

Panel Foro

“Estado actual de la lucha antituberculosa en Venezuela”

Drs. Felipe Martín Piñate, José M. Avilán Rovira

Por decisión de la Junta Directiva de la Academia Nacional de Venezuela, el 12 de abril de 2007 se realizó en el Salón de Sesiones, el Panel Foro: “Estado actual de la lucha anti-tuberculosa en Venezuela”, actividad que fue coordinada por los Dres. Felipe Martín Piñate y José M. Avilán Rovira.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis sigue siendo desde la más remota antigüedad hasta el presente la enfermedad infecciosa más feroz que ha sufrido la humanidad. Causal del mayor número de muertes. Es una de las enfermedades de las cuales más se ha escrito, publicado e investigado científicamente a todo lo largo de la historia de la medicina. Se estima que data de más de cinco millones de años, como enfermedad y el *Mycobacterium* (*Mycobacterium ulcerans*) más de cien millones de años. En efecto, la historia de la tuberculosis es una historia de millones de años que ha afectado todas las áreas del planeta, como ha sido demostrado por estudios arqueológicos en esqueletos y momias portadoras de lesiones tuberculosas, en diferentes latitudes.

La historia de la tuberculosis es más antigua que la historia registrada y que cualquier documento académico. Es parte integral de la historia de la medicina. En el período paleolítico la tuberculosis fue una enfermedad endémica entre animales, especialmente entre mamíferos, posiblemente causada por el *Mycobacterium bovis*.

Unos siete mil años a.C., con el desarrollo de la agricultura, apareció el *Mycobacterium tuberculosis* como mutante del *Mycobacterium bovis*. Así

encontramos descripciones de la enfermedad en civilizaciones antiguas, como en Mesopotamia, donde fue considerada “la reina de las enfermedades”. En Egipto constituyó una de las siete plagas citada en dos oportunidades en el antiguo testamento, en la India se llamó “consunción” para significar cuerpo gastado, en Grecia “tisis” y en Europa “peste blanca”, representando la primera gran epidemia que se desarrolló durante todo el siglo XIX y la primera mitad del siglo XX, que según el Dr. Frank Ryan, afectó a un billón de personas durante la primera mitad del siglo XX, según describió en su libro: “La Olvidada Plaga”.

En 1985, debido a la pandemia del SIDA, la tuberculosis se transforma en un síndrome expansivo tuberculosis-SIDA que con el desarrollo de la multidrogoresistencia, se presenta en los momentos actuales como un grave problema de salud pública, especialmente en los países de bajos recursos económicos.

Sobradas razones tiene la Academia Nacional de Medicina para ocupar este espacio y tiempo con el propósito de discutir la temática a manera de panel-foro cuyo objetivo principal es generar consideraciones y recomendaciones que orienten en un control más efectivo de la tuberculosis. Para tal fin presentamos como objetivos específicos:

- 1º Actualizar la epidemiología de la tuberculosis en Venezuela: análisis de indicadores. Dr. J. M. Avilán Rovira.
- 2º Informar sobre la normativa que rige el control de la tuberculosis en Venezuela. (Programa Nacional de control de la tuberculosis), Dr. Alexis

ESTADO ACTUAL DE LA LUCHA ANTITUBERCULOSA

Guilarte.

- 3° Destacar la asociación TB-SIDA en la contextualización temática, Dr. José Ramón García Rodríguez.
- 4° Presentar el problema de la tuberculosis multidrogorresistente, Dra. Hilda Ponte.
- 5° Informar sobre la situación actual de la tuberculosis en población indígena venezolana, Dra. Mercedes España.

Derecho de palabra, consideraciones y recomendaciones derivadas de la jornada que serán presentadas a la Academia Nacional de Medicina para los fines consiguientes.

1. El Dr. José M. Avilán Rovira, profesor titular de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, inició las exposiciones con un análisis de las cifras de mortalidad y morbilidad por tuberculosis en el país.

Con los datos de mortalidad publicados en los Anuarios de Epidemiología y Estadística Vital, del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, hasta 1995 y en los Anuarios de Mortalidad, publicados por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social desde 1996, se calcularon las tasas por cien mil habitantes entre 1940 y 2005, últimas disponibles, que presentamos en el Cuadro 1, junto con las tasas de incidencia obtenidas del Informe del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, editado por los doctores Alexis J. Guilarte R y Mercedes España C.

