

# Hacia la erradicación de la tuberculosis

VICTORINO FARGA C.

## Erradicating tuberculosis

*Artículo basado en la conferencia "Erradicando la Tuberculosis" pronunciada en el XXXVIII Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias, Puyehue, Osorno, 4 de Noviembre 2005.*

El título de esta presentación sólo tiene por objeto atraer la atención de los potenciales lectores porque, desgraciadamente, ninguno de ellos alcanzará a asistir a la erradicación de la tuberculosis. Cuando más, como veremos a continuación, podemos aspirar a la eliminación de esta enfermedad, como problema de Salud Pública, en el plazo de una generación.

En publicaciones anteriores se ha elaborado bastante de cómo Chile, a través de la aplicación de un Programa de Control de la Tuberculosis (PCT) moderno, alcanzó el año 2000 el llamado Inicio o Umbral de la Etapa de Eliminación de la Tuberculosis, que es cuando la incidencia anual de casos nuevos de esta enfermedad, en todas sus formas, desciende por debajo de 20 por 100,000 habitantes<sup>1</sup>. Por cierto que estamos en una situación más favorable que la mayoría de los países de nuestra América (Tabla 1).

En esta presentación me referiré a las nuevas estrategias y técnicas que en mi opinión deberíamos empezar a aplicar en Chile para acercarnos a la eliminación de la tuberculosis.

El éxito que ha alcanzado nuestro país en el control de esta enfermedad se debe en buena parte al desarrollo sostenido y al perfeccionamiento continuo de un PCT de reconocida eficacia. Chile adoptó, hace más de 40 años, las medidas de control de la tuberculosis que actualmente propician las principales organizaciones internacionales y, sin conocerla con ese nombre, ha aplicado desde el comienzo lo que ahora se denomina Estrategia DOTS por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER).

DOTS significa "*Direct Observed Treatment Short-course*", es decir, Tratamiento bajo Observación Directa (DOT), principio fundamental que con el nombre de Tratamiento Controlado o Supervisado, fuimos de los primeros en el mundo en aplicar en amplia escala. La S final de DOTS significa *Short-course*, es decir, de corta duración, pero en realidad se refiere a que contiene rifampicina, lo que ha permitido abreviar el tiempo total de tratamiento a 6 meses.

**Tabla 1. Tasas de incidencia estimada de TBC en la Región de las Américas. 2001\***

> 85 / 100.000	50-84 / 100.000	25-49 / 100.000	< 24 / 100.000
Bolivia	Brasil	Argentina	Canadá
Ecuador	El Salvador	Belice	Chile
Haití	Guatemala	Nicaragua	Costa Rica
Honduras	Nicaragua	México	Cuba
Guyana	Paraguay	Panamá	Jamaica
Perú	Surinam	Uruguay	Puerto Rico
Rep. Dominicana		Venezuela	Estados Unidos

\* WHO REPORT 2003 "Global Tuberculosis Control"

La estrategia DOTS comprende 5 principios básicos que trabajan coordinadamente:

1. Compromiso político del Gobierno.
2. Diagnóstico basado en la Bacteriología.
3. Tratamiento abreviado y supervisado (DOT).
4. Suministro regular de Medicamentos.
5. Sistemas uniformes de registros e información.

### **1. Compromiso político del Gobierno**

Este es el elemento más importante y se expresa en la creación y financiamiento de un Programa de Control de la Tuberculosis de carácter nacional, con tres niveles bien definidos, el Central radicado en el Ministerio de Salud, un Nivel Intermedio o Regional y un Nivel Local que es donde se desarrollan las acciones.

### **2. Diagnóstico basado en la Bacteriología**

Debe dársele la máxima importancia a los enfermos más contagiosos, es decir a los que tienen tuberculosis de localización pulmonar y eliminan bacilos al examen directo de expectoración. La primera prioridad es localizar a estos pacientes y, afortunadamente, no es necesario salir a buscarlos porque la mayoría de ellos tienen síntomas respiratorios por los cuales consultan espontáneamente a los Servicios de Salud. De modo que basta recurrir a la llamada pesquisa o localización de casos pasiva, que consiste en solicitar dos exámenes de expectoración (dos baciloscopías), a los llamados sintomáticos respiratorios, es decir, a los consultantes de todos los Servicios de Salud que relaten tener tos por más de dos semanas de duración. En Chile, además, se practica un cultivo a la segunda muestra de expectoración.

### **3. Tratamiento abreviado y supervisado (DOTS)**

Este tercer principio es el que le da el nombre a esta estrategia. El tratamiento debe ser administrado bajo observación directa de personal de salud especialmente entrenado, el que debe observar la ingesta de cada dosis de medicamento. Se ha demostrado que esta es la única forma de asegurarse que el enfermo efectivamente se los toma y evitar el desarrollo de resistencia, impidiendo que los pacientes puedan hacer alguna forma de monoterapia.

### **4. Suministro regular de medicamentos**

Este elemento básico es la principal limitación de los programas de control en muchos países en desarrollo. En Chile, afortunadamente, rara vez han faltado las drogas esenciales.

### **5. Sistemas uniformes de registro**

Por fin, es muy importante el monitoreo constante de todas las acciones del programa, para corregir oportunamente las fallas que se vayan produciendo. Para esto, deben adoptarse los sistemas uniformes de registro y de información que propician las Organizaciones Internacionales.

La Estrategia DOTS tiene como objetivo principal diagnosticar por lo menos el 70% de los casos bacilíferos y curar más del 85% de ellos y, como objetivo accesorio, no menos importante, prevenir el desarrollo de la temible resistencia bacteriana. Pocos países cumplieron esta meta fijada por la OMS para el año 2005, pero Chile fue uno de ellos.

Con la aplicación de estos “sencillos” principios es que Chile ha alcanzado el llamado umbral de la etapa de eliminación de la tuberculosis. Pero, no podemos descuidarnos, porque en los últimos años se aprecia un cierto enlentecimiento de la curva de descenso. En tanto que en el quinquenio 1996-2000 la tasa de casos nuevos de tuberculosis disminuyó 7,5% por año, en el quinquenio 2000-2004, sólo lo hizo en 3,7%. De modo que la última tasa de casos nuevos notificados, correspondiente al año 2004, sólo ha llegado a 17,5 por 100.000 habitantes. Esto debería ser una señal de alarma para las autoridades de salud, si es que quieren alcanzar las metas de eliminación de la tuberculosis para el año 2010, que ellas mismas se han fijado.

Por otra parte, cuando observamos las grandes diferencias en la morbilidad y mortalidad de la tuberculosis a lo largo del país<sup>2</sup>, se aprecia nuevamente la gran inequidad característica de nuestra sociedad. Mientras hay regiones que tienen cifras de tuberculosis parecidas a las de los países más desarrollados de occidente, existen otras que ostentan una incidencia de la enfermedad comparable a la de muchos países africanos (Figura 1).

