

La erradicación de la Tuberculosis: ¿Mito o realidad?

José A. Caminero Luna

Servicio de Neumología

Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de G.C.

Correspondencia:

Dr. José A. Caminero Luna

Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín

Barranco de la Ballena, s/n. 35010 Las Palmas de G.C.

E-mail: jcamlun@gobiernodecanarias.org

Resumen

La posibilidad de erradicar la TB, probablemente la enfermedad que más daño ha causado a la especie humana, ha sido un sueño legítimo del hombre a lo largo de toda su historia. Este artículo trata de analizar la complejidad de la batalla entre *Mycobacterium tuberculosis* y la especie humana, intentado realizar un repaso de todos los conocimientos que se tienen sobre esta enfermedad y de lo más importante de lo que puede acontecer en el futuro.

De todo lo expuesto en este artículo se puede concluir que, a pesar de que la especie humana tiene suficientes conocimientos para vencer la batalla a *M. tuberculosis*, importantes condicionantes, sobre todo sociales (pobreza, inmigración, VIH, multi droga resistencias (MDR)), están favoreciendo la guerra lado del bacilo. Y que, incluso aplicando adecuadamente todos los buenos conocimientos adquiridos para el control de la TB (detección y curación de casos, quimioprofilaxis, vacunación BCG, etc), se tardaría aún varios siglos en poder conseguir la erradicación de la TB. Sólo la posibilidad de descubrir una vacuna 100% eficaz, o el descubrimiento de nuevas asociaciones antimicrobianas que pudiesen curar la TB en un plazo no superior a 15 días, podría acelerar este ritmo hacia la erradicación. Pero, lamentablemente, no existen fundamentos que permitan soñar con que cualquiera de estas dos posibilidades pueda cumplirse en los próximos 10-20 años.

Por lo tanto, el sueño de erradicar la TB es un sueño muy antiguo, pero, lamentablemente, aun muy lejano de poder conseguirse.

Palabras clave: Tuberculosis. Erradicación. Sistema inmune. Vacuna. MDR-TB.

Summary

The possibility to eradicate the TB, probably the illness that more damage has caused to the human species, it has been the man's legitimate dream along all its history. This article wants to analyze the complexity of the battle between *Mycobacterium tuberculosis* and the human species, trying to carry out a review of all the knowledge regarding this disease and of the most important things of what can happen in the future.

Of all the topics exposed in this article we can conclude that, although the human species has enough knowledge to win the battle to *M. tuberculosis*, important conditions, mainly social (poverty, immigration, HIV, MDR), are favouring the war side of the bacillus. And that, even applying adequately all the good acquired knowledge for the control of the TB (detection and cure of cases, chemoprophylaxis, vaccination BCG, etc), it would take a long time, even several centuries, in being able to get the eradication of the TB. Only the possibility to discover a vaccine 100 effective%, or the discovery of new antimicrobial associations that can cure the TB in a term non superior to 15 days, could accelerate this rhythm toward the eradication. But, unfortunately, basis that allow to dream don't exist with which anyone of these two possibilities can be turned in next 10-20 years.

Therefore, the dream of eradicating the TB is a very old dream, but, unfortunately, even very remote to be achieved.

Key words: Tuberculosis. Eradication. Immune system. vaccine. MDR-TB.

Introducción

La Tuberculosis (TB) ha sido, muy probablemente, la enfermedad que más daño ha causado a la especie humana a lo largo de toda su historia, daño contabilizado en número de enfermos y en número de muertes. Por ello, la posibilidad de erradicarla ha sido un sueño legítimo perseguido por el hombre desde muchísimos años. Un sueño, por lo tanto, muy antiguo, pero que todavía está muy lejos de poder conseguirse.

Robert Koch, la persona que dio uno de los grandes adelantos en la lucha contra la TB al descubrir su agente causal¹, llegó a decir en 1882: "Si el número de víctimas que cobra una enfermedad fuera la media de su importancia, entonces todas las enfermedades, incluyendo las más temidas tales como la Peste Bubónica y el Cólera Asiático, deberían colocarse muy por debajo de la Tuberculosis". Y es que *Mycobacterium tuberculosis*, el microorganismo

causal de esta vieja y dañina enfermedad, es, muy probablemente, el agente infeccioso que mayor número de muertes ha causado a la especie humana a lo largo de su historia. Y, quizás lo más triste, es que aún en la actualidad sigue siendo el mayor asesino considerado como patógeno único². Este fatídico primer puesto del ranking de mortalidad se lo disputa con el SIDA y con la malaria.

La TB le ha producido enfermedad y muerte a la especie humana en todas las partes del mundo y en todas las culturas. Son innumerables las personas conocidas que han fallecido de TB a lo largo de la historia. Es la enfermedad de la que más se ha escrito a lo largo de toda la historia de la medicina, desde los libros más clásicos hasta la actualidad. Es destacable como Hipócrates, el autor del famoso Corpus Hipocraticum, escribió lo siguiente en el año 460 antes de Cristo: "La Tisis es la enfermedad más extendida y fatal de todos los tiempos". Tisis es el nombre con el que se le ha conocido a la TB a lo largo de

miles de años, y proviene del griego, donde significaba "consunción". Sin embargo, que hace casi 2500 años Hipócrates pronunciase estas palabras es relativamente preocupante, porque en aquella época el desconocimiento de esta enfermedad era casi absoluto, pues hasta incluso se pensaba que era una enfermedad hereditaria. Lo auténticamente preocupante es observar que, casi 2.500 años después, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1994, al declarar a la TB como una Emergencia Mundial³, decía una frase muy parecida a la que dijo Hipócrates, al pronunciar que: "En la actualidad viven más personas con TB en el mundo de los que hayan existido jamás a lo largo de la historia de la humanidad". Y, realmente lo preocupante y triste es aceptar esta frase en 1994, cuando hacía más de 30 años que la TB se podía curar en la práctica totalidad de los casos, y cuando hacía más de 20 años que se conocían todos los principios para poder controlarla en la comunidad².

Por lo tanto, la gran pregunta sería ¿Qué nos impide erradicar una enfermedad de la que lo conocemos casi todo?. Y aquí viene el gran problema, porque si queremos adentrarnos en las razones de su difícil erradicación a pesar de los extensos conocimientos adquiridos, debemos razonar que esta es una batalla milenaria entre dos especies, *M. tuberculosis* por un lado, y el hombre por otro. Y una batalla milenaria de dos contendientes ha dado tiempo a que cada uno de ellos haya desarrollado mecanismos de adaptación para enfrentarse a las principales armas del contrario. Se transforma de esta manera en un símil de las guerras de trincheras de las batallas que se perpetúan en el tiempo. Y, si deseamos conocer y profundizar en los fundamentos de esta batalla, deberíamos analizar en detenimiento los factores condicionantes de la misma. Estos factores condicionantes de la batalla entre *M. tuberculosis* y la especie humana son tres (Figura 1), lógicos todos ellos:

- Por un lado, conocer en profundidad el agente agresor, *M. tuberculosis*.
- Por otro, razonar y profundizar como se defiende el otro contendiente, la especie humana, analizando sus mecanismos de defensa.
- Por último, realizar un pormenorizado análisis de cómo se encuentra en la actualidad esta batalla y las posibilidades que existen de intervenir sobre ella para conseguir el anhelado sueño de poder erradicar esta vieja enfermedad.

Conociendo al Agente Agresor, *M. tuberculosis*

Origen de *M. tuberculosis*

Uno de los temas que siempre despiertan una curiosidad especial es el de poder conocer de donde procede una enfermedad infecciosa determinada. En

el caso de la TB ha existido una tendencia a considerarla tan antigua como la propia humanidad, en base a su presencia en todas las poblaciones humanas estudiadas. Sin embargo, estudios recientes que han tratado de estudiar la antigüedad de determinadas enfermedades infecciosas en base a su capacidad de mutación, han estimado que la TB lleva con la especie humana desde hace entre 15.300 y 20.400 años⁴. O sea, que habría aparecido en la evolución del hombre de Cro-Magnon (40.000 años) a la aparición de las primeras ciudades (8.000 años) creadas por la especie humana.

En cuanto al estudio de su procedencia, ha existido una tendencia a aceptar que se trataba de una zoonosis. Lo que sí hay se conoce son trabajos que demuestran que ya existían otras micobacterias, diferentes de *M. tuberculosis*, en el ambiente hace millones de años⁵. Serían las denominadas micobacterias ambientales o también conocidas como atípicas o no tuberculosas. Se acepta que estas micobacterias, al ser sometidas a una presión ambiental extrema (glaciaciones, etc) pudieron cambiar su hábitat pasando a parasitar animales de sangre caliente, lo que habría dado origen al que durante mucho tiempo se ha considerado el ancestro de *M. tuberculosis*, *M. bovis*. Al final, también por presiones medio-ambientales, *M. bovis* habría acabado dando un salto de especies y parasitado al hombre, dando lugar a *M. tuberculosis*⁵. Sin embargo, los recientes trabajos de Brosch et al, publicados en 2002⁶, y que analizaron las secuencias genéticas que habrían ido perdiendo las diferentes especies incluidas en el Complejo *M. tuberculosis*, parecen hacer comprender que *M. tuberculosis* puede tener un origen anterior a *M. bovis*, hecho que descartaría la teoría de la zoonosis como origen de la TB. En cualquier caso, no queda duda de que *M. tuberculosis* tiene su origen de sus parientes ancestrales, las micobacterias atípicas.

