

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 24, Suplemento No. 1 - Bogotá, D.C., Colombia - Junio, 2004

Editorial

La tuberculosis: un reto que debemos enfrentar

Hace un cuarto de siglo, la tuberculosis estaba en vía de extinción. Las estadísticas de los países desarrollados mostraban que en ellos la enfermedad estaba cercana a la erradicación mientras que las de los países en desarrollo señalaban con optimismo cierta tendencia a la disminución de su incidencia. La disponibilidad de un método diagnóstico simple y de bajo costo, la aplicación masiva de la vacuna BCG, la implementación de los tratamientos supervisados acortados, los programas de detección temprana de sintomáticos respiratorios y la continuidad de los programas de control hacían prever que la tuberculosis sería pronto una enfermedad del pasado, con focos remanentes en las comunidades más pobres de los países pobres. Este panorama se reflejaba en el escaso interés de la comunidad científica y de los organismos nacionales y multinacionales financiadores de la investigación, en dedicar esfuerzos y recursos a una enfermedad en vías de erradicación. Sin embargo, en estos años algunos destacados micobacteriólogos se atrevieron a decir que si algún día fuéramos capaces de erradicar la tuberculosis, su estudio debería continuar por la información importante que aportaría a la misma tuberculosis y para otros problemas y modelos biológicos, clínicos y de salud pública.

Hoy, el panorama es radicalmente diferente y, en el mundo, la tuberculosis es aún la primera causa de mortalidad por un agente infeccioso y se constituye en uno de los grandes problemas para el avance de la salud pública mundial, tanto en países en desarrollo como en países desarrollados, al punto que la Organización Mundial de la Salud considera esta enfermedad como una emergencia global. La aparición de la epidemia por el virus de la inmunodeficiencia humana en 1981 y la epidemia de tuberculosis multirresistente en la ciudad de Nueva York (EE.UU.) a principios de la década pasada, han contribuido de manera fundamental a incrementar la visibilidad social de la tuberculosis como un verdadero problema de salud pública. Esta mayor visibilidad social ha significado, entre otras cosas, un incremento sustancial en los recursos asignados para la investigación y para la implementación de actividades de control por parte de los países más afectados por la tuberculosis y, también, por parte de las agencias de desarrollo internacional.

En esta última década hemos avanzado en el conocimiento del microorganismo, de su interacción con el hospedero y del comportamiento de la enfermedad en pacientes con diferentes factores de riesgo y en comunidades con niveles variables de exposición y diversos hábitos de vida. Hemos comprendido que *Mycobacterium tuberculosis* es un microorganismo complejo, lo cual se refleja en las estructuras bioquímicas de su pared y su envoltura y que, por lo tanto, requiere que un gran número de los genes del bacilo codifiquen las enzimas necesarias para la síntesis de los compuestos que las conforman. De ahí, el interés en el desarrollo de nuevas drogas que interfieran con la función de algunas de estas enzimas. Hemos encontrado que la expresión de muchos de los genes de *M. tuberculosis* está condicionada por diversos factores en el medio en el que se encuentre, por ejemplo, la tensión de oxígeno, la localización intracelular o la estructura del granuloma. Lo anterior ha permitido acercarnos a la comprensión del fenómeno de la latencia. Hemos identificado regiones variables en el genoma de *M. tuberculosis* que han permitido diseñar sofisticadas herramientas de epidemiología molecular. Hemos comprendido muchos aspectos de la respuesta inmune antimicobacteriana, conocimiento que, a su vez, ha permitido identificar mecanismos de respuesta innata y adquirida antes desconocidos. Hemos comprendido las bases moleculares de la limitada eficacia de la vacuna

BCG, al identificar en las cepas de *Mycobacterium bovis* BCG, utilizadas para vacunación, las regiones del genoma micobacteriano que han sufrido deleciones, y hemos identificado en las cepas de *M. bovis* BCG utilizadas para vacunación, las mutaciones responsables de la resistencia a los antimicobacterianos.

La gran variedad de manuscritos publicados en este número de *Biomédica* refleja muy bien la naturaleza de la investigación actual encaminada a generar conocimiento que permita superar los obstáculos que aún se presentan para el control de la tuberculosis. Los manuscritos "Nuevas herramientas para la detección de la tuberculosis latente" y "Recent advances in molecular methods for early diagnosis of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis" muestran el progreso alcanzado en el desarrollo de nuevas técnicas para el diagnóstico de la infección y de la enfermedad. Sin duda, para el control de la tuberculosis es conveniente disponer de técnicas que tengan mayor sensibilidad, especificidad y menor costo; sin embargo, no es prudente despreciar la utilidad de técnicas convencionales como el cultivo. En el artículo "Cinco años de experiencia utilizando el agar de capa delgada para el diagnóstico rápido de tuberculosis" se demuestra la existencia de alternativas eficaces y de bajo costo que pueden contribuir a incrementar la detección de casos.