Durante los últimos decenios el mundo médico ha tomado conciencia que con los actuales Programas de Control de la Tuberculosis no seremos capaces de erradicar esta enfermedad durante el presente siglo. Hace falta algo más, hace falta la aplicación de nuevos avances técnicos y de nuevos recursos a escala mundial.

En lo que se refiere a Chile, en la etapa en que estamos actualmente se hace necesario reforzar la Estrategia DOTS, base de los actuales Programas de Control de la Tuberculosis e ir “más allá del DOTS”, complementando cada uno de sus 5 principios básicos.

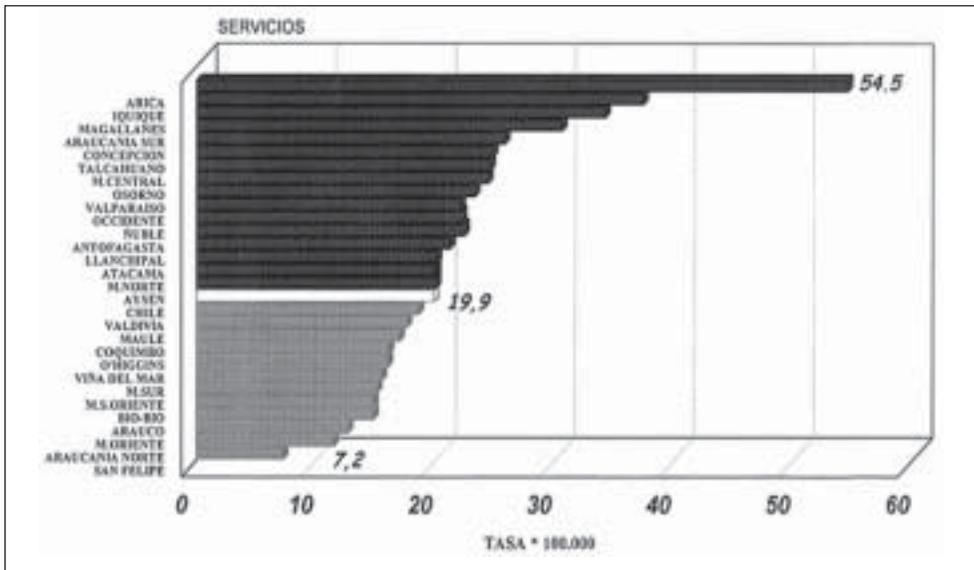


Figura 1. Morbilidad de la tuberculosis por Servicio de Salud. Chile 2002.

## 1. Compromiso político del gobierno

- 1.1 Refuerzo del nivel central.
- 1.2 Programa focalizado a los grupos de riesgo.
- 1.3 Programa enfocado a la eliminación.

### 1.1 Refuerzo del nivel central

En esta etapa en que cada vez contamos con menos especialistas y en la cual las principales acciones se efectúan en el Nivel Primario, es esencial reforzar el Nivel Central para que apoye y esté en condiciones de asesorar a los equipos intermedios y periféricos.

### 1.2 Programa focalizado en los grupos de alto riesgo

Por otra parte, en vista de las grandes diferencias en la incidencia de la tuberculosis en las distintas provincias y poblaciones, se hace necesario focalizar las acciones del programa, especialmente en lo que se refiere a la localización de casos, en los grupos de más alto riesgo como veremos más adelante.

### 1.3 Programa enfocado a la eliminación

En esta fase del Programa deben plantearse metas más precisas de eliminación. Ya hemos alcanzado una incidencia anual de casos nuevos de tuberculosis inferior a 20/100.000 habitantes, es decir estamos en el “Umbral de la Etapa de Eliminación”. El Ministerio de Salud se ha comprometido recientemente con alcanzar la “Etapa Avanzada de Eliminación”, reduciendo estas tasas a menos de 10 casos por 100.000 habitantes,

para el año 2010 y a menos de 5/100.000 en el año 2020, con lo que se alcanzaría la “Etapa de Eliminación de la Tuberculosis como problema de Salud Pública”<sup>3</sup>; pero, esto será a condición de que por lo menos se mantenga el actual Programa de Control, lo que con las actuales reformas de la salud, parece cada vez más difícil.

Y hay que pensar en lo lejos que estamos de acercarnos siquiera a la llamada “erradicación” de la tuberculosis, que implica una incidencia de menos de un caso bacilífero por millón de habitantes.

## 2. Diagnóstico basado en la bacteriología

- 2.1 Localización de casos pasiva
- 2.2 Búsqueda activa en grupos de alto riesgo: contactos, HIV, inmigrantes, grupos especiales.
- 2.3 Nuevos métodos de diagnóstico

### 2.1 Localización de casos pasiva

El diagnóstico de la tuberculosis debe seguir basándose en la localización de los casos más contagiosos mediante la baciloscopia de los sintomáticos respiratorios consultantes espontáneos de los Servicios de Salud, ya que basta pedir dos baciloscopías de la expectoración a los tosedores que consultan a los Servicios de Salud, para diagnosticar la gran mayoría de los casos más contagiosos.

En Chile, desde hace mucho hemos combinado la fase de Salud Pública con la Fase Clínica, que permite hacer un diagnóstico más tem-

prano, antes que el enfermo se convierta en transmisor de la enfermedad (Tabla 2). Así, en los enfermos que siguen con síntomas respiratorios, pero cuyas baciloscopías son negativas, en los niños y en las tuberculosis extrapulmonares, ya no podemos conformarnos con practicar dos baciloscopías; tenemos que pedir todas las baciloscopías que sean necesarias y recurrir a métodos de diagnóstico más sensibles, a cultivos de la expectoración, ojalá con medios de cultivo más modernos, a más radiografías de tórax, a técnicas más invasivas, como la fibrobroncoscopia y, con frecuencia creciente, a métodos de diagnóstico más modernos.

**2.2 Búsqueda activa en grupos de alto riesgo**

Pero, además, en esta etapa hay que ir más allá, hay que ampliar la pesquisa con la búsqueda activa de casos en los grupos de alto riesgo de hacer tuberculosis.

Un análisis reciente (Manuel Zúñiga, MINSAL, comunicación personal), muestra que actualmente alrededor de la mitad de los casos nuevos de tuberculosis en Chile, surgen de sectores minoritarios de la población, los llamados grupos de alto riesgo, constituidos especialmente por contactos de enfermos bacilíferos, infectados VIH, inmigrantes desde países con alta endemia y grupos especiales, especialmente población penal, pueblos originarios y ancianos abandonados.

**2.3 Nuevos métodos de diagnóstico**

Por fin, en esta etapa es esencial aprovechar las ventajas que ofrecen los Nuevos Métodos de Diagnóstico de la Tuberculosis, generalmente más sensibles, específicos y rápidos, aunque considerablemente más caros.