Características Intrínsecas de *M. tuberculosis*. Conociendo sus armas

La TB se denomina a aquella enfermedad producida por cualquiera de cada una de las 5 especies que integran el Complejo *Mycobacterium tuberculosis*, y que son:

- *M. tuberculosis* propiamente dicho y que produce más del 99% de los casos de enfermedad en el mundo.
- *M. bovis*, la micobacteria que causa enfermedad fundamentalmente en animales, y que puede tener una importancia relativa en aquellos lugares donde se consume leche cruda, sin pasteurizar ni hervir.
- *M. africanum*, muy similar a *M. tuberculosis*, y causante de algún caso de enfermedad en el África Occidental.
- *M. microti*, micobacteria que causa enfermedad fundamentalmente en roedores y causante de algún caso aislado de TB en el hombre.
- El recientemente incluido en el complejo, *M. caneti*.

Estas 5 micobacterias pertenecen al Género *Mycobacteriaceae*, al cual también pertenecen otras casi 100 especies, todas ellas menos virulentas (pero con capacidad de producir enfermedad, sobre todo en inmunodeficientes) y muy resistentes a los fármacos anti-TB, denominadas en su conjunto por múltiples nombres como *M. ambientales*, *M. atípicas* o *M. no tuberculosas*. La enfermedad producida por estas otras micobacterias no incluidas en el Complejo *M. tuberculosis* se denomina *Micobacteriosis*².

M. tuberculosis tiene múltiples características intrínsecas que lo diferencian del resto de las bacterias (Figura 2), y que siempre le han ayudado a defenderse de la especie humana. De entre ellas, sería necesario destacar las siguientes²:

- Su pared celular muy rica en lípidos, de entre los que destacan los ácidos micólicos, que le otorgan las características de su tinción (ácido-alcohol resistentes, con forma de bacilo, o bastón curvado) y también le proporcionan una importante resistencia a las agresiones externas, incluida su resistencia natural a la gran mayoría de los antimicrobianos.
- Es muy resistente al frío, la congelación y la desecación, en cuyas condiciones no suele morir.
- Sin embargo, es muy sensible al calor, la luz solar y la radiación ultravioleta, circunstancias que matan rápidamente al bacilo. Por lo tanto, la mejor

Figura 1. La batalla del hombre contra la Legendaria TBC. Factores condicionantes



manera de que *M. tuberculosis* muera y pierda su capacidad de transmisión es exponerlo a la luz solar, por lo que el lugar donde viva un paciente con TB debería estar muy ventilado y soleado.

- Es un aerobio estricto. El crecimiento de *M. tuberculosis* está subordinado a la presencia de oxígeno y al valor del pH circundante. Incluso, parece existir una interdependencia entre la disposición anatómica de la enfermedad y la tensión de oxígeno disponible en la zona. El ejemplo clásico es el de la TB de los lóbulos pulmonares superiores, donde el flujo sanguíneo bajo y la menor ventilación producirían un incremento de la tensión alveolar de oxígeno, que podría explicar la tendencia de la enfermedad a progresar en estas zonas a partir de las siembras post-primarias. En cualquier caso, las condiciones ideales de multiplicación del bacilo las encuentra a un pH de 7,40 y con una presión de oxígeno entre 100 y 140 mm de Hg. Sin embargo, incluso bajo estas condiciones, su multiplicación es muy lenta, oscilando entre las 14 y 24 horas.
- Comportamiento Polivalente según el medio, pudiendo estar en fases de auténtica actividad y multiplicación en aquellos lugares donde la tensión de oxígeno es elevada, como ocurre en las cavernas, o pasando incluso a situaciones latentes cuando las condiciones le son muy desfavorables. Así, cuando *M. tuberculosis* no encuentra a su alrededor una situación favorable (baja tensión de oxígeno y pH bajo), éste entra en un estado latente o durmiente, pudiendo demorar su multiplicación desde varios días hasta muchos años. Este estado de latencia es también uno de los condicionantes de la perpetuación de la endemia, pues va a condicionar el reservorio más importante de la enfermedad, el de los sanos infectados, contra los que es muy difícil luchar para conseguir el control de la TB. Así, se estima que en el mundo existen en la actualidad alrededor de 2.100 millones de personas sanas infectadas, que constituye una tercera parte de la población mundial y que garantizan la endemia al menos aún por varias décadas.
- Muy lenta capacidad de división. Otra de sus grandes características es su tremendamente lenta capacidad de división (sesenta veces inferior a la de un estafilococo), que es el origen de una clínica muy poco específica y de muy lenta instauración, lo que conlleva consultas y diagnósticos muy tardíos, cuando ya el enfermo lleva contagiando semanas o meses.

Al final, en este apartado habría que concluir que las características intrínsecas de *M. tuberculosis* lo hacen un microorganismo contra el que es muy difícil luchar.

Adaptabilidad de *M. tuberculosis* a la Especie Humana

De convivir tantos miles de años, *M. tuberculosis* ha acabado desarrollando importantes mecanismos de adaptación a la especie humana. Estos mecanismos de adaptación podrían diferenciarse en endógenos (adaptabilidad biológica) y en exógenos (adaptabilidad geográfica). Ambos mecanismos han acabado seleccionando cepas de *M. tuberculosis* altamente virulentas, que poco a poco se están haciendo prevalentes en extensas zonas del mundo.

Adaptabilidad Biológica

Claros ejemplos de adaptabilidad biológica son todas las características intrínsecas expuestas en el apartado anterior. Pero, además, existen otras muchas más, casi innumerables para exponerlas en este artículo y que se pueden apreciar cuando se revisa en profundidad la patogenia de la TB². Como ejemplos más relevantes se podrían citar los complejos mecanismos que ha desarrollado *M. tuberculosis* para defenderse de la potente acción bactericida de los macrófagos (inhibición fusión fagosoma-liposoma, elevación del pH liposomal, inhibición de la generación de superóxidos, destrucción H₂O₂, etc), o los mecanismos de selección de los bacilos con resistencia a fármacos. Al final, defectos genómicos de algunos bacilos han acabado dándole ventaja al mostrarse resistentes a los fármacos cuya diana de ataque estaba en estos defectos.

Adaptabilidad Geográfica

A lo largo de toda su historia *M. tuberculosis* se ha caracterizado por afectar a las poblaciones más vulnerables. Un buen ejemplo de esta adaptabilidad

Figura 2. *Mycobacterium tuberculosis*. Características Intrínsecas



Figura 3. Emigración de Europeos y tuberculosis. Siglos XVIII y XIX (Davies. *J Roy Coll Physicians of London*, 1995).



geográfica es lo que siempre ha ocurrido con la TB y los fenómenos migratorios. En los Siglos XVIII y XIX la TB ya era epidémica en Europa, pero no en África, Asia y América, donde estaba localizada tan sólo en comunidades aisladas. Los fenómenos migratorios masivos de entonces de los europeos, en sus afanes de conquista, llevaron la TB y las mejores condiciones de transmisión (hacinamiento, explotación, debilitamiento de las poblaciones indígenas) a aquellas zonas (Figura 3), haciendo que entonces comenzase allí la onda epidémica que aún hoy están sufriendo⁷. Pues bien, sólo 2-3 siglos después, los fenómenos migratorios de las últimas 2-3 décadas está devolviendo a la vieja Europa la TB que entonces exportaron⁷ (Figura 4). Las condiciones de extrema pobreza de la gran mayoría del planeta está condicionando un movimiento migratorio masivo desde los países más pobres a los más ricos, llevando con ellos toda su carga de pobreza y enfermedad. En cualquier caso, parece que la historia acaba haciendo justicia una vez más, y así los países pobres le están devolviendo a los países ricos toda la TB que ellos les llevaron hace 2-3 siglos⁸.

Cepas Altamente Virulentas

Es conocido desde hace años que no todas las cepas de *M. tuberculosis* tienen la misma virulencia. Sin embargo, con la posibilidad de incorporar la biología molecular al estudio de *M. tuberculosis* se han ido identificando no sólo las secuencias genómicas más relevantes en la capacidad de producir enfermedad del bacilo, sino también las cepas más virulentas que existen en el mundo y su dinámica de transmisión (Figura 5). De entre estas cepas más virulentas es necesario destacar la variedad Beijing, denominada así porque el 80-90% de los casos de TB encontrados en esta ciudad estaban producidos por esta misma cepa. Pues bien, a medida que se han ido realizando estudios moleculares en las diferentes partes del mundo se ha ido demostrando que esta cepa, o bien ya era prevalente, o bien está aumentando claramente, o incluso está entrando en zonas previamente vírgenes de esta cepa y se está haciendo claramente prevalente^{9,10} (Figura 6). Estudios como los realizados en Gran Canaria^{10,11} ha demostrado esta última posibilidad, evidenciando que estas cepas altamente virulentas tienen una tendencia a hacerse las más prevalentes en todas las zonas del mundo, como otro claro ejemplo de adaptabilidad biológica y geográfica a la especie humana. Y no hay que olvidar que

estas cepas altamente virulentas matan más rápidamente al cobaya, tienen una mayor capacidad de producir enfermedad en los infectados y de producir recaídas en los enfermos ya curados, además de una mayor probabilidad de seleccionar los mutantes resistentes ante fallos en el tratamiento.

