación bacteriana.

La quimioterapia no es capaz de eliminar totalmente los bacilos. En ratones enfermos y tratados con drogas (Grosset) que han conseguido negativizar los cultivos procedentes de macerados viscerales, grandes dosis de corticosteroides logran que individuos del grupo control reactiven su enfermedad.

Con la aparición de las potentes drogas antituberculosas y su capacidad esterilizante, se olvida que aunque son suficientes para curar la práctica totalidad de los enfermos tuberculosos, la eliminación de la última población bacteriana corre a cargo de la inmunidad del sujeto infectado.

Se conocen algunos aspectos de la inmunidad celular. El macrófago activado por la linfoquina, de determinado subgrupo de linfocitos T, es el encargado de fagocitar los bacilos sin que los propios linfocitos tengan acción directa.

Los fenómenos inmunitarios humorales, que desde el descubrimiento del bacilo de Koch hace 100 años se vienen estudiando, siguen teniendo un gran interés en el momento actual, a fin de obtener una técnica de serodiagnóstico específica. Para enfermos con baciloscopia negativa o afectados de tuberculosis extrapulmonar, esta prueba sería de gran utilidad, pero en la respuesta humoral, en tu-

berculosis, aumenta el título de anticuerpos a muy distintos antígenos.

Desde la prueba de aglutinación sérica de Arloing y Courmant en 1898 han surgido periódicamente nuevas técnicas buscando mejorar los resultados, pero en todos ellos la cifra de falsos positivos o de falsos negativos ha sido demasiado alta, por lo que no son útiles.

Ultimamente ha despertado mucho interés la identificación de antígenos proteicos muy purificados y la obtención de anticuerpos monoclonales por inmunización en animales sensibles con antígenos parcialmente purificados. Estos antígenos proteicos purificados, aplicados al método Elisa, han logrado resultados esperanzadores en el serodiagnóstico de la tuberculosis.

De estos antígenos, preparados de un filtrado de cultivos de *Mycobacterium tuberculosis*, se espera mejorar el diagnóstico, la clasificación y también facilitar investigaciones epidemiológicas. El antígeno identificado con el número 5 aparece sólo en la *Mycobacterium tuberculosis* y la *Mycobacterium bovis*, entre catorce especies estudiadas. R.G. Benjamín y Thomas M. Daniel han usado este antígeno para el serodiagnóstico de la tuberculosis con el método Elisa. Un grupo de 75 enfermos con tuberculosis pulmonar activa, se comparó con seis grupos control (uno de individuos no seleccionados, uno de infectados PPD positivos, uno de PPD negativos, uno con sarcoidosis, uno con micobacteriosis no tuberculosa y el último con sujetos con hipergammaglobulinemia). El suero de los enfermos con tuberculosis activa tenía una concentración de anticuerpos significativamente más alta que el grupo de los sujetos infectados, PPD positivos, con buena especificidad (la titulación mínima de valor diagnóstico se estableció en 1/40). En los enfermos procedentes de áreas de baja prevalencia (Cleveland) tuvo una especificidad del 95,8 % para los tuberculosos activos. Para los enfermos procedentes de áreas de alta prevalencia (Bolivia) la especificidad por encima de 1/40 fue del 79,9 %. La infección por otras micobacterias no tuberculosas, activas, proporcionó un 52 % de títulos iguales o superiores a 1/40.

Los anticuerpos monoclonales han sido empleados para diferenciar el *Mycobacterium tuberculosis* del *M. bovis* (considerados como homogéneos serológicos) e incluso diferentes cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. Estos anticuerpos monoclonales también se emplean en el diagnóstico serológico de la tuberculosis. Obtenidos por inmunización de animales sensibles, con antígenos parcialmente purificados, proporcionan un nuevo campo para la identificación y el aislamiento de antígenos. Los resultados obtenidos hasta el momento (71 % de positividad en 41 enfermos con BK positivo) no mejoran los logrados con el antígeno 5.

No obstante, si los anticuerpos monoclonales, específicos del *Mycobacterium tuberculosis*, pu-

dieran usarse para aislar sus antígenos respectivos, entonces una batería de antígenos específicos purificados, puede proporcionar la base para un test clínico serológico muy fiable, por el método Elisa.