**Nuevas Técnicas Bacteriológicas**

- Nuevos medios líquidos de cultivo
- Métodos radiométricos (BACTEC)
- Métodos colorimétricos (BACTEC MGIT 960)

A pesar de la enorme cantidad y riqueza de investigaciones en busca de métodos de diagnóstico más modernos, debemos aceptar que en nuestro medio el diagnóstico de la tuberculosis sigue descansando en las técnicas bacteriológicas; por esto, tenemos el desafío de afinarlas cada vez más para aumentar su rendimiento. Especialmente importante es universalizar los medios de cultivo líquidos, mediante el BACTEC, ya sea el clásico, con indicador radiométrico o mejor con los indicadores colorimétricos, como el BACTEC MGIT 960 (*Mycobacterium Growth Indicator Tube*), para acortar el tiempo de los cultivos y de los estudios de sensibilidad<sup>4</sup>.

**Métodos Modernos de Diagnóstico**

1. Químicos (cromatografía, ADA, Interferón  $\gamma$ ).
2. Serológicos (determinación de anticuerpos).
3. Sondas genéticas (hibridación de ácidos nucleicos).
4. Técnicas de amplificación genética (PCR, LCR, SDA, TMA).
5. *Microarrays* (microarreglos o microconjuntos).

Pero, además de afinar cada vez más las técnicas bacteriológicas, debemos interiorizarnos de los métodos de diagnóstico más modernos, basados en los avances de la biología molecular y en la tecnología de los ácidos nucleicos.

**1. Químicos**

Los procedimientos cromatográficos para la determinación de los ácidos micólicos, característicos componentes de la pared micobacteriana, son bastante sensibles, pero demasiado caros; en cambio, la determinación de la actividad de Adenosindeaminasa (ADA) y, más recientemente del interferón  $\gamma$ , en los derrames de las serosas, son más accesibles.

**2. Serológicos**

Las técnicas que miden la respuesta inmunitaria humoral del huésped frente a la tubercu-

**Tabla 2. Diagnóstico actual de la tuberculosis**

Fase de salud pública	Fase clínica
En sintomáticos respiratorios: 2 baciloscopías de la expectoración	En pacientes con baciloscopías negativas, en tuberculosis infantil, y en tuberculosis extrapulmonar
Permiten diagnosticar entre el 70 al 90 % de los casos más contagiosos	Más baciloscopías Más cultivos (BACTEC) Más radiografías Técnicas más invasivas Nuevos métodos diagnósticos

losis, aunque distan de ser recientes, ya que se empezaron a investigar poco después del descubrimiento del bacilo de Koch, aun no demuestran suficiente sensibilidad en la práctica.

### 3. Sondas genéticas

A través de la hibridación de una muestra orgánica con sondas “calientes”, es decir con marcadores radioactivos o con sondas “frías”, o sea con marcadores cromógenos, se puede hacer un diagnóstico más rápido de tuberculosis o de micobacteriosis.

### 4. Técnicas de amplificación genética

Las técnicas derivadas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de sus numerosas variantes, ya se están empleando entre nosotros no sólo en Santiago, sino también en Antofagasta y Concepción, desgraciadamente en muy pequeña escala, en circunstancias que en otros países en desarrollo ya se usan en el diagnóstico de rutina de la tuberculosis. Aunque son muy prometedoras, aun no demuestran suficiente sensibilidad en los casos en que lo necesitamos más, es decir, en los pacientes con baciloscopías negativas.

### 5. Microarrays (microarreglos o microconjuntos)

Esta es una tecnología basada en la Biología Molecular. Expuesta en forma didáctica, basta disponer de los cerca de 4.000 genes que tiene cualquier Micobacteria, en una especie de tablero cuadrulado e hibridarlos con una muestra en estudio, para detectar las diferencias entre ambas. Cuando los genes son complementarios, dan una coloración determinada; cuando en la muestra en estudio hay genes diferentes, éstos se revelan porque presentan otra coloración. De esta manera, se están identificando los genes del bacilo tuberculoso que determinan la transmisibilidad, otros la virulencia, aquellos de los cua-

les depende la latencia, etc. Así se van conociendo los antígenos más específicos para el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, los genes más vulnerables que pueden ser blanco de nuevas drogas y se están identificando los epítopes más inmunógenos para la generación de nuevas vacunas.

## 3. Tratamiento abreviado y supervisado

- 3.1 Ajustes en el Esquema Primario.
- 3.2 DOTS “Intensificado”.
- 3.3 DOTS - Plus.
- 3.4 Estudios de sensibilidad modernos.
- 3.5 Nuevos tratamientos.
- 3.6 Nuevos desafíos: Tuberculosis multirresistente y TBC & SIDA.

### 3.1 Ajustes en el Esquema Primario

El esquema primario de tratamiento de la tuberculosis bacilífera es casi perfecto (Tabla 3). A pesar que es uno de los esquemas llamados 100% eficaces, porque es capaz de curar a todos los enfermos que lo siguen fielmente, en Chile sólo recientemente hemos sido capaces de alcanzar con él la modesta meta de la OMS, que propicia curar por lo menos el 85% de los casos bacilíferos. Esto se debe en gran parte a problemas operacionales, que dependen de la deficiente organización de algunos servicios, que son incapaces de prevenir un número aún excesivo de abandonos de tratamiento. Pero, también influye el aún excesivo número de pacientes que fallecen en las primeras semanas de la quimioterapia debido a lo tardío de su diagnóstico.

Vale la pena hacer algunos alcances sobre este esquema. Cabe hacer notar que ya no incluye la estreptomycin, medicamento que ha pasado a ser un fármaco de segunda línea.

Tabla 3. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar o extrapulmonar con bacteriología positiva

Drogas (mg)	Fase diaria 50 dosis - 2 meses 40 - 59 kg	Fase bisemanal 32 dosis - 4 meses
Isoniacida	300	800
Rifampicina	600	600
Pirazinamida	1.500	
Etambutol	1.200	

En enfermos de pesos inferiores a 40 kg o superiores a 60 kg deberán ajustarse las dosis por kg de peso.

Aunque la isoniácida es la droga más bactericida que se conoce, ya que en los primeros dos días de tratamiento mata más bacilos que todas las demás combinadas, por el hecho de actuar solamente en gérmenes en activa multiplicación, ejerce la mayor parte de su poder bactericida en los primeros días o semanas de quimioterapia. Esto transforma a la rifampicina en el agente antituberculoso más importante y el protegerla, asociándola con otros fármacos para evitar que los gérmenes se hagan resistentes a ella, ha pasado a ser el factor más importante para el éxito del tratamiento.

Por fin, actualmente se ha podido establecer que la pirazinamida es el fármaco más hepatotóxico de esa asociación y que, frente a la aparición de hepatitis, no debe volver a emplearse. Por otra parte, el etambutol siendo el medicamento más débil, cumple bien su papel de prevenir el desarrollo de resistencia bacteriana a las drogas mayores.