Mecanismos de defensa de la especie humana

Los mecanismos por los cuales se defiende la especie humana de la agresión de *M. tuberculosis* podrían diferenciarse en 2 grandes grupos, los mecanismos endógenos, que sería analizar nuestro sistema inmune y como se ha ido adaptando a la agresión del bacilo; y los mecanismos de defensa exógenos desarrollados por la inteligencia del hombre para luchar contra el bacilo, entre los que habría que destacar los tratamientos y otras medidas de control.

Mecanismos de Defensa Endógenos. Sistema Inmune

Como es bien sabido, el mecanismo de transmisión más importante y el que causa la casi totalidad de los contagios en TB es la vía aerógena. El hombre enfermo, al hablar, cantar, reír, estornudar y, sobre todo, al toser, elimina una serie de pequeñas microgotas, en forma de aerosoles, cargadas de micobacterias que, potencialmente, pueden ser inhaladas por un sujeto próximo. Las microgotas más grandes ($> 10 \mu\text{m}$), aunque son las que llevan mayor número de micobacterias, debido a su gran peso sedimentan o impactan en la vía aérea superior y, por lo tanto, no son infecciosas. Otro grupo de microgotas aerosolizadas, con un tamaño de $5-10 \mu\text{m}$, alcanzan las vías aéreas más proximales, sin que aquí encuentre el bacilo las condiciones idóneas para su multiplicación, acabando siendo expulsadas por el sistema ciliar². Por lo tanto, la primera barrera defensiva la constituye la vía aérea superior que trabaja más bien como una barrera física muy importante que va a impedir que las microgotas más cargadas de bacilos lleguen al alveolo.

Sin embargo, las microgotas de $1-5 \mu\text{m}$ (formadas por condensación de las anteriores al perder parte de su contenido en agua), que contienen aproximadamente entre 1 y 5 bacilos/microgota, son las realmente infecciosas, al poder llegar y depositarse en la región alveolar. Se considera que debe llegar a un mínimo de 10 a 200 microgotas para que tenga lugar la infección. La zona de llegada preferente es, lógicamente, la zona mejor ventilada del pulmón, o sea, la región subpleural del lóbulo inferior. Es en esta parte distal del pulmón donde *M. tuberculosis* encuentra las condiciones ideales para multiplicarse (elevada tensión de oxígeno)².

Figura 4. Imigración de la TBC a Europa y Norte América. 1950-Actual (Davies. J Roy Coll Physicians of London, 1995).



Figura 5. El árbol genealógico de la TB

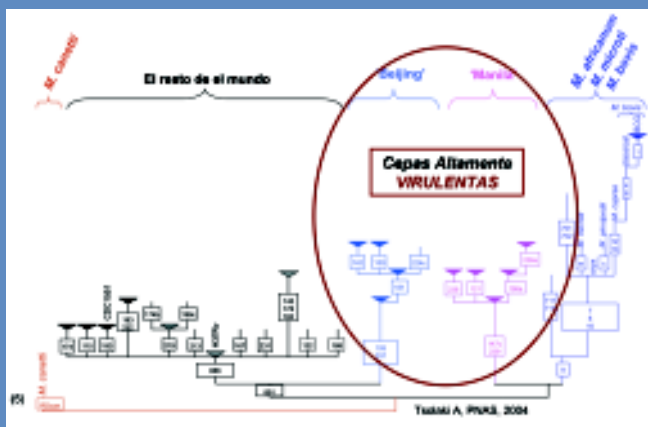


Figura 6. Distribución Cepa Beijing en el mundo



Cuando *M. tuberculosis* llega al alveolo, allí se encuentra con el macrófago alveolar, esa especie de soldado de infantería, no cualificado, encargado de responder a todas las agresiones que llegan a la parte distal del pulmón. Estas agresiones pueden ir desde bacterias a partículas de carbón, sílice, etc. Pues bien, en múltiples ocasiones este macrófago alveolar inespecífico es tan potente que va a acabar venciendo a todos los bacilos llegados en la inhalación sucesiva de microgotas. No va a tener que recurrir a otras células de nuestra defensa más específica para la lucha contra *M. tuberculosis* y, por lo tanto, no quedará memoria de esta agresión. Se trataría de los sujetos que se exponen pero no se infectan, población que, en la práctica es indistinguible de la no expuesta. Esta situación explicaría la de los convivientes de casos con TB que no se infectan. Son portadores de unos macrófagos alveolares inespecíficos muy activos, que van a vencer la batalla en el primer asalto, formando un grupo muy numeroso de personas resistentes naturales a infectarse por *M. tuberculosis*. Y esta resistencia natural se va seleccionando a lo largo de los años de endemia de las diferentes poblaciones, por un proceso selectivo y permanente de los más fuertes. Así, las poblaciones europeas, cuya última onda epidémica de TB comenzó hace 3-4 siglos, tienen un porcentaje muy superior de resistentes naturales que las poblaciones americanas, cuya onda epidémica comenzó sólo hace 2 siglos, o que algunas poblaciones indígenas, con una endemia de menos de su siglo².

Pero, cuando en la primera batalla entre *M. tuberculosis* y el macrófago alveolar vence el primero y es capaz de liberarse para seguir su multiplicación, el macrófago alveolar lanza una señal de alarma y llama a la batalla a elementos más específicos y entrenados para esta lucha. Haciendo un símil con lo que sería un ejército de defensa, cuando la infantería no puede resolver el ataque inicial, se emiten señales para que otras armas más cualificadas, la artillería y la caballería, acudan al terreno e intenten ganar la batalla. En el caso de nuestro organismo respondiendo al ataque de *M. tuberculosis*, la artillería y la caballería se podrían equiparar a los Linfocitos T (sub-población CD4) y a los Macrófagos activados. Pero cuando estas armas específicas acuden al campo de batalla es porque esta ha sido tan importante que siempre quedará una memoria de la misma. Se habrá producido la infección y el sujeto infectado siempre guardará una memoria de este ataque, expresado en su reacción a la prueba de la tuberculina. En este nuevo momento de la batalla pueden darse dos situaciones, que ganen nuestras defensas, produciéndose una infección asintomática y dejando un sujeto más para integrar el enorme reservorio de sanos infectados que existen en el mundo, o bien, que gane *M. tuberculosis* y se produzca la enfermedad tuberculosa, en lo que se denominaría TB primaria².

Sin embargo, cuando ganan nuestras defensas y se produce el estado de infección asintomática no es a expensas de la muerte total de todos los bacilos, sino a que la gran mayoría de estos, al verse en inferioridad, entran en un estado de latencia en el que pueden permanecer el resto de la vida del sujeto infectado. Y se mantendrán así, latentes, esperando que el sujeto al que infectan pueda debilitarse con el paso de los años y ellos poder volver a atacar e intentar ganar la batalla meses o años después, en lo que se denominaría TB post-primaria o de reactivación².

Se estima que en las poblaciones blancas, con varios siglos de endemia, de cada 100 personas expuestas a *M. tuberculosis* por contactos conocidos, sólo 50 se van a infectar (60-80 en poblaciones negras o indígenas, dependiendo de la zona y de la evolución de la endemia). De los que se infectan, sólo en el 5% ganará la batalla *M. tuberculosis* en el primer ataque (TB primaria), y del 95% restante en que ganan la batalla nuestras defensas, en un 5% el bacilo ganará la batalla varios meses o años después (TB de reactivación). Por lo tanto, es claro que los mecanismos defensivos de la especie humana son tremendamente eficaces, pues en total ganan la batalla a *M. tuberculosis* en más del 95% de las ocasiones, bien con la respuesta de los macrófagos alveolares inespecíficos, o bien después por la acción de los macrófagos activados y linfocitos T².