No se debe olvidar que aunque la prueba de tuberculina no puede distinguir entre la enfermedad activa y la infección, hay otras respuestas, además de la típica reacción de hipersensibilidad tipo IV, como es una reacción precoz entre las 4 y las 8 horas, que representa probablemente un fenómeno de Arthus y puede ser influido por anticuerpos circulantes y por el antígeno usado intradérmicamente. Kardjito y Grange observan que esta reacción precoz es positiva en 72 % de 107 enfermos de tuberculosis y sólo en 3,5 % de 143 de un grupo control. Hace 20 años ya Glenchur et al, observaron que con una de las fracciones obtenidas por fragmentación del bacilo de Koch, obtuvieron una reacción tipo Arthus en el 91 % de 106 enfermos de tuberculosis y en ninguno de los 61 controles. No obstante, no se repitió la experiencia, con el derivado proteico purificado (PPD). Los autores citados trabajan para obtener el antígeno adecuado que proporcione una prueba para el diagnóstico de la tuberculosis activa.

Otras investigaciones actuales son las que intentan desarrollar una vacuna que estimule en los linfocitos la producción de linfoquinas y las que estudian el mecanismo de acción del macrófago para aumentar su capacidad fagocitaria.

También se intenta aumentar la inmunidad celular de manera inespecífica. La administración de agentes inmunoterapéuticos que estimulen el sistema inmunitario, como puede ser el Levamisol, ha proporcionado en algún caso resultados que deben ser tenidos en cuenta y repetidos. En el reciente congreso de UICT en Buenos Aires, el profesor Mitchinson apuntó esta posibilidad y aconsejó estudios en este sentido.

Otro problema a resolver en el futuro, es el hallazgo de un test que indique que el momento en que el enfermo puede dejar la medicación. Se comprende su importancia al conocer que por lo menos el 75 % de los enfermos iniciales, están curados con las pautas actuales después de cuatro meses de tratamiento y que por lo tanto este mismo 75 % sigue un tratamiento inútil, caro y en algunos casos tóxico, durante tres-cuatro-cinco meses más.

La prueba de captación del galio no ha sido útil en nuestra experiencia.

El aislamiento del antígeno 5 y las posibilidades que presenta suponen una esperanza para resolver este problema.

El lavado broncoalveolar, en principio, muestra diferencias celulares entre los lóbulos enfermos y

los sanos del mismo paciente. Al curar, la proporción celular adopta el patrón del pulmón sano. Los resultados se publicarán cuando el número de casos sea suficiente.

## Conclusión

La tuberculosis es una enfermedad destinada a extinguirse. Tenemos un conocimiento exacto de los mecanismos que conducen a ella y disponemos de drogas para su curación. Del interés de los gobiernos y de la sociedad, y de los recursos empleados, dependerá el que el plazo sea más o menos largo.

Investigaciones ya comenzadas en el campo de la inmunidad, permitirán un diagnóstico serológico capaz de diferenciar la infección de la enfermedad. Los tratamientos serán individualizados, siendo el test de curación el que indicará la duración de los mismos.

Pero el optimismo no debe ser exagerado, la tuberculosis se acantona en determinados países que por causas muy diversas no evolucionan al ritmo que el progreso actual impone, o en grupos rebeldes, en el seno de sociedades avanzadas, que intuyen acaso que el futuro será de los ambiciosos y han abandonado la lucha competitiva.

Para todos estos no bastarán las medidas anteriores. Será necesario modificar la convivencia humana a un nivel que para algunos podrá parecer una utopía.

## AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la Srta. Emma Bosch su colaboración en la confección del texto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Epidemiología de la tuberculosis en Barcelona. Instituto Municipal de la Salud de Barcelona, 1982.
2. Manual de Prevenció i Control de la Tuberculosis. Generalitat de Catalunya, 1981.
3. Informe de un grupo mixto de estudio UICT/OMS. Serie de Informes Técnicos 671, Ginebra, 1982.
4. Boletín de la UICT, vol 57, sep-dic, 1982.
5. Report of the Committee on Treatment, IUAT, Buenos Aires, 15-18, December 1982.
6. Fox W: A dónde va la quimioterapia de corta duración. Boletín de la UICT, 1981; 56: 147-170.
7. Immunological research in tuberculosis: memorandum from a Who meeting. Bulletin of WHO 1982; 60.
8. Immunological tests for tuberculosis. Lancet 1983; 8332.
9. Benjamin RG, Daniel TM: Serodiagnosis of tuberculosis using the enzyme-linked immunoabsorbent assay (Elisa) of antibody to *Mycobacterium tuberculosis* Antigen 5. Am Rev Respir Dis-1982; 126: 1013-1016.