No sólo el diagnóstico sino también el tratamiento de la tuberculosis puede representar un desafío para el médico, como se demuestra en el artículo "Aparición paradójica de tuberculomas encefálicos durante el tratamiento de tuberculosis en pacientes inmunocompetentes" y aun para el especialista en salud ocupacional de acuerdo con el artículo "*In vitro* susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains isolated from seals to antituberculous drugs". Sin embargo, es probable que el mayor desafío actual que un médico encuentra al tratar la tuberculosis es la multirresistencia, cuyo tratamiento exitoso es mucho más complejo que el de la tuberculosis no resistente. En el artículo "Manejo de los casos en retratamiento de tuberculosis con sospecha de resistencia a fármacos" se hace una revisión actualizada de los criterios de manejo clínico de la tuberculosis multirresistente, la cual puede requerir una combinación de tratamientos, como se indica en el artículo "Cirugía en tuberculosis pulmonar multirresistente". La resistencia a drogas antituberculosas se ha identificado claramente como una amenaza para el control de la enfermedad, particularmente en aquellas áreas en donde la estrategia DOTS (*Directly Observed Therapy Strategy*) no se ha implementado adecuadamente o en donde los tratamientos se utilizan de manera irracional. En Cuba, tales tratamientos se han utilizado racionalmente durante varias décadas, lo cual se refleja en la ausencia de multirresistencia como se demuestra en el artículo "Vigilancia de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a las drogas antituberculosas en Cuba, 1995-1998". No parece ser este el caso en una región del Pacífico colombiano, según el artículo "Resistencia inicial a drogas antituberculosas en Buenaventura, Colombia" en donde su uso irracional condujo a una epidemia de multirresistencia.

Debe resaltarse como un avance de gran significancia, el consenso mundial sobre el uso de DOTS como la estrategia para el control de la tuberculosis (<http://www.who.int/gtb/dots/index.htm>). En varios países la estrategia DOTS ya ha demostrado que con recursos aun inferiores a los de Colombia, tiene gran impacto en la incidencia y en la mortalidad por tuberculosis. Sin embargo, este éxito está determinado, en gran medida, por la calidad y la organización de los servicios de salud de una región y por la voluntad política para implementarla y sostenerla a largo plazo. Si bien es cierto que a nivel global y regional se ha avanzado en el porcentaje de curación de enfermos en tratamiento, aún sigue siendo baja la detección de casos en relación con la meta propuesta por la Organización Mundial de la Salud que aspira a detectar el 70% de los casos y a curar el 85% de ellos. El artículo "Situación de la tuberculosis en Colombia, 2002" sugiere que, durante los últimos años, no habido mayor progreso - si es que ha habido alguno - en el control de la tuberculosis en nuestro país.

Otro de los más grandes y recientes avances en el estudio de la tuberculosis ha sido la introducción de técnicas de biología molecular, las cuales han permitido una mejor comprensión de la biología y

epidemiología molecular del agente ("Inactivación de genes en *Mycobacterium tuberculosis* y su potencial utilidad en la prevención y control de la tuberculosis" y "Distribución de patrones PRA en aislamientos clínicos del complejo *Mycobacterium avium* procedentes de España y Suramérica") y de la epidemiología e inmunogenética de la enfermedad según los artículos "Molecular epidemiology of tuberculosis" y "Polimorfismo del TNF- α en autoinmunidad y tuberculosis". Este abordaje ha permitido, incluso, explorar con bastante certeza su evolución histórica, como se atestigua en "Demostración de tuberculosis en una momia prehispánica colombiana por la ribotipificación del ADN de *Mycobacterium tuberculosis*", informe que comprueba que la tuberculosis afectaba a la población indígena precolombina.

Aunque los manuscritos publicados en este número sólo reflejan los trabajos sometidos y no corresponden necesariamente a una evaluación rigurosa del estado de las actividades de control de la tuberculosis en Colombia, ellos sí revelan el estado precario en el que se encuentra lo que fuera un exitoso programa en los años 70 y en parte de los 80. En algunos sitios, la precaria situación no permite disponer de la información estadística básica necesaria para conocer el estado de las actividades de control y, mucho menos, su relación con la epidemia de VIH, como lo demuestra el artículo "Panorama de la coinfección tuberculosis/VIH en Bogotá, 2001". Los hallazgos del artículo "Prevalencia de sintomáticos respiratorios, de infección y enfermedad tuberculosa y factores asociados: estudio basado en población, Mitú, Vaupés, 2001" hacen suponer, por ejemplo, que los servicios de salud carecen de datos confiables sobre los cuales puedan planear las actividades de detección de casos, y, en otros lugares, la atención intrahospitalaria de los enfermos es inadecuada como se describe en el artículo "Tuberculosis en el Hospital Universitario San José de Popayán entre 1998 y 2000".

"Memorias de un sanatorio antituberculoso" y "La presencia asfixiante del cuerpo" nos ayudan a identificar los cambios fundamentales que han ocurrido en la comprensión de la tuberculosis y en las estrategias de salud pública disponibles para el control de la epidemia durante las últimas décadas.