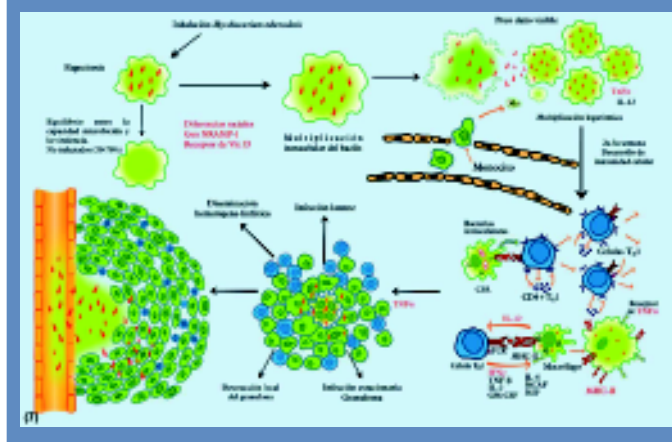
Sin embargo, el esquema patogénico clásico expuesto anteriormente no deja clara la posición que juegan las posibles re-infecciones posteriores por otros bacilos. Durante décadas se asumió que la TB que se producía años

después de la infección inicial era debida a los bacilos iniciales, en lo denominado como TB de reactivación. Asumía que un individuo infectado estaba protegido frente a posibles exposiciones posteriores de *M. tuberculosis* por las defensas que le habían aportado la primera exposición. Sin embargo, con las técnicas de biología molecular ayudando a identificar las diferentes cepas de *M. tuberculosis* produciendo enfermedad, se ha podido demostrar como muchas de las posibles reactivaciones endógenas o recaídas de la enfermedad curada se trataban en realidad de re-infecciones exógenas^{12,13}. Es destacable el trabajo realizado en Gran Canaria¹³, analizando los pacientes que habían padecido dos episodios de enfermedad, con una diferencia de un año entre ambos episodios. Todas fueron etiquetadas, inicialmente, como recaídas de la enfermedad, pero al realizarse el tiraje genético (por RFLP), se pudo evidenciar como el 75% (6 de 8 casos) de los casos que habían recaído después de curar la enfermedad, el segundo cuadro de TB fue provocado por una cepa diferente a la inicial y que, por lo tanto, no era una recaída, sino una re-infección exógena. Este porcentaje era incluso del 20% en los enfermos que no se habían curado previamente porque habían abandonado el tratamiento.

La respuesta inmune de nuestro organismo a la agresión de *M. tuberculosis* es tremendamente compleja (Figura 7) y aún con bastantes lagunas que logren explicar muchos de los fenómenos que ocurren. Lo que sí es conocido es el papel fundamental de los Linfocitos T CD4, en su sub-población Th1, y los macrófagos alveolares activados, que se llevarían, sin ningún lugar a dudas, un primer premio compartido en esta lucha contra el bacilo. Sorprende observar como son estas dos las células a las que afecta selectivamente el VIH, bien destruyéndolas, o bien invadiéndolas disminuyendo su función. Por este motivo, no ha habido ni una sola enfermedad que se haya beneficiado tanto del VIH, como la TB, en lo que ya es claro un excelente binomio de amistad que se potencia mutuamente.

Y es que, cuando los Linfocitos T descargan toda su artillería, su potencia es tremenda, pero no sólo en su capacidad de destruir al bacilo, sino también en su capacidad de destrozarse todo lo que le rodea. Es necesario recordar aquí como *M. tuberculosis* no produce toxinas y no tiene, por tanto, capacidad de destrucción tisular sobre los órganos que infecta. Las extensas lesiones que se pueden apreciar en las cavernas o infiltrados pulmonares son producidos por los Linfocitos T y sus potentes bombas (interferon gamma, TNF, etc) en su acción de ataque al bacilo, a modo de daños colaterales no controlados por las células de defensa. Por este motivo, en los individuos severamente inmunodeprimidos como los infectados por VIH, es mucho menos frecuente apreciar cavernas o infiltrados, que tendrán grandes opciones de aparecer

Figura 7. Patogénesis de la tuberculosis



cuando el tratamiento anti-retroviral incrementa el número de Linfocitos T del individuo (síndrome de reconstitución inmune).

Mecanismos de defensa exógenos desarrollados por la Especie Humana

El destino de los enfermos afectados de TB era realmente desolador, pues sólo un 25-30% eran capaces de curar por la lucha constante que en todo momento ofrecen nuestras defensas. Esta tasa de curación espontánea de la TB sólo se incrementó ligeramente por las múltiples técnicas quirúrgicas que se aplicaron a estos enfermos a lo largo de los cerca de 100 años que fueron desde 1880 a 1970, pero eso sí, a expensas de una morbi-mortalidad nada desdeñable². Sin embargo, la especie humana, consciente del peligro que siempre le ha supuesto la TB, siempre ha trabajado muy duro para encontrar armas que le ayudasen a defenderse de esta terrible plaga. El problema es que durante muchos siglos el empirismo fue el predominante y las medidas adoptadas prácticamente no aportaron nada².

Intervenciones para el Control de la TB que han demostrado un Impacto importante. Quimioterapia y mejora de condiciones Socio-Económicas

Afortunadamente, en 1943 se comienzan los trabajos con la primitiva estreptomina, dándose inicio a la era quimioterápica de la TB y el descubrimiento de otras múltiples substancias con capacidad de atacar al bacilo y decantar la balanza del lado del hombre. El descubrimiento, en las décadas siguientes, de fármacos tan potentes como isoniacida (H) y rifampicina (R), así como los buenos y acertados ensayos clínicos desarrollados en las décadas de 1950 a 1970, acabaron dando con un régimen de tratamiento con capacidad de curar a la práctica totalidad de los enfermos iniciales. Este régimen, consistente en 6 meses de H+R, con el refuerzo inicial de pirazinamida (Z) y etambutol (no necesario en los países o regiones con bajas tasas de resistencia inicial a H), es, además, muy bien tolerado y relativamente corto si se comparan con los 18-24 meses de tratamiento necesarios cuando se emplean otros fármacos². Pero sigue teniendo el tremendo inconveniente de tenerse que administrar durante 6 meses, varios meses más después de la desaparición de los síntomas, con lo que ello conlleva de posibilidad de abandonarlo. La lucha contra el abandono del tratamiento se ha constituido, de esta forma, en la principal batalla para el control de esta enfermedad. La experiencia de los últimos 50 años ha demostrado que no sólo son necesarios buenos tratamientos, sino que se hace necesario arbitrar medidas adecuadas para garantizar que los enfermos se lo toman y no lo abandonan. Esto sólo puede conseguirse con la aplicación de buenos Programas de Control de la TB (PCT), de una importancia capital si se desea soñar con erradicar esta enfermedad².

Cuando se hace una revisión histórica de las medidas que han podido influenciar claramente para reducir la endemia, tan sólo 2 de ellas han conseguido un impacto importante². La primera de ellas comenzó a evidenciarse incluso más de 100 años antes de descubrirse *M. tuberculosis* en 1882 e iba ligado a la clara disminución de la transmisión del bacilo cuando mejoran las condiciones socio-económicas. Efectivamente, en las principales ciudades del centro y norte de Europa la TB disminuye constantemente desde hace más de 200 años¹⁴, en un principio sólo por mejora de las condiciones de vida, hecho que motiva que sea cada vez menor el número de personas que viven en un domicilio y, por lo tanto, de personas susceptibles de exponerse e infectarse por *M. tuberculosis*. Se ha estimado que la curva de la endemia de la TB puede decaer alrededor de un 4% anual sólo por mejora de condiciones socio-económicas, aún sin implementar ninguna medida de control². Por lo tanto, se podría decir que si el reparto de la riqueza en el mundo fuese equitativo y se generase una gran clase media, la TB tendría una evolución lenta, pero progresiva, hacia su erradicación. Desafortunadamente, esta utopía está cada año más lejos de conseguirse.

La otra gran medida que ha conseguido un impacto importante en el control de la TB ha sido la quimioterapia bien administrada, consiguiendo elevadas

tasas de curación en las poblaciones enfermas. Por sí misma, esta medida sola puede conseguir un decrecer anual de la endemia de un 7-8%. Por ello, la gran mayoría de los países desarrollados han conseguido descensos progresivos de la endemia, durante las últimas décadas, de un 10-12%, sumando la acción de las mejoras socio-económicas con los buenos tratamientos².

Intervenciones para el Control de la TB que han demostrado un escaso o nulo Impacto. Quimioprofilaxis y vacunación BCG

Otras medidas también se han aplicado, algunas de ellas masivamente, pero una evaluación detenida demuestra que su impacto ha sido muy escaso o nulo^{2,15,16}. Especialmente a dos de ellas, la quimioprofilaxis de infectados de alto riesgo y la vacunación BCG masiva al nacer, se ha dedicado un esfuerzo importante y muchos recursos. Sin embargo, el impacto que han podido tener en la posibilidad de hacer decrecer la endemia ha sido muy, muy escaso. El problema de la quimioprofilaxis es que se está interviniendo sobre población sana con tratamientos muy prolongados. Y si los enfermos tienden a abandonar el tratamiento cuando están asintomáticos, esta posibilidad se multiplica claramente en los sanos infectados. Además, los infectados son reservorio de la enfermedad, pero no contagian, por lo que interviniendo sobre ellos no se corta, de forma directa (como ocurre con la curación de los enfermos), la cadena de transmisión. Esto no significa que no esté indicada en poblaciones seleccionadas de alto riesgo de padecer TB (infectados recientes, infectados por VIH, TB residual inactiva no tratada previamente e inmunodeficientes severos), donde se ha demostrado claramente su eficacia, pero su beneficio es más individual que colectivo y su influencia sobre la endemia acaba siendo muy escasa^{2,15,16}.