Estudios recientes han mostrado que los pacientes cavitarios, cuyos cultivos siguen positivos a los dos meses de tratamiento, recaen en una alta proporción (22%). De modo que hace pocos meses la Comisión de Tratamiento de la Tuberculosis del Ministerio de Salud acordó algunos cambios en este esquema. En primer lugar, se les practicará a todos los enfermos nuevos bacilíferos, además de las baciloscopías mensuales habituales, un cultivo al segundo mes de tratamiento. A los pacientes inicialmente cavitarios, que tengan la baciloscopía o el cultivo positivo al segundo mes, se les prolongará la terapia un mes más, hasta completar 7 meses o sea 40 dosis, en vez de 32, en la etapa intermitente.

Pero, hay que tomar en cuenta que este esquema casi perfecto choca con las debilidades humanas y sólo es efectivo en los casos nuevos de tuberculosis cuando es seguido fielmente. Y el problema es que por su larga duración, demasiados enfermos lo abandonan prematuramente. Así, no basta con indicar que el tratamiento se efectúe bajo observación directa; igualmente importante es asegurarse que los pacientes asistan regularmente a las Centrales de Tratamiento Controlado y que éstas sean organizadas para cumplir este propósito.

### 3.2 DOTS "Intensificado (enhanced)"

1. Atención centrada en el enfermo.
2. Facilitadores e incentivos.
3. Sistemas de rescate de los inasistentes.
4. Aplicación del Código Sanitario.

Se ha ido tomando conciencia que es necesario complementar la administración del tratamiento bajo observación directa (DOT) con una serie de medidas accesorias que faciliten la cooperación de los enfermos; es lo que se ha dado en llamar DOTS *enhanced*, o sea, DOTS intensificado.

**1. Atención centrada en el enfermo.** Lo primero es centrar la atención en el paciente, dándole toda clase de facilidades para que sea regular en su tratamiento, educando al personal que lo atiende para que se adapte a sus peculiaridades raciales y culturales.

**2. Facilitadores e incentivos.** Se ha demostrado la utilidad de agregar medidas facilitadoras, por ejemplo, flexibilidad en el horario de atención, administración del tratamiento cerca del hogar o del lugar de trabajo del enfermo, pagarle la locomoción a los que asisten, etc.

También los incentivos, que van desde dinero y especies, hasta ayuda para resolver los numerosos problemas sociales y domésticos que tienen estos enfermos, han demostrado mejorar su cooperación.

**3. Sistemas de rescate de los inasistentes.** Es esencial organizar sistemas de rescate de los enfermos que dejan de acudir al consultorio regularmente. No se puede permitir ninguna inasistencia al tratamiento sin tomar alguna acción: desde llamada telefónica cuando esté disponible, hasta visita domiciliaria.

**4. Aplicación del Código Sanitario.** Como existe una pequeña proporción de enfermos muy poco cooperadores, a pesar de todas las facilidades que se les den, en algunos países existe la medida extrema de recurrir al llamado "confinamiento involuntario", que consiste en alguna forma de encarcelamiento, para obligarlos, por razones de Salud Pública, a seguir su tratamiento hasta su curación, lo que es especialmente importante en los portadores de tuberculosis multirresistentes. Aunque el Código Sanitario de Chile lo permitiría, en nuestro medio rara vez se ha recurrido a medidas tan coercitivas.

### 3.3 DOTS-Plus

- Etionamida - Protionamida.
- Kanamicina - Amikacina - Capreomicina.
- Quinolonas (Ciprofloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina).
- Cicloserina.
- Acido Paraminosalicílico (PAS).

Este concepto se refiere a la necesidad de asegurar el tratamiento no sólo de los casos nuevos de tuberculosis, sino también de los casos resistentes, con la provisión de drogas de

segunda línea, muy escasas en algunos países en desarrollo. La OMS ha creado recientemente un "Green Committee" para asegurar el tratamiento de estos pacientes a partir de la provisión de drogas de excepción a bajo costo, para los países que carecen de ellas y de recursos para adquirirlas. En Chile, también estamos teniendo muchas limitaciones para conseguir algunos medicamentos que son esenciales para tratar los casos crónicos más resistentes. Se hace necesario, por lo menos, regularizar la provisión de cicloserina y asegurar la adquisición de ácido para-amino salicílico (PAS).

### 3.4 Estudios de Sensibilidad Modernos

1. Polimorfismos del gen rpo  $\beta$  (Rifampicina)
2. Mutaciones del gen Kat G (Isoniacida):
  - Concepto de *fitness* (buenas condiciones) de los bacilos resistentes.
  - Transmisión-Contagio *versus* Patogenicidad-Virulencia.

Es necesario introducir en nuestro medio nuevos estudios de sensibilidad, basados en la tecnología de los ácidos nucleicos. En esencia se trata de la incorporación de técnicas genéticas para identificar las mutaciones de genes específicos que determinan la resistencia bacteriana.

**1. Polimorfismos del gen rpo  $\beta$ .** La mutación más conocida es la que produce variados polimorfismos en el gen rpo  $\beta$  (el gen de la RNA polimerasa en su subunidad  $\beta$ ), que explica la resistencia de más del 95 % de los casos para la rifampicina. Basta su determinación para plantear el diagnóstico de tuberculosis multirresistente, dado que la resistencia a la rifampicina, habitualmente se acompaña de resistencia a la isoniacida.

**2. Mutaciones del gen Kat G.** En cambio, en la resistencia a la isoniacida pueden participar distintos genes, pero el más frecuente es el Kat G, que codifica para las enzimas catalasa y peroxidasa, que son esenciales para la supervivencia del bacilo. Así, los bacilos que se hacen resistentes a la isoniacida se cree ahora que serían también menos virulentos, en jerga anglosajona, tendrían menor *fitness*, lo que explicaría que a pesar del enorme número de personas que están infectadas con bacilos resistentes, sólo hayan aparecido epidemias de tuberculosis multirresistente en enfermos de SIDA, cuya menor competencia inmunológica permite el desarrollo de la enfermedad aun a partir de bacilos menos virulentos. Sin embargo, aun no se puede predecir cuándo un bacilo resistente a la isoniacida es realmente menos virulento.

Por otra parte, podemos distinguir ahora entre cepas más transmisibles, lo que favorece el contagio a sus contactos, diferenciándolas de cepas más virulentas, o sea más patógenas, con mayor capacidad de determinar enfermedad.

### 3.5 Nuevos tratamientos

Por fin, hay que estar alertas al desarrollo de nuevos tratamientos, ya sean nuevas drogas o derivados inmunológicos: inmunomoduladores o inmunofármacos.

#### Nuevas drogas antituberculosas

- Nuevas Rifamicinas (rifabutina, rifapentina).
- Nuevas Quinolonas (moxifloxacina, gatifloxacina).
- Oxazolidinonas (linezolid).
- Nitroimidazopyranos (nitroimidazoles - PA 824).
- Diarylquinolinas (R 207910).

Se ha desencadenado una búsqueda frenética, en los últimos años, para encontrar nuevas drogas de acción antituberculosa.

Infortunadamente, hay que estudiar alrededor de 10.000 sustancias, a un costo de varios millones de dólares, para encontrar una sola prometedora para su empleo en clínica. Actualmente están en estudio varias decenas de nuevos compuestos químicos, pero en esta oportunidad sólo mencionaré los cinco grupos más prometedores, ahondando un poco en los dos medicamentos más estudiados: la rifapentina y el moxifloxacino.