Como puede observarse, el descenso de la mortalidad por tuberculosis, ocurrida en 1950, puede explicarse por el impacto del plan de asistencia hospitalaria, establecido a partir de 1946, pero muy especialmente con el advenimiento de los

medicamentos tuberculostáticos en 1952, estreptomycin, isoniacida, ácido paraminosalicílico, que produjo un importante avance en el tratamiento de la enfermedad. Mientras la tasa descendió en un 35 % entre 1940 y 1950, el descenso fue casi el doble entre 1950 y 1960. Obsérvese como la tasa de letalidad descendió de un poco más del 60 % al 20 %, entre esos años.

La tasa de incidencia descendió de un poco más de 110 por cien mil habitantes en 1940 a un poco más de la cuarta parte en 2005.

Mientras la letalidad permaneció prácticamente constante entre 1960 y 1980, ha descendido en los últimos años con los nuevos tratamientos, cuya aplicación explicarán los ponentes que me siguen.

El Dr. José Ignacio Baldó, Jefe de la División de Tuberculosis para los años 50, logró aprobar medidas que evitaran la venta libre de los medicamentos, lo que impidió su uso indiscriminado y aseguró su distribución a los enfermos de bajos recursos. Otras técnicas que contribuyeron en el descenso de la enfermedad, fueron la vacunación BCG, la campaña de erradicación de la tuberculosis bovina y la incorporación de la acción privada por la ayuda prestada por las asociaciones antituberculosas.

Mortalidad por género y edad. En el Cuadro 2 se presentan las tasas de mortalidad en hombres y mujeres para los años 1950 y 2005. En total, la tasa de mortalidad en los hombres fue de 59,8 por cien mil, muy parecida a la de las mujeres, de 61, 6 por cien mil, en 1950. Esta tasa global ha descendido a 3 por cien mil en los hombres y a 1,6 por cien mil, en las mujeres, de acuerdo a las cifras del año 2005. Obsérvese, como las tasas entre hombres y mujeres son diferentes, prácticamente la mitad en las segundas. Más adelante volveremos a las posibles causas de estas diferencias.

Cuadro 1

Evolución de la morbimortalidad por todas las formas de tuberculosis, entre 1940 y 2005

Tasas de mortalidad por cien mil habitantes									
1940	1950	1960	1970	1980	1985	1990	1995	2000	2005
94,6	61,3	19,2	11,2	5,7	4,1	4,1	3,9	2,7	2,3
Tasas de incidencia notificada por cien mil habitantes									
111,0	97,0	94,0	58,0	28,2	26,1	28,0	24,3	25,2	24,9
Evolución de la letalidad (%)									
85,2	63,2	20,4	19,3	20,2	15,7	14,6	16,0	10,7	9,2

Cuadro 2

Mortalidad por tuberculosis todas formas, por género y edad

Edades	1950					
	0-4	5-14	15-24	25-44	45-64	≥65
Hombres	21,7	8,8	50,4	91,1	150,2	227,8
Mujeres	25,3	10,2	57,6	101,2	115,4	183,1
Edades	2005					
	0-4	5-14	15-24	25-44	45-64	≥65
Hombres	0,3	0,4	0,7	1,7	6,2	12,2
Mujeres	0,2	0,4	0,5	1,1	2,4	5,5

Además del descenso en la magnitud de las tasas entre ambos años, se observa como aumentan con la edad, tanto en hombres como mujeres. Llama la atención las bajas tasas de mortalidad registradas en 2005 en los menores de 25 años. Obsérvese como la diferencia entre los géneros se acentúa en 2005, en comparación con 1950.

Mortalidad por entidades federales.

En el quinquenio 1999-2003, la tasa promedio de mortalidad por todas las formas de tuberculosis, por cien mil habitantes, fue de 2,8 para todo el país, oscilando entre tasas de 4 y 5,7 (Distrito Capital, Vargas, Delta Amacuro, Portuguesa, Monagas y

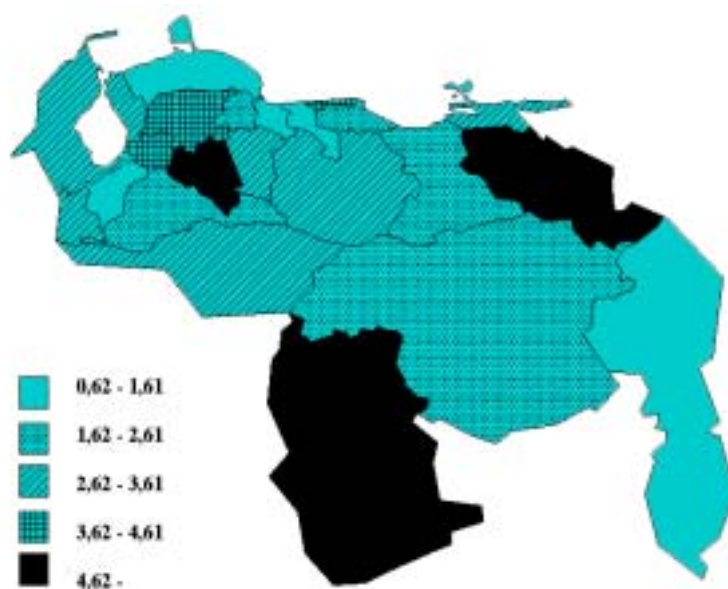
Amazonas) en el extremo superior y tasas entre 1,9 y 0,6 (Anzoátegui, Aragua, Carabobo, Mérida, Falcón y Nueva Esparta), en el extremo inferior (ver mapa).