Por otra parte, han sido miles los trabajos que se han dedicado a la eficacia de la vacunación BCG masiva al nacer. Mientras en muchos de ellos se ha demostrado una protección cercana al 80%, en otros esta ha sido nula¹⁶. Mucho se ha discutido sobre los factores que han podido influenciar resultados tan dispares y son múltiples y difíciles de analizar. En cualquier caso, de los estudios meta-análisis que se han realizado¹⁷⁻²⁰, analizando todas las publicaciones sobre vacuna acaban dándole una protección total global del 50%, claramente insuficiente para la seguridad que debe aportar una vacuna. Sin embargo, este porcentaje se eleva a cerca del 80% cuando se analiza la TB meningea y miliar del niño. Y esto ha sido comprobado en la gran mayoría de los países que aplican la vacuna BCG al nacer, que la TB meningea disminuye claramente ligada a la mayor cobertura de la vacuna y a los años administrándose. Parece que la respuesta inmune que produce BCG es claramente insuficiente para proteger de padecer TB en todos los casos, pero sí que parece suficiente para evitar las diseminaciones hematógenas de la TB primaria^{2,16}. Por lo tanto, no se le puede negar a la vacuna un efecto protector sobre la posibilidad de padecer TB meningea por parte del niño, pero este vuelve a ser un beneficio individual, que justifica el que se tenga que vacunar en aquellas regiones del mundo donde los niños tienen un elevado riesgo de infectarse en los primeros años de vida. Pero en esta situación no están la gran mayoría de los países desarrollados. Sin embargo, la vacuna, aunque evita casos, estos son de TB meningea y en niños, segmento poblacional que prácticamente nunca contagian. Por lo tanto, su impacto sobre la transmisión a la comunidad es prácticamente nulo, como se demostró en las curvas de la endemia de los países europeos cuando se empezó a aplicar masivamente, 2-3 décadas antes que la quimioterapia.

Situación actual de la batalla entre *M. tuberculosis* y la Especie Humana. Proyección Futura

Es triste observar como a pesar de que la especie humana tiene todas las condiciones favorables para ganar la batalla a *M. tuberculosis* (sistema inmune altamente eficaz, tratamientos con capacidad de curar a los enfermos y de cortar la cadena de transmisión, posible declinar de la endemia la mejorar las condiciones de vida, etc), de momento, la balanza se inclina claramente del lado del bacilo. No en vano, cuando se estima que en el mundo viven alrededor de 6.200 millones de personas, se calcula que aproximadamente una

tercera parte, cerca 2.100 millones se encuentran infectados por *M. tuberculosis*, formando el mayor reservorio humano conocido para una enfermedad infecciosa²¹. Estos son los que ocasionan que cada año enfermen en el mundo de TB alrededor de 8,8 millones de personas (tasa de 140 / 100.000, 3,9 millones de ellos con baciloscopia positiva -tasa 62-), los que, sumados a los que no se curan o recaen de años previos, hacen estimar que en mundo puedan existir alrededor de 15,4 millones de enfermos (tasa de 254 / 100.000 habitantes), casi 700.000 de ellos ligados al VIH²¹. Pero lo más triste es observar como aún en la actualidad siguen muriendo 1,7 millones (tasa de 28 / 100.000) de personas cada año por la TB²¹, una causa que puede curarse en el 100% de los casos si se tiene acceso a buenos tratamientos que no cuestan más de 10 Euros y a buenos PCT.

La situación de la TB en el mundo en el año 2004, expresada en tasas / 100.000 habitantes, se puede apreciar en la Figura 8. Varios hechos son destacables al analizar la situación de la TB en el mundo. El primero es el de observar como el 98% de las muertes y el 95% de los casos de enfermedad por TB se están produciendo en los países y zonas más pobres del planeta. El segundo, apreciar como el 80% de los casos de TB en el mundo se producen en 22 países, los denominados prioritarios a nivel mundial por su elevada carga de TB²¹. Este ranking lo comienza la India, con cerca de 2 millones de casos nuevos cada año, le sigue China y así hasta 22 con las características de ser países muy poblados y con mucha TB, todos ellos de Asia o África, a excepción de Brasil (puesto número 15). Y el tercero el objetivar que la evolución de la curva del número de casos a nivel mundial, que debería haber llevado una tendencia decreciente si se hubiesen aplicado buenos PCT a nivel mundial en las últimas dos décadas, ha seguido un línea recta, en absoluto decreciente. Sin embargo, esto es cuando se analiza la curva global a nivel mundial, pero cuando esta curva se detalla por regiones, se puede observar que, mientras en algunas como la de los países desarrollados o el Mediterráneo Oriental, ha seguido una línea descendente, en otras como América Latina, Asia (analizada globalmente) y las zonas de África con baja infección por VIH, la curva se ha mantenido estable; y, en el pero de los casos, en la Europa Oriental y en el África con elevada infección por VIH, la curva ha sido claramente ascendente²².

Por lo tanto, si existen regiones del mundo donde la TB decrece claramente en las 2 últimas décadas, mientras que en otras no lo hace, o incluso aumenta, es claro que existen una serie de factores o condiciones que pueden condicionar la evolución de la epidemia en una comunidad. Estos factores o condiciones pueden ser 5:

- **Pobreza y desigualdades económicas.** Tal como ya ha sido analizado en este artículo, la pobreza siempre ha sido el aliado histórico de la TB, pues condiciona, sobre todo, hacinamiento, con su efecto tremendamente favorecedor para la transmisión de la TB. Además, también produce desnutrición, como importante factor de riesgo de poder padecer la enfermedad una vez infectado el individuo. Si se observa el mapa de la renta per cápita a nivel mundial (Figura 9), distribuida por países, se puede observar que es exactamente el mismo que el de la distribución de la TB. A mayor pobreza, mayores tasas de TB. Por ello, es inevitablemente claro que el futuro de la TB va a ir íntimamente ligado a la evolución del reparto de la riqueza y la justicia en el mundo².
- **Infección por el VIH.** También ha sido expuesto como el VIH ataca, selectivamente a aquellas células de nuestro sistema inmune (linfocitos T y macrófagos) que son las principales en la defensa frente al ataque de *M. tuberculosis*. Por eso, la infección por VIH se ha convertido en el mayor factor de riesgo para padecer TB en una persona infectada por *M. tuberculosis*. No hay que olvidar que el riesgo que tiene un infectado por *M. tuberculosis* de padecer TB es de un 10% a lo largo de toda su vida, mientras que si a la vez está infectado por VIH, este riesgo es de un 10% anual. Pues bien, en tan sólo 25 años, la epidemia de VIH/SIDA se ha ido desplazando, selectivamente, hacia las poblaciones más vulnerables del planeta, tal como ha hecho la TB a lo largo de los siglos. Así, de los más de 40 millones de casos que se estimaba que vivían en el mundo a finales de 2005, el 70% lo hacían en el África Sub-Sahariana, el 20% en Asia, el 5% en América Latina y el Caribe, y sólo menos del 5% en los países industrializados. Es por ello que si se observa el mapa de la distribución mundial de los casos de VIH/SIDA, este es prácticamente el mismo que el de la TB

y el mismo que el de la pobreza. Al final, acaban siendo 3 caballos apocalípticos (TB, pobreza, VIH/SIDA) cabalgando juntos y haciendo muy difícil el poderles ganar la batalla (Figura 9).

- **Inmigración Masiva de Países de Alta Endemia.** Tal como ha sido expuesto, la adaptabilidad geográfica de *M. tuberculosis* a lo largo de los siglos ha hecho que se desplace, con los movimientos migratorios masivos, hacia poblaciones más vulnerables (Figuras 3 y 4). Es por ello que, en las 2-3 últimas décadas, esta inmigración masiva desde los países más pobres y con mayores tasas de TB, ha sido el principal factor que ha complicado el control de la TB en los países más ricos (8;23). En todos estos países ricos, o bien ya se ha producido o se acabará produciendo el cruce de las dos curvas epidémicas de la TB, la continua descendente de los aborígenes y la continua ascendente de los inmigrantes, hasta que estos últimos acaben siendo más del 50% de los casos de TB. Porque los inmigrantes, al emigrar de sus países de origen emigran con su pobreza y toda su problemática social, incluida su TB. La única manera de luchar adecuadamente contra este fenómeno pasa por integrar a los inmigrantes y no someterlos a situaciones de explotación, que siempre llevarán a situaciones favorecedoras para el desarrollo de la TB (hacinamiento, desnutrición). También existe la posibilidad de ayudarlos en sus lugares de origen, tanto para que no se produzcan esas situaciones de extrema pobreza que los obliga a emigrar, como para ayudarlos en el control de la TB⁸.
- **Evolución e Impacto de la TB con Multi-Drogo-Resistencia (MDR) a fármacos.** Uno de los grandes problemas que tiene el tratamiento de la