La rifapentina tiene una vida media 6 veces más prolongada que la rifampicina, lo que permite su administración una vez por semana, facilitando la supervisión del tratamiento. El problema aun no resuelto es con qué droga acompañarla, porque al asociarla con la isoniacida, también administrada una vez por semana, algunos enfermos presentan un porcentaje inaceptable de recaídas.

El mayor avance actual está representado por la aparición de las quinolonas de cuarta generación, específicamente el moxifloxacino y el gatifloxacino, que tienen notables propiedades farmacológicas. Las asociaciones medicamentosas que contienen moxifloxacino son capaces de esterilizar el pulmón y el bazo de las ratas dos meses antes que los tratamientos actuales. Por lo menos en la tuberculosis experimental de las ratas, el moxifloxacino aparece con una actividad bactericida cercana a la de la isoniacida y una actividad esterilizante parecida a la de la rifampicina. Más aún, se cree que también actuaría sobre los bacilos latentes. Existe una serie de

investigaciones en marcha que sugieren que con asociaciones que contengan moxifloxacino desde el comienzo del tratamiento, éste podría acortarse a 4 meses también en el hombre.

### **Inmunomoduladores**

- Interferón  $\gamma$ .
- Bloqueadores TNF- $\alpha$ : talidomida.
- Interleukinas: IL 2 - IL 12.
- Vacunas: *Mycobacterium vaccae*.

Los intentos por potenciar la terapia de la tuberculosis agregando inmunomoduladores, también llamados inmunofármacos, hasta ahora no han dado resultado, a pesar de ser una línea de investigación muy razonable. Basta considerar que sólo uno de cada 10 individuos infectados por el bacilo de Koch se enferma de tuberculosis a lo largo de su vida; es decir, nueve de cada diez son capaces de controlar la infección poniendo en marcha mecanismos inmunológicos muy eficientes, en parte ya conocidos, pero que aún no somos capaces de manipular.

Hasta ahora, el empleo de interferón  $\gamma$  en nebulizaciones o las inyecciones subcutáneas de Interleukina 2, sólo han mostrado discretos efectos para el tratamiento de algunas tuberculosis multirresistentes. La inmunización con *Mycobacterium vaccae*, en la cual se tenían puestas tantas esperanzas, hasta el momento tampoco ha dado buenos resultados.

### **3.6 Nuevos Desafíos**

Durante los últimos decenios se han presentado nuevos desafíos que representan nuevas dificultades para el control de la tuberculosis. Me referiré solamente a dos de ellos, la Tuberculosis Multirresistente (MDR-TB) y la asociación Tuberculosis-SIDA.

#### ***Tuberculosis Multirresistente (MDR-TB)***

Durante los últimos años se ha cernido sobre el mundo el espectro de la denominada Tuberculosis Multi-Drogo-Resistente (MDR-TB) o simplemente tuberculosis multirresistente, que es aquella que presenta resistencia simultánea por lo menos a los dos principales medicamentos antituberculosos, la isoniácida y la rifampicina. Es lo que se ha dado en llamar la tercera epidemia de la tuberculosis, siendo la segunda la desencadenada por el SIDA<sup>5</sup>.

La OMS ha calculado que ya hay en el mundo más de 50 millones de individuos contagiados con bacilos multirresistentes. Bastaría que el 10% de ellos desarrollara la enfermedad para que nos encontráramos con una epidemia de

tuberculosis multirresistente de grandes proporciones. Sin embargo, como hemos visto, sólo cabe esperar que esto se produzca, en mayor proporción, en los pacientes inmunodeprimidos.

Afortunadamente en Chile el problema de la multirresistencia bacteriana es muy limitado, en gran parte gracias a la universalidad de los tratamientos supervisados que previenen las distintas formas de monoterapia. Aunque las tasas de resistencia primaria se siguen manteniendo en nuestro país cercanas al 10%, las de multirresistencia han estado consistentemente por debajo del 1%. No es el caso de varios de nuestros vecinos latinoamericanos (Tabla 4).

Se están creando modelos matemáticos para predecir dónde aparecerán epidemias de tuberculosis multirresistente en los próximos 30 años y ya se habla de "zonas calientes" que son aquellas en las cuales la incidencia de multirresistencia es superior a 5 % por año.

#### ***Tuberculosis y SIDA***

1. Más reacciones adversas (más abandonos).
2. Más interacciones de drogas (Rifampicina/ antiproteasas).
3. Más reacciones sistémicas (por restitución inmunológica).
4. Cambios en el diagnóstico y en el tratamiento.

Otro gran desafío es la asociación de la tuberculosis con el SIDA que es sabido que empeora considerablemente el pronóstico de ambas enfermedades. Es así como a nivel mundial la causa más frecuente de muerte del SIDA es la tuberculosis. Con razón se las ha denominado "la pareja diabólica" o "el dúo maldito".

La introducción de los modernos agentes antiretrovirales ha cambiado dramáticamente el pronóstico de la tuberculosis asociada al SIDA. Hasta hace poco, en Chile, cerca de la mitad de los pacientes que presentaban esta combinación moría antes de completar su tratamiento anti-tuberculoso. La principal causa de estas muertes no era la tuberculosis misma, sino las otras enfermedades oportunistas propias del SIDA, ya que la tuberculosis determina un aumento del TNF- $\alpha$  que acelera la duplicación del virus. Es interesante que -por otra parte- los bloqueadores del TNF- $\alpha$ , actualmente indicados para el tratamiento de algunas formas de artritis reumatoídea, facilitan la reactivación de la tuberculosis.

Con los tratamientos antiretrovirales modernos, la letalidad de la asociación Tuberculosis-SIDA puede reducirse a alrededor del 5%, es decir a, cifras no muy diferentes de las que tienen los tuberculosos VIH negativos. Pero esta

Tabla 4. Resistencia primaria a fármacos anti-TBC en América Latina 1994 - 2002

País	Isoniacida %	Rifampicina %	Estreptomicina %	Etambutol %	Resistencia Primaria %	MDR*
Argentina	2,9	1,1	6,6	1,9	-	0,9
Bolivia	10,2	6,0	9,8	5,0	23,9	1,2
Brasil	5,9	1,1	3,6	0,1	8,6	0,9
Colombia	8,5	0,5	10,0	0,5	13,4	1,5
Cuba	0,7	0,0	3,9	0,4	4,6	0,0
Chile	0,7	0,7	7,4	0,0	9,0	0,4
Nicaragua	9,4	1,8	8,7	0,7	15,6	1,2
Perú	9,0	4,0	11,7	2,6	18,0	3,0
Rep. Dominicana	19,8	16,2	21,1	3,6	40,6	6,6
Uruguay	0,4	0,4	0,8	0,0	1,7	0,0
Venezuela	1,8	2,7	2,7	0,5	4,1	0,9

Organización Panamericana de la Salud. 2003

\*MDR: Resistencia a Isoniacida y Rifampicina

asociación presenta algunos problemas especiales.