La reforma al sector salud promovida desde el Banco Mundial ha planteado desafíos nunca antes conocidos para la operación de programas tradicionalmente verticales de salud pública como el de tuberculosis. El establecimiento de relaciones causales entre dos intervenciones complejas como son la reforma al sector salud y la estrategia DOTS para el control de tuberculosis es muy difícil. Sin embargo, un riguroso estudio de caso y el análisis de las tendencias en mortalidad y morbilidad proporcionan alguna evidencia sobre la dirección y la fuerza de la relación entre estas dos variables. Dos de los manuscritos publicados en este número, "Efectos de la reforma en salud en las acciones de control de tuberculosis en el Valle del Cauca, Colombia" y "Tendencia de la mortalidad y los egresos hospitalarios por tuberculosis, antes y durante la implementación de la reforma del sector salud, Colombia, 1985-1999", dan solidez a los argumentos esgrimidos por algunos para explicar los efectos negativos de la reforma del sector salud en Colombia en lo que a intervenciones de salud pública se refiere. Es urgente que los responsables de las actividades de control de tuberculosis identifiquen las medidas necesarias para adaptarse a la reforma sin que la estrategia DOTS pierda su efectividad, y que los responsables de implementar la reforma reconozcan y faciliten la operación de algunas de las características, únicas y esenciales para su éxito, de los tradicionales programas de control de tuberculosis como, por ejemplo, la adquisición centralizada de medicamentos e insumos.

Los retos en investigación sobre tuberculosis continúan. Es necesario desarrollar nuevas drogas que complementen o reemplacen a los antimicobacterianos clásicos; las nuevas vacunas apenas están en las primeras fases de ensayos clínicos ("Perspectivas para nuevas vacunas antituberculosas en la era posgenómica"), los métodos de diagnóstico más sensibles, específicos y rápidos que los clásicos métodos de baciloscopia y cultivo todavía no alcanzan una aceptación suficiente para ser utilizados regularmente en los programas de control en regiones con incidencias media o alta; los métodos para la detección de la tuberculosis latente apenas empiezan a evaluarse en gran escala y su valor predictivo para el desarrollo de una infección activa aún no se ha determinado.

Sin embargo, la disponibilidad actual de DOTS (<http://www.who.int/gtb/dots/index.htm>) y su implementación exitosa en un número creciente de países, la creación de la alianza *Alto a la tuberculosis* (<http://www.stoptb.org/>), como catalizadora de la voluntad política para el control de tuberculosis, y la creación del Fondo Global para la lucha contra la tuberculosis, la malaria y el sida (<http://www.theglobalfund.org/>), colocan a la humanidad, como nunca antes, en situación propicia para avanzar decididamente hacia el control de la tuberculosis. Pero son los grupos organizados de la comunidad, las sociedades científicas, los actores públicos y privados del sistema de salud y, ante todo, los gobiernos locales y el nacional los que tienen que asumir, cuanto antes, el liderazgo necesario para hacer buen uso de estas oportunidades.

Esperamos que el presente número de *Biomédica* constituya un aporte importante en la difusión de los avances en el conocimiento de la tuberculosis y de los retos que representa su control.

Luis Fernando García

Profesor titular, Centro de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; jefe, Laboratorio Central de Investigaciones, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Ernesto Jaramillo

Oficial Médico, Organización Mundial de la Salud

Editores invitados

"«No me imaginé que esta vaina fuera tan grave como para pensar en los santos óleos», le dijo. «Yo, que no tengo la felicidad de creer en la vida del otro mundo».

«No se trata de eso», dijo Révérend. «Lo que está demostrado es que el arreglo de los asuntos de la conciencia le infunde al enfermo un estado de ánimo que facilita mucho la tarea del médico».

El general no le prestó atención a la maestría de la respuesta, porque lo estremeció la revelación deslumbrante de que la loca carrera entre sus males y sus sueños llegaba en aquel instante a la meta final. El resto eran las tinieblas.

«Carajos», suspiró. «¡Cómo voy a salir de este laberinto!»

Examinó el aposento con la clarividencia de sus vísperas, y por primera vez vio la verdad: la última cama prestada, el tocador de lástima cuyo turbio espejo de paciencia no lo volvería a repetir, el aguamanil de porcelana descarchada con el agua y la toalla y el jabón para otras manos, la prisa sin corazón del reloj octogonal desbocado hacia la cita ineluctable del 17 de diciembre a la una y siete minutos de su tarde final. Entonces cruzó los brazos contra el pecho y empezó a oír las voces radiantes de los esclavos cantando la salve de las seis en los trapiches, y vio por la ventana el diamante de Venus en el cielo que se iba para siempre, las nieves eternas, la enredadera nueva cuyas campánulas amarillas no vería florecer el sábado siguiente en la casa cerrada por el duelo, los últimos fulgores de la vida que nunca más, por los siglos de los siglos, volvería a repetirse."

Gabriel García Márquez
El general en su laberinto, 1989