Figura 8. Tasa de incidencia de TB estimada, 2004

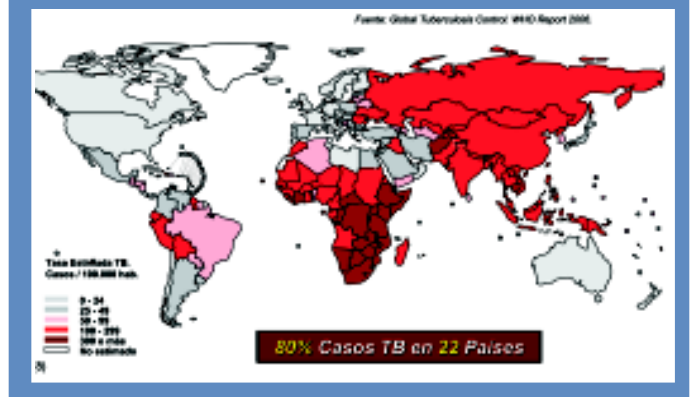


Figura 9. Factores influenciando la epidemia TB. Pobreza, VIH, TBC



TB es la escasez de fármacos antimicrobianos disponibles. Existen trabajos que demuestran actividad frente a *M. tuberculosis* en alrededor de sólo 15 fármacos, aunque muchos de ellos tienen acciones similares y presentan resistencias cruzadas. Además, es necesario resaltar que para curar una TB es necesario asociar un mínimo de 3-4 fármacos. En cualquier caso, es admitido que sólo 2 de ellos, H y R, son altamente eficaces. En el resto su eficacia es dispar, pero siempre muy inferior a H y R. Si se pueden utilizar estos dos fármacos, el tratamiento se puede reducir a 6-9 meses, pero la imposibilidad de poder utilizar los dos complica de tal manera el tratamiento, que para intentar curar al enfermo son necesarios tratamientos de un mínimo de 18-24 meses, utilizando algunos de los denominados fármacos de segunda línea, muy costosos, difíciles de conseguir y mucho más tóxicos²⁴. Por ello, a la TB con resistencia a H+R, que conlleva enfermos muy difíciles de curar, se le denomina con el nombre propio de Multi-Drogo-Resistencia (MDR), que significa ser resistente, al menos a estos dos fármacos. Pues bien, el tremendo mal uso que se ha dado de los fármacos anti-TB en las últimas décadas en algunas partes del mundo ha hecho que este fenómeno, que era un problema aislado en algunos enfermos o en algunas partes del mundo, se esté convirtiendo en un problema epidémico a nivel mundial²⁴. En la Figura 10 se puede apreciar la estimación de la OMS de los casos posibles de MDR-TB en el mundo en el año 2006. Es necesario recordar como la OMS ya estima que en el mundo ya existen alrededor de 500.000 casos

de TB con MDR, la gran mayoría en países con escasa o nula posibilidad de conseguir las caras drogas de segunda línea, lo que convierte a estos enfermos en prácticamente incurables y en diseminadores crónicos de su enfermedad hasta su muerte. Es por ello que ya se acepta que la evolución de esta epidemia de MDR puede complicar muy seriamente el control de la TB en el mundo, y la mejor manera de combatirla es con buenos PCT que administren buenos esquemas de tratamiento, asegurando a la vez la supervisión de todas las tomas del mismo²⁴.

- *Aplicación de buenos PCT.* Al final, en la gran mayoría del planeta, donde impera lamentablemente la pobreza y donde la TB y el VIH están sumando sus acciones devastadoras, la implementación de buenos PCT se convierte en prácticamente la única medida para luchar contra la TB. A pesar de estas condiciones adversas, la buena organización de los PCT puede conseguir diagnosticar y curar a la mayoría de los enfermos, sobre todo los más contagiosos, los portadores de baciloscopia positiva. Es por ello que la OMS se ha esforzado en las última década porque la gran mayoría de países implementen en sus PCT la Estrategia DOTS (Directly Observed Therapy Short-course), que incluye 5 componentes^{2,3}:
 - Compromiso político del Gobierno para apoyar al PCT y todas las acciones frente a la TB, que es la gran debilidad de la gran mayoría de los PCT,
 - Diagnóstico microbiológico, al menos por baciloscopia, disponible y gratuito para todos los sospechosos de padecer TB,
 - Tratamiento acortado, directamente observado al menos en la primera fase del tratamiento,
 - Abastecimiento seguro e ininterrumpido de fármacos (gratis para los enfermos) e insumos para el diagnóstico, y
 - Elaboración e implementación de un sistema de registro en información que permita evaluar las acciones de un PCT. Pues bien, a pesar de que parecen medidas sencillas y del tremendo esfuerzo realizado en la última década en todo el mundo, es probable que aún más del 50% de los enfermos a nivel mundial no estén siendo manejados bajo esta eficaz estrategia, lo que sigue complicando aún más el control de esta enfermedad²¹.

Por lo tanto, tal como se ha expuesto al inicio de este apartado, aunque la especie humana dispone de todo a su favor para ganarle la batalla a *M. tuberculosis*, estos 5 factores expuestos están inclinándose, de momento, la balanza del lado del bacilo. En el año 1994, cuando la OMS declaró a la TB una Emergencia de salud a nivel mundial y diseñó la Estrategia DOTS previamente referida, se impuso dos claros y sencillos objetivos a intentar cumplir para el año 2000³:

- Curar al 85% de los casos de TB portadores de baciloscopia positiva.
- Detectar al menos al 70% de los casos de TB con baciloscopia positiva del mundo.

Pues bien, estos objetivos marcados para el año 2000, aun están muy lejos de poder conseguirse. Y de lo más o menos pronto que se consigan, su influencia sobre la carga de enfermedad y muerte por TB va a ser decisiva en las próximas décadas. En la Figura 11 se puede observar la tendencia que puede tener la TB, medido en número de casos nuevos anuales, hasta el año 2010, siguiendo 4 modelos posibles:

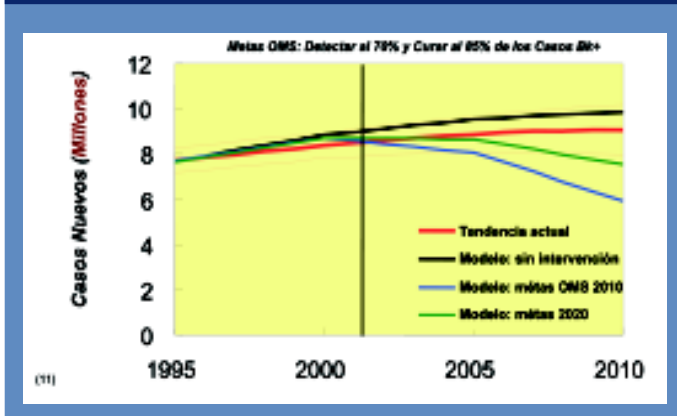
- Sin intervención (curva en negro), o sea, sin ejecutar ninguna medida de control, sin efectuar diagnósticos ni tratamientos.
- En la curva en rojo se puede apreciar la tendencia actual, con el nivel de ejecución de PCT que se está realizando en la actualidad, con una tendencia algo mejor que en el modelo sin intervención, pero aún con una tendencia ascendente anual en el número de casos,
- En la curva en verde se puede apreciar la tendencia que tendría la TB si se cumpliesen los objetivos de curación y detección para el año 2020.
- En la curva en azul si estos objetivos se consiguiese cumplirlos para el año 2010. Es evidente que, dependiendo de una curva u otra, se pueden ahorrar alrededor de 3-4 millones de casos anuales, lo que magnifica los efectos de una buena intervención con adecuados PCT.

En cualquier caso, la curva de la evolución de la TB en los próximos años va a variar de unas regiones a otras. Se estima que seguirá descendente en la

Figura 10. Incidencia estimada MDR-TBC, 2006



Figura 11. Futuro de la TB en el mundo



Europa Occidental y los países desarrollados. Seguirá un curso aún ascendente hasta el 2008-2010, para luego alcanzar el acmé e iniciar un lento descenso, en la Europa Occidental y en el África con alta prevalencia de VIH. Y, muy probablemente, seguirá aún un curso ascendente durante algunas décadas más, en los países de África con baja prevalencia actual de VIH, en los que la epidemia de VIH por venir les complicará claramente el control²¹.

¿Es posible soñar con la erradicación de la TB?. Posibilidades

Después del detallado análisis realizado de cómo se encuentra la batalla entre la especie humana y *M. tuberculosis*, y aceptando que el declinar máximo de la endemia en las mejores condiciones (buenas condiciones socio-económicas, buenos PCT, elevadas tasas de curación, etc) no superará nunca el 12-14% anual, es necesario dejar bien claro que, incluso aplicando adecuadamente las medidas de control de la TB conocidas hasta la actualidad (métodos diagnósticos, tratamientos, quimioprofilaxis, vacunación BCG), deberán pasar varios siglos para poder conseguir la soñada erradicación de la TB, sobre todo en las regiones más desfavorecidas del planeta. Ante esta conclusión claramente pesimista, se hace necesario analizar que medidas potenciales podrían acelerar esta lentísima evolución actual hacia la erradicación de la TB. Sería como lanzar un mensaje de optimismo, de la posibilidad de conseguir este sueño a mucho más corto plazo, quizás en décadas, pero tan sólo si se consigue alguno de los tres objetivos o utopías que se expondrán a continuación. Se podrían denominar las tres visas para un sueño, expuestas por orden de importancia a la hora de poder ayudar a erradicar la TB.