**1. Más reacciones adversas y más abandonos.** Por el mayor número de medicamentos hay menos adherencia al tratamiento y más abandonos. Por lo mismo, hay más efectos secundarios, por la simple suma de los que determina el tratamiento de cada condición por separado.

**2. Más interacciones de drogas.** Además, se presenta el problema de la interacción entre la rifampicina, poderoso inductor de varias enzimas del sistema citocromo P450 en el hígado, con los modernos agentes antivirales, especialmente las antiproteasas y los antiretrovirales no nucleósidos, lo que generalmente contraindica el empleo de ambos agentes juntos, limitando considerablemente la eficacia del tratamiento de la tuberculosis. A veces puede reemplazarse la rifampicina por rifabutina, que es menos inductora de enzimas hepáticas, pero se trata de una droga más cara, más tóxica y menos accesible.

Afortunadamente, el descubrimiento de nuevos agentes antivirales, carentes de estas complicadas interacciones, permite asociaciones alternativas que son del dominio de los especialistas.

**3. Más reacciones sistémicas.** Otro fenómeno que se ha observado en estos pacientes es la aparición de inesperadas agravaciones sintomáticas o radiológicas durante las primeras semanas de tratamiento. Son las llamadas reacciones sistémicas o paradójales, consistentes en fiebre elevada, aparición o exacerbación de adeno-

patías, dolores abdominales, nuevos infiltrados radiológicos, derrames pleurales, etc.

Estas reacciones paradójales, que ya se habían observado más raramente, al inicio del tratamiento de tuberculosis muy avanzadas, se han descrito ahora en los enfermos de SIDA sometidos a la doble terapia, hasta en el 45% de los casos. Se estima que se deben al llamado fenómeno de la restitución inmunológica. No son indicación de cambios del tratamiento, aunque pueden requerir del agregado de corticoesteroides durante algunas semanas.

**4. Cambios en el diagnóstico y en el tratamiento.** La asociación Tuberculosis-SIDA también obliga a cambios en el diagnóstico, ya que ahora no basta encontrar bacilos alcohol-ácido resistentes; puede ser necesario ir a la identificación de los que pueden corresponder a micobacterias ambientales, causantes de micobacteriosis. Las micobacteriosis sistémicas, especialmente las debidas al *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), son especialmente frecuentes en los enfermos de SIDA más inmunodeprimidos, con niveles de CD4 bajo 50 células/ml. En estos pacientes es necesario tener presente este diagnóstico diferencial y emplear métodos de cultivo más rápidos y sondas genéticas específicas, ya que las micobacterias ambientales tienen diferente pronóstico y tratamiento.

También hay que introducir cambios en el esquema terapéutico. Se tiende a recomendar la prolongación de éste a 9 meses, por la posibilidad de mayores recaídas que con el régimen

estándar. Además, se ha visto que los casos que tienen CD4 menores de 100 células/ml y reciben tratamientos intermitentes desde la partida, recaen en mayor proporción y, lo que es más grave, pueden hacerlo con bacilos resistentes a la rifampicina. Por esto, actualmente se recomienda que las tuberculosis asociadas al SIDA se traten con esquemas diarios o por lo menos tres veces por semana, tanto en la primera como en la segunda fase, para evitar la mayor intermitencia que implica su administración sólo dos veces por semana.

#### **4. Suministro regular de medicamentos**

- 4.1 Asegurar provisión de todas las drogas de segunda línea.
- 4.2 Combinación de medicamentos en un solo comprimido.
- 4.3 Insumos para las nuevas tecnologías.

##### **4.1 Asegurar provisión de todas las drogas de segunda línea**

Cabe insistir que en esta etapa del Programa no pueden faltar ni los medicamentos esenciales ni los de segunda línea, correspondientes al llamado DOTS-Plus.

##### **4.2 Combinación de medicamentos en un solo comprimido**

Un gran avance para facilitar los tratamientos supervisados e impedir el desarrollo de resistencia bacteriana, es el empleo de combinaciones de dosis fijas de dos o más medicamentos en el mismo comprimido, como recomiendan las organizaciones internacionales.

Además, esto tiene la gran ventaja de reducir considerablemente el número de tabletas que deben deglutir los enfermos, que actualmente alcanza a 16 en promedio, en la fase diaria de tratamiento.

##### **4.3 Insumos para las nuevas tecnologías**

Por fin, deben considerarse no sólo los medicamentos para el tratamiento, sino también los equipos e insumos que requerirán los laboratorios de biología molecular para el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos.

#### **5. Sistemas uniformes de registros e información**

- 5.1 Afinar la vigilancia epidemiológica.
- 5.2 Intensificar las investigaciones operacionales.
- 5.3 Ampliar los estudios de cohortes de tratamiento.

##### **5.1 Afinar la vigilancia epidemiológica**

En esta etapa tenemos que disponer del máximo de información sobre la endemia, afinado al máximo los sistemas de vigilancia epidemiológica que permitan tomar las medidas correctivas necesarias para perfeccionar las estrategias.

##### **5.2 Intensificar las investigaciones operacionales**

Es esencial estimular y refinar las investigaciones operacionales, especialmente los estudios de contactos, las causas de demoras en el diagnóstico, las causas de abandonos del tratamiento, las auditorías de fracasos y de muertes, etc.

##### **5.3 Ampliar los estudios de cohortes de tratamiento**

Deben ampliarse los estudios de cohortes para incluir a todos los enfermos que inician cualquier esquema de tratamiento, abarcando tanto los casos nuevos, como los antes tratados y los multirresistentes.

#### **6. Intensificar las medidas preventivas**

- 6.1 Nuevas vacunas
- 6.2 Más quimioprofilaxis
- 6.3 Mejorar el diagnóstico de la infección tuberculosa
- 6.4 Control de la transmisión intrahospitalaria
- 6.5 Incorporar las técnicas de la Epidemiología Molecular

Pero, en la etapa en que estamos actualmente, no basta con ampliar las 5 medidas que recomienda la estrategia DOTS; es necesario agregar una sexta medida que consiste en intensificar las medidas preventivas.

##### **6.1 Nuevas vacunas**

- Vivas y atenuadas por manipulación genética.
- No viables -subunidades de BK- ADN desnudo.
- Nuevas formas de administración.
- Vacunas polivalentes.

La vacuna BCG es una de las vacunas más empleadas en el mundo. Sin embargo, son conocidas sus limitaciones. Recientemente, el Ministerio de Salud ha decidido suspender la revacunación de los escolares a la entrada al colegio, manteniendo la vacunación BCG del recién nacido, que se estima que deberá seguir protegiendo a esta población especialmente vulnerable a la tuberculosis, por muchos años más.