Desarrollo de una Vacuna 100% eficaz frente a la TB

La mejor medida para soñar con erradicar una enfermedad infecciosa es, sin duda, una vacuna 100% eficaz. Lamentablemente, tal como ha sido analizado previamente, la eficacia global de la vacuna BCG, demostrada en los estudios meta-análisis publicados, es de un 50% sobre todas las formas de TB, y de alrededor del 80% para la TB meníngea y miliar¹⁷⁻²⁰. Las posibles explicaciones de estos resultados y su validez actual en el mundo han sido razonados previamente en este artículo.

De todos es conocido como el excelente trabajo que desarrollaron Calmette y Guérin para obtener la vacuna BCG (bacilo de Calmette y Guérin) fue, a la vez, muy artesanal. Ellos, en el año 1906 comenzaron sus trabajos a partir de una cepa de *M. bovis* aislada por Nocard de la leche de una vaca con mastitis tuberculosa. A lo largo de 13 años le dieron 230 pases en cultivo de patata con bilis de buey glicerina al 5%. A lo largo de todos estos pases, el primitivo *M. bovis* fue perdiendo virulencia hasta obtener la primitiva BCG, que era un bacilo vivo, pero con virulencia atenuada, con la que se comenzaron los primeros ensayos en 1921. A pesar de ser la vacuna que más se ha utilizado en el mundo, de que en la actualidad existen más de 2.000 millones de personas vacunadas con BCG y de que aún es obligatoria o recomendada en más de 200 países, la BCG tiene muchas deficiencias. La gran mayoría de ellas derivadas de las secuencias genómicas que la BCG perdió en su elaboración tan artesanal. Perdió virulencia, pero lamentablemente porque perdió en su elaboración algunas secuencias genómicas que son muy importantes en la inducción de la respuesta inmune humana. Ya se conoce que durante su elaboración, *M. bovis* perdió las secuencias genómicas RD1, RD3, RD4, RD5, RD6, RD7, RD9, RD10, RD11, RD12, RD13 y RD15²⁵. Luego, además, durante su propagación, en las diferentes cepas que actualmente se están utilizando en el mundo, también perdió las secuencias RD2, RD8, RD14, RD16 y una IS6110²⁵. Algunas cepas, las más primitivas (rusa, Mureau, japonesa, sueca) han perdido menos secuencias genómicas y, por lo tanto, tienen la posibilidad de producir una mejor respuesta inmune que las más recientes (Pasteur, Phipps, Frappier, Connaught).

Ahora, con las nuevas técnicas de biología molecular aplicadas a este campo de la TB, ya se ha podido secuenciar el genoma de *M. tuberculosis*²⁶ y el de *M. bovis*²⁷ que, por cierto, es 99,95% igual que *M. tuberculosis*. Y se ha podido avanzar claramente en los antígenos o secuencias genómicas esenciales para

poder producir la mejor respuesta inmune. Además, en la última década se ha destinado mucho dinero para investigar en este campo de nuevas vacunas frente a la TB. De momento, se está trabajando en 6 grandes líneas de investigación²⁸:

Vacuna BCG Recombinante

Consiste en transferir al BCG, mediante ingeniería genética, la porción del DNA de *M. tuberculosis* responsable de inducir una respuesta inmune protectora, y que pudo perder en el artesanal proceso de elaboración. De esta manera, se le podría añadir a BCG segmentos genómicos tan importantes como RD1, RD3, RD5, RD7 o RD11, perdidos en su elaboración o diseminación por el mundo. También serviría para utilizar BCG como presentador de Antígenos múltiples, incluida la posibilidad de expresar antígenos de otros microorganismos como VIH.

Aunque, probablemente, constituye el mejor futuro a corto plazo para conseguir una vacuna más eficaz que la BCG, tiene los inconvenientes de su laboriosa gestación, de que aún no están totalmente claros los Antígenos de *M. tuberculosis* productores de respuesta inmune protectora que deben ser expresados en esta BCG, y de que debe asegurarse que la inyección de DNA extraño no agregará patogenicidad.

Las ventajas más importantes serían que una sola dosis al nacimiento puede conferir una larga inmunidad, que se podría inducir una respuesta humoral y celular a la vez, la experiencia en vacunación BCG en más 2.000 millones de personas, la escasa o nula aparición de efectos secundarios, que es termoestable y con bajo coste de producción, y que existe la posibilidad de construir una vacuna única que incluya diferentes antígenos que pueden inmunizar de una sola dosis a gran número de enfermos.

Vacunas Auxotróficas

Constituyen, junto con la BCG recombinante, el futuro más prometedor. Se obtienen también por manipulación genética del BCG o de *M. tuberculosis*, consiguiendo mutantes bacilares en los que falta uno o varios elementos esenciales para su supervivencia. Lo ideal sería obtener un bacilo atenuado, o de escasa virulencia y que no viva más de 1-3 meses. Durante este tiempo debe actuar en las células presentadoras de Antígenos e inducir respuesta inmune. Sería como construir, por técnicas de mutagénesis de inserción, cepas avirulentas de *M. tuberculosis*. Ya se han obtenido mutaciones auxotróficas en los genes que codifican la producción de leucina, isoleucina-valina y metionina en el BCG.

Antígenos Micobacterianos Purificados

Se trataría de seleccionar los antígenos más importante responsables de la respuesta inmune de nuestro organismo frente a *M. tuberculosis*. Es preferible la vacuna que utilice varios antígenos a la vez, pues claramente incrementarán su eficacia. A pesar de lo atractivo de la idea, tienen importantes problemas como:

- La dificultad en obtenerlos, tanto en cantidad como convenientemente purificados y exentos de componentes tóxicos,
- Con los métodos actuales de extracción y purificación, se pierde con rapidez la inmunogenicidad de los Ag,
- Tienen un elevado coste de producción, conservación y transporte, y
- Se necesita un adyuvante no tóxico para el hombre. Hasta ahora, las subunidades proteicas estudiadas mejor han sido Esat-6 (presente en *M. bovis*, no en las 8 cepas BCG), Mpb64 (ausente en 4 de las 8 cepas BCG), y el complejo Antigénico 85B y 72f.

Vacunas preparadas con DNA Micobacteriano

Se trataría de utilizar aquellos genes que codifican la expresión de los Antígenos micobacterianos, o bien reguladores eucariotas que expresan genes de micobacterias. Se pondría como una inyección intramuscular de DNA, que daría una protección de 60 días. Además, se podría intentar conseguir una

respuesta predominante de CD8 (destruir macrófagos). Actualmente, existe en fase preclínica una vacuna con DNA Ag85, que codificaría codifica 85B.

*Vacunas con *Micobacterias Ambientales**

Se han ensayado intentos con *M. microti* (proporcionó tasa de protección similar a BCG), *M. vaccae* (posiblemente actuaría estimulando el desarrollo de la respuesta inmune TH1), y *M. smegmatis* recombinante (con genes BCG). Pero, de momento, ninguna ha obtenido una protección superior a BCG.

Nuevas formas de Utilización de BCG

Se basa en la compartimentalización de la respuesta inmune frente a *M. tuberculosis* y el papel clave que tienen los linfocitos T locales en la respuesta protectora. Justificaría el uso de BCG, a dosis elevadas, por vía aerosol, con lo que se conseguiría una activación precoz de los macrófagos en donde se produce la infección virulenta y disminuiría el desarrollo bacilar y la bacilemia inicial. Basándose en esta compartimentalización se está estudiando la utilización de *M. avium* recombinante en infectados VIH.

Aunque el mejor futuro parece provenir de los dos primeros campos analizados, lo que serían las vacunas vivas²⁸, todos los trabajos realizados hasta la fecha no han demostrado una eficacia superior a BCG, a pesar de los millones de dólares gastados en las últimas dos décadas. Y es que la tremenda complejidad del genoma de *M. tuberculosis* y de la respuesta inmune sigue constituyendo una barrera muy difícil de superar, incrementado por las posibilidades de latencia de *M. tuberculosis*. Además, uno podría preguntarse que qué mejor protección que la infección y la enfermedad producida por *M. tuberculosis* si el paciente se cura, y ya se ha demostrado que tampoco esto consigue una protección total, pues existe la probabilidad demostrada de la reinfección por otra cepa de *M. tuberculosis*. Es por ello que la posibilidad de desarrollar una vacuna 100% eficaz frente a la TB, que pudiese contribuir al sueño de erradicar la TB a corto plazo, es una utopía a la que aún le quedan un mínimo de 10 años y, probablemente, muchos más.