Hay miles de investigadores que en los últimos decenios están a la búsqueda de una vacu-

na más eficaz que la BCG para controlar la tuberculosis, una vacuna que proteja a los no infectados, pero también a los infectados y aun a los enfermos, aumentando su inmunidad a través de la introducción de epítopes del bacilo de Koch que sean capaces de despertar una respuesta inmunitaria Th 1 más efectiva del huésped. Pues bien, esta vacuna está en proceso de desarrollo, siguiendo diversas líneas de investigación. Si tiene éxito, sin duda cambiará totalmente el manejo de la tuberculosis y de muchas enfermedades infecciosas.

Se ha planteado que una especie de BCG polivalente, a la cual se le hayan introducido genes específicos del *M. tuberculosis* y, eventualmente, antígenos frente a otras enfermedades infecciosas podría, en un futuro tal vez no tan lejano, ser nebulizado en una sala de cine, de modo que mientras vemos nuestra película favorita, podamos quedar inmunizados frente a todas las pestes que azotan a la humanidad.

## 6.2 Tratamiento de la infección: quimioprofilaxis

1. Isoniacida (durante 6 a 9 meses).
2. Rifampicina - Pirazinamida (durante 2 meses).
3. Rifampicina (durante 4 meses).
4. Rifapentina - Isoniacida (1 vez a la semana por 2-3 meses).

El tratamiento de la infección tuberculosa, conocido también con el nombre de quimioprofilaxis, aumenta sus indicaciones a medida que la enfermedad se bate en retirada en una población, porque es entonces cuando la mayoría de los casos nuevos vienen de reactivaciones endógenas a partir de infecciones pretéritas y es necesario identificar a los infectados de alto riesgo de desarrollar la enfermedad, para aplicarles un tratamiento preventivo que controle su infección oculta.

1. La isoniacida es aun el "gold standard" de la quimioprofilaxis. Recientes trabajos confirman una vez más que su toxicidad hepática es muy baja, inferior a 0,5%, de modo que no debemos temer aumentar sus indicaciones en nuestro medio. Sin embargo, el hecho de requerir entre 6 y 9 meses para ser plenamente efectiva, ha inducido a la búsqueda de otras alternativas.

2. Hasta hace poco se recomendaba la asociación de rifampicina-pirazinamida, las drogas más esterilizantes, que administradas durante 2 meses, diaria o intermitentemente, demostraron ser igualmente eficaces que 6 meses de isonia-

cida. Pero, esto era en los portadores del VIH; por razones no muy claras, al aplicar este esquema a individuos VIH (-), en éstos apareció una toxicidad hepática prohibitiva, lo que ha hecho que se contraindique esta indicación en ellos.

Otra alternativa, en estudio, consistiría en administrar rifampicina sola durante 4 meses. Esta es la opción que se esta prefiriendo actualmente en algunos Centros en Estados Unidos, sin que se disponga aún de investigaciones que la avalen.

Por fin, se está explorando el empleo de rifapentina asociada a isoniacida o a moxifloxacina una vez por semana, durante 2 ó 3 meses, o sea con un total de sólo 8 ó 12 dosis, como una posible solución para acortar el tiempo de quimioprofilaxis y mejorar su adherencia.

Actualmente un gran número de investigadores se está concentrando en dilucidar los mecanismos que permiten al bacilo de Koch entrar en fase latente después de la infección y persistir en las lesiones tuberculosas aun después de largos cursos de quimioterapia. Ya han sido identificados los genes y enzimas que permiten que los bacilos supriman sus funciones metabólicas y entren en fase latente cuando están en un ambiente estresante para ellos. Esto sucede, por ejemplo, cuando tienen que enfrentarse con la inmunidad del huésped durante la primoinfección o, con la quimioterapia, durante el tratamiento. Si las micobacterias no tuvieran esta propiedad, hace mucho tiempo que habrían sido eliminadas con nuestra quimioterapia tan efectiva.

## 6.3 Diagnóstico de la Infección Tuberculosa

1. Reacción de tuberculina (PPD).
2. *Quantiferon TB test* (con PPD – IFN  $\gamma$ ).
3. *Quantiferon TB - Gold* (con ESAT 6 y CPF 10).
4. ELISPOT Interferon Gamma Assay (células).

Para poder actuar sobre los bacilos latentes, primero tenemos que diagnosticar la situación de infectado. Esto lo hemos hecho hasta ahora, en forma muy imperfecta, con la reacción de tuberculina, o sea mediante el PPD.

**1. Reacción de tuberculina (PPD).** Es sabido que la reacción de tuberculina tiene una serie de limitaciones: requiere de dos visitas, de personal especializado, tanto para su administración como para su medición e interpretación; tiene una inaceptable variación en su lectura tanto inter-observador como intra-observador, y tanto su sensibilidad como su especificidad dejan mucho que desear. Por fin, su repetición puede determinar un efecto *booster* (amplificador), anamnóstico o de refuerzo, de difícil interpreta-

ción. Es por esto que desde hace mucho tiempo se está buscando un método más simple, sensible y específico, que en un solo acto médico, con la simple extracción de un poco de sangre, permita hacer el diagnóstico de infectado por tuberculosis.

Los primeros intentos fueron poco afortunados. Consistían en observar al microscopio la transformación blástica que experimentan los linfocitos de los sujetos infectados cuando se cultivan con un antígeno apropiado como es el PPD.

En los últimos años, con el avance de las técnicas que permiten medir con gran precisión pequeñas cantidades de Interferón  $\gamma$ , han aparecido métodos que en vez de evaluar la transformación blástica de linfocitos sensibilizados por los antígenos del bacilo de Koch, miden el Interferón  $\gamma$  que ellos liberan cuando están sensibilizados. Así se han desarrollado varias técnicas muy interesantes.

**2. *Quantiferon TB Test (con PPD)*.** En una de ellas, el llamado "Quantiferon TB Test", en un kit que ya está comercializado, se utiliza como antígeno el simple PPD. Pero este método tiene el inconveniente que no distingue entre los sensibilizados por el bacilo tuberculoso y los infectados por micobacterias ambientales o vacunados con la BCG.

**3. *Quantiferon TB-Gold (con ESAT 6-CPF 10)*.** Esta técnica es más útil para nuestros propósitos, porque emplea dos antígenos que son específicos del *M. tuberculosis* variedad humana, el ESAT-6 (*Early Secreted Antigenic Target*, con una proteína de 6 kDa) y el CFP 10 (*Culture Filtrate Protein*, de 10 kDa), lo que permite hacer el diagnóstico de infectado tuberculoso con alta especificidad, ya que diferencia los individuos infectados con el bacilo de Koch de aquellos sensibilizados por la vacuna BCG o por micobacterias ambientales.

**4. *ELISPOT Interferón Gamma assay*.** Es una variación de la técnica anterior. También emplea ESAT 6 y CPF 10, pero mide el número de células ("spots") que al ser activadas por estos mismos antígenos liberan Interferón  $\gamma$ . Se estima que sería más sensible aún.