Desarrollo de nuevos antibióticos que permitan acortar el largo tratamiento actual y permitan luchar con la MDR

Otro gran ideal sería el poder conseguir antibióticos nuevos que consiguiesen curar la TB en 1-2 semanas, el período en el que el enfermo está con síntomas y, por lo tanto, se mostrará mucho más adherente al mismo. Además, esta posibilidad ayudaría sobremanera a la lucha frente a la TB con MDR expuesta previamente. Uno de los grandes problemas que existen aquí es lo tremendamente laborioso y caro que supone el desarrollo de nuevos antimicrobianos, desde su descubrimiento hasta las fase pre-clínicas y clínicas de los ensayos sobre su eficacia y toxicidad. Además, en el caso de la TB, estaría, el costo añadido de los ensayos clínicos de las asociaciones de antibióticos necesarias para curar la enfermedad. Al final, todo supone miles de millones de dólares, cantidad que no interesa gastar a las empresas farmacéuticas privadas, sobre todo para encontrar antibióticos para poder emplear en una enfermedad donde el 95% de los enfermos están en los países pobres. No resultan, en absoluto, rentables. Por eso, el último antibiótico incorporado al tratamiento inicial de la TB, la rifampicina, fue descubierto hace más de 40 años, en 1963. Uno podría presumir qué pasaría si algunas de las enfermedades infecciosas actuales sólo se estuviesen tratando con antibióticos que tienen más de 40 años.

En cualquier caso, en la actualidad se está trabajando con 16 nuevos antimicrobianos, de los cuales 5 están en fase pre-clínica y 6 ya en fases clínicas. De ellos, el mejor futuro parece que lo van a tener las quinolonas de cuarta generación (moxifloxacina y gatifloxacina), sobre todo moxifloxacina (29;30), que se estima pueda añadirse al tratamiento inicial actual (o bien reemplazando a H) en los próximos 3-4 años, con el fin de acortarlo a 4 meses. No es esperable otra posible incorporación en los próximos 10 años. Y este logro, aún lejos de poderse conseguir, sigue siendo claramente insuficiente para que pueda ayudar a acelerar el ritmo de la posible erradicación de la TB.

Otros antimicrobianos³¹ con futuro son la Diarylquinoline TCM207, el Pyrrole LL3858, la Diamine SQ-109, el Nitroimidazole PA-824, el Otsuka compound, el Synthase inhibitor FAS 20013 y el Translocase I inhibitors. Otros antibióticos como Linezolid (tremendamente costoso y muy tóxico cuando se emplea a largo plazo) y otros derivados de las rifamicinas (rifabutina y rifapentina, que aportan muy poco a rifampicina) ya se están empleando en el manejo de enfermos muy complejos con resistencia probada a la casi totalidad de los antibióticos.

Desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, mucho más sensibles y rápidos que los actuales

Lo ideal sería conseguir un método que tuviese la capacidad de diagnosticar al paciente con TB el primer día en que apareciesen sus síntomas, pudiendo conseguir, de esta forma, cortar la cadena de transmisión muy precozmente. De esta forma, los tratamientos adecuados tendrían un mayor impacto en el decrecer de la endemia. Pero, en la TB existe el gran problema de su clínica, de muy lenta instauración y muy inespecífica, que por ella misma ya va a condicionar consultas tardías. Además, a pesar de importantes avances conseguidos en el campo del diagnóstico de la TB en los últimos años, ninguno de los nuevos métodos han conseguido desplazar de sus indicaciones a la baciloscopia y al cultivo². La primera, a pesar de su baja sensibilidad en las fases iniciales de la enfermedad, sigue siendo una técnica sencilla, reproducible en todos los terrenos, rápida, barata y sigue denotando la mayor o menor contagiosidad de los enfermos. Una técnica que intente reemplazar a la baciloscopia deberá, al menos, mantener estas cinco grandes propiedades, además de aportarle mayor sensibilidad, y esto aún no se ha conseguido. Por su parte, el cultivo, aunque es más sensible y específico que la baciloscopia, tiene el inconveniente del lento crecimiento de *M. tuberculosis*, así como su mayor costo y complejidad. Estos inconvenientes sólo han sido mejorados parcialmente por los nuevos métodos de cultivo rápido que, en cualquier caso, siguen necesitando un mínimo de 2-4 semanas para dar un resultado positivo en los pacientes con baciloscopia negativa.

De todos los avances en el diagnóstico que se han producido en las últimas décadas³², los más prometedores siguen siendo las técnicas de amplificación genética², que aunque más caros y complejos (y, por lo tanto, menos reproducibles), pueden aportarle algo de sensibilidad a la baciloscopia. En cualquier caso, las técnicas que utilizan ARN, que son las más sensibles, no consiguen una sensibilidad superior al 85% en los casos de TB pulmonar con baciloscopia negativa, y al 75% en los de TB extrapulmonar.

En cualquier caso, no parece posible que en los próximos 10 años pueda aparecer un método diagnóstico ideal, capaz de diagnosticar la TB en sus estadios más precoces.

Conclusiones

De todo lo expuesto en este artículo se puede concluir que, a pesar de que la especie humana tiene suficientes conocimientos para vencer la batalla a *M. tuberculosis*, importantes condicionantes, sobre todo sociales (pobreza, inmigración, VIH, MDR), están favoreciendo la guerra lado del bacilo. Y que, incluso aplicando adecuadamente todos los buenos conocimientos adquiridos para el control de la TB (detección y curación de casos, quimioprofilaxis, vacunación BCG, etc), se tardaría aún varios siglos en poder conseguir el anhelado sueño de poder erradicar esta vieja TB que tanto daño ha causado y sigue causando a la especie humana. Sólo la posibilidad de descubrir una vacuna 100% eficaz, o el descubrimiento de nuevas asociaciones antimicrobianas que pudiesen curar la TB en un plazo no superior a 15 días, podría hacer realidad el sueño en las próximas décadas, sin necesidad de tener que esperar siglos. Pero, lamentablemente, no existen fundamentos que permitan soñar con que cualquiera de estas dos posibilidades pueda cumplirse en los próximos 10-20 años.

Por todo ello, y tal como se dijo al principio de este artículo, el sueño de erradicar la TB es un sueño muy antiguo, pero, lamentablemente, aun muy lejano de poder conseguirse.

Bibliografía

1. Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose. *Berl Klin Wschr* 1882;15:221-30.
2. Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, editor. 1-390. 2003. Paris, Imprimerie Chirat. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
3. World Health Organization. Framework for effective tuberculosis control. *World Health Organization Document* 1994;WHO/TB/94.179:1-7.
4. Kapur V, Whittam TS, Musser JM. Is *Mycobacterium tuberculosis* 15,000 years old? *J Infect Dis* 1994;170:1348-9.
5. Caminero Luna JA. Origen, presente y futuro de las resistencias en tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2001;37:35-42.
6. Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C, Eiglmeier K, et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:3684-9.
7. Davies PDO. Tuberculosis and migration. The Mitchell Lecture 1994. *J Roy Coll Phys London* 1995;29:113-8.
8. Caminero JA. Inmigración y tuberculosis. (Revisión). *Enf Emerg* 2001;3:70-6.
9. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, Kreiswirth BN. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol* 2002;10:45-52.
10. Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodríguez JC, García I, Cabrera P, et al. Epidemiological evidence of the spread of a *Mycobacterium tuberculosis* strain of the Beijing genotype on Gran Canaria island. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1165-70.
11. Pena MJ, Caminero JA, Campos-Herrero MI, Rodríguez-Gallego JC, García-Laorden MI, Cabrera P, et al. Epidemiology of tuberculosis on Gran Canaria: a 4 year population study using traditional and molecular approaches. *Thorax* 2003;58:618-22.
12. Van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999;341:1174-9.
13. Caminero JA, Peno MJ, Campos-Herrero MI, Rodríguez JC, Afonso O, Martín C, et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:717-20.
14. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. Parts I and II. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1958;78(2):151-72.
15. Caminero Luna JA. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Med Clin (Barc)* 2001;116:223-9.
16. Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, editor. 1-251. 2002. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Ref Type: Serial (Book, Monograph).
17. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22:1154-8.
18. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271:698-702.
19. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of *Bacillus Calmette-Guérin* vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995;96:29-35.
20. Brewer TF. Preventing tuberculosis with *Bacillus-Guérin* vaccine: a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis* 2000;31(suppl 3):S64-S67.
21. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2006. *World Health Organization Document* 2006;WHO/HTM/TB/2006.362:1-242.
22. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2002. *World Health Organization Document* 2002;WHO/CDS/TB/2002.295:1-227.
23. Dasgupta K, Menzies D. Cost-effectiveness of tuberculosis control strategies among immigrants and refugees. *Eur Respir J* 2005;25:1107-16.
24. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005;25:928-36.
25. Behr MA, Wilson MA, Gill WP, Salamon H, Schoolnik GK, Rane S, et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science* 1999;284:1520-3.
26. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998;393:537-44.
27. Garnier T, Eiglmeier K, Camus JC, Medina N, Mansoor H, Pryor M, et al. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100:7877-82.
28. Martín C. The dream of a vaccine against tuberculosis: new vaccines improving or replacing BCG? *Eur Respir J* 2005;26:162-7.
29. Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, O'Brien RJ, Vernon AN, Chaisson RE, et al. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:421-6.
30. Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, Williams K, Rosenthal I, O'Brien RJ, et al. Moxifloxacin-containing regimens of reduced duration produce a stable cure in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1131-4.
31. O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med* 2005;26:327-40.
32. Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J* 2005;26:339-50.