Debemos estar alertas al perfeccionamiento de estas investigaciones u otras derivadas de los mismos conceptos, porque ellas prometen facilitar la identificación de los portadores de bacilos de Koch vivos en estado latente para, eventualmente, someterlos a tratamientos preventivos. Algunos especialistas incluso creen que podrán ayudar al diagnóstico de la tuberculosis.

#### **6.4 Medidas de Control de la Transmisión Intrahospitalaria**

1. Medidas administrativas.
2. Control ambiental.
3. Protección individual.

El personal de salud que atiende a los enfermos tuberculosos o procesa sus muestras en los laboratorios de microbiología, es un reconocido grupo de mayor riesgo que la población general de desarrollar la enfermedad.

Las medidas para prevenir la transmisión de la tuberculosis en los hospitales y laboratorios pueden ser bastante complejas.

**1. *Medidas administrativas*.** Son las más importantes. Consisten en organizar los servicios para asegurar el diagnóstico y tratamiento oportuno de los enfermos bacilíferos, para lo cual es esencial la educación y cooperación del personal de salud en todos los niveles.

**2. *Medidas de control ambiental*.** Pueden llegar a ser muy costosas cuando comprenden cambios arquitectónicos para asegurar una adecuada renovación del aire en las salas de hospitalización. En la práctica se recurre con más frecuencia al aislamiento de los pacientes bacilíferos, los que deberán desplazarse con mascarillas apropiadas cuando deban salir de sus habitaciones. También es útil la instalación de luz ultravioleta en las áreas donde se concentran más los enfermos.

**3. *Medidas de protección individual*.** Sólo se justifican en situaciones de alto riesgo, como pueden presentarse durante procedimientos endoscópicos. En estos casos se recomienda el empleo por parte del personal de "Respiradores 95%" que utilizan los llamados filtros de alta eficiencia.

#### **6.5 Epidemiología Molecular**

1. Estudio de epidemias (fuentes de transmisión).
2. Reactivaciones endógenas versus Infecciones recientes.
3. Recaídas versus reinfecciones exógenas.
4. Determinación de contaminaciones intralaboratorio.

Por fin, es necesario incorporar las técnicas de la llamada Epidemiología Molecular, basadas especialmente en el análisis de los Fragmentos de Restricción de Longitud Polimorfa, conocidos como RFLP, según las siglas anglosajonas, que permite medir las llamadas "huellas digitales" o "*fingerprinting*" de muchas enfermedades y condiciones y está revolucionando la medicina. En tuberculosis ya está cambiando la epidemiología clásica de la enfermedad.

**1. Estudio de Epidemias.** Se está haciendo necesario conocer cuáles son las cepas tuberculosas más prevalentes en cada país y en cada región y diagnosticar los “clusters”, es decir agrupaciones de enfermos con la misma cepa micobacteriana, lo que denota un contagio reciente y, por lo tanto, la fuerza de la transmisión de la enfermedad y las fallas de los programas de control.

En Nueva York, por ejemplo, en la cima de su epidemia de tuberculosis multirresistente, se identificó la famosa “cepa W”, que resultó ser resistente a todos los agentes antituberculosos conocidos. Ahora se sabe que está estrechamente relacionada con la cepa Beijing, que es hipertransmisora y más virulenta y se ha encontrado con mayor frecuencia en enfermos multirresistentes.

**2. Reactivaciones endógenas versus Infecciones recientes.** Así se han podido estudiar mejor las microepidemias de tuberculosis que se producen en los grupos de alto riesgo, como son los infectados VIH y los confinados en prisiones y hogares de ancianos, diferenciando las infecciones recientes de las reactivaciones endógenas. Varios estudios han demostrado que en algunos países desarrollados, donde se creía que la gran mayoría de los casos nuevos de tuberculosis venían de la reactivación de infecciones pretéritas, en realidad éstos derivan en alta proporción de transmisiones recientes, lo que determina cambios en las medidas de control.

**3. Recaídas versus reinfecciones exógenas.** Esta técnica ha permitido aclarar que muchas de las que se estimaban como recaídas y por lo tanto fracasos de los esquemas de tratamiento, en realidad se deben a nuevas infecciones, es decir a reinfecciones exógenas. Esto ocurre con más frecuencia en países con alta endemia de tuberculosis y en grupos de alto riesgo.

**4. Determinación de contaminaciones intra-laboratorio.** Sólo en los últimos años hemos tomado conciencia que los exámenes bacteriológicos falsos positivos, tanto en lo que se refiere a las baciloscopías como a los cultivos, pueden alcanzar entre el 2-4% aún en laboratorios con buenos controles de calidad. Estas cifras pueden ser considerablemente superiores

en laboratorios particulares, fuera del control del Instituto de Salud Pública.

Las técnicas de “*fingerprinting*” han resultado ser muy útiles para identificar las contaminaciones intra-laboratorio, con la demostración de muestras positivas, con idéntico patrón RFLP, provenientes de distintos pacientes.

En publicaciones anteriores caí en el error de afirmar: “La tuberculosis es una enfermedad derrotada”. Temo que ahora debo finalizar diciendo: “La tuberculosis **no es aún** una enfermedad derrotada”. Sin embargo, bastaría un nuevo descubrimiento científico, como sería el de una droga con propiedades más esterilizantes que la rifampicina, o el de un agente capaz de actuar sobre los bacilos latentes, o el de una vacuna universal contra la tuberculosis, para cambiar nuestros actuales programas de control y tornar obsoletas muchas de estas nuevas técnicas y estrategias.

En tanto esto no ocurra, tenemos la responsabilidad de aplicar con creciente eficiencia las herramientas de las cuales actualmente disponemos e ir incorporando –juiciosamente– las nuevas tecnologías que se siguen creando. Sólo así podremos alcanzar el sueño de eliminar la tuberculosis de la faz de la tierra<sup>6</sup>.

## Bibliografía

- 1.- ZÚÑIGA M. Chile inicia la primera etapa de la eliminación de la tuberculosis. Rev Chil Enf Respir 2000; 16: 105-10.
- 2.- ZÚÑIGA M, ROJAS M. Programa de control de la tuberculosis año 2000. Avances hacia la eliminación. Rev Chil Enf Respir 2002; 18: 55-63.
- 3.- FARGA V. Tuberculosis, presente y futuro. Rev Chil Enf Respir 1995; 11: 48-59.
- 4.- PIFFARDI S, LUNAA, SAKURADA A, LEPE R. Evaluación comparativa del método automatizado BACTEC MGIT 960 con el método de las proporciones para determinar susceptibilidad a drogas antituberculosas en Chile. Rev Chil Enf Respir 2004; 20: 139-43.
- 5.- NEVILLE K, BROMBERG A, BROMBERG R, BONK S, HANNA B A, BROM W N. The Third Epidemic-Multidrug-Resistant Tuberculosis. Chest 1994; 105: 45-8.
- 6.- FARGA V. La conquista de la tuberculosis. Rev Chil Enf Respir 2004; 20: 101-8.

---

Correspondencia a:  
Dr. Victorino Farga C.  
Providencia 2608, piso 3  
Santiago-Chile  
E-mail: vfarga@terra.cl