Otras características de la mortalidad por tuberculosis.

Cuando se distribuyen porcentualmente la mortalidad por tuberculosis pulmonar y extra pulmonar, en los años 1950 y 2005, se observa que ambos años la forma pulmonar es la predominante. Sin embargo, en el último año con los datos disponibles, la extra pulmonar ha pasado a ser el doble de la misma forma registrada en 1950.

Al distribuir porcentualmente la mortalidad de los hombres y las mujeres, en los grupos de edades de 25 a 44 años y de 15 a 24, en 1980, antes de conocerse el SIDA, no se observaron diferencias importantes entre la mortalidad de ambos géneros. Sin embargo, en la misma distribución efectuada con los datos de 1990 y 2000, se observa que la mortalidad en el grupo de 25 a 44 años, la mortalidad en los hombres es el doble de la registrada en las mujeres del mismo grupo de edad. Es posible que esta diferencia sea debida a la coinfección con el VIH, más frecuente en hombres de esas edades.

2. La siguiente ponencia versó sobre el programa de control de la tuberculosis en Venezuela,



Tasas de mortalidad promedio (1999-2003) de tuberculosis todas formas, según entidades federales.

desarrollada por el Dr. Alexis Guilarte, Coordinador Nacional de Salud Respiratoria- Programa Nacional integrado de control de la tuberculosis del Ministerio del Poder Popular para la Salud.

El Dr. Guilarte hizo una apretada síntesis sobre los antecedentes históricos, evolución y situación operacional del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNCTB) en Venezuela. En la primera parte se revisaron brevemente los antecedentes históricos, con los hechos más resaltantes en la creación del programa y su evolución hasta los momentos actuales. En una segunda parte, expuso los objetivos del PNCTB, y las estrategias utilizadas actualmente en su funcionamiento, incluyendo los fundamentos de la estrategia TAES: siglas en español de DOTS (tratamiento acortado estrictamente supervisado), estrategia internacional para el control de la tuberculosis. TAES no es sólo sinónimo de tratamiento supervisado, sino que se trata de una estrategia con seis elementos claves en su implementación: voluntad política (TB es una prioridad); capacidad de diagnóstico bacteriológico (baciloscopía); suministro regular de medicamentos e insumos (gratuitos, para todos los pacientes); tratamiento acortado estrictamente supervisado; capacitación y supervisión (continua) y sistema de registro- monitoreo – evaluación del tratamiento.

En la tercera parte, mostró los resultados de la evaluación operacional correspondiente al último año con información disponible (2005), presentando en forma resumida las diferentes actividades del PNCTB (integración, vacunación BCG, localización de casos y tratamiento). Por último presentó los logros y retos del programa para los próximos años.

Como objetivo general del programa señaló: “Reducir el riesgo anual de infección, mediante la disminución de la fuente de infección tuberculosa en la comunidad, incrementando la pesquisa de casos, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, logrando como fin último la disminución de la incidencia y mortalidad por tuberculosis.

Entre los objetivos específicos destacó:

- Detectar precozmente a los tuberculosos bacilíferos, tuberculosos no bacilíferos, a los infectados y a la coinfección VIH-tuberculosis.
- Tratar adecuadamente a los tuberculosos bacilíferos, tuberculosos no bacilíferos, a los infectados y a la coinfección VIH- tuberculosis.
- Proteger a los grupos de alto riesgo de contraer la infección o la enfermedad.

- Proteger a los niños de 0 a 14 años, de las formas graves de tuberculosis.
- Disminuir la tasa de mortalidad por meningitis tuberculosa en niños de 0 a 4 años.
- Curar los casos que inician tratamiento.
- Prevenir el desarrollo de las TB resistentes.

En las conclusiones se destaca lo siguiente:

- El programa está implantado a nivel nacional.
- Las normas están actualizadas de acuerdo a estándares internacionales.
- La cobertura de BCG es excelente.
- Hay debilidad en la red de diagnóstico.
- Hay tendencia al aumento de los porcentajes de curación y descenso de los fracasos, lo que traduce un buen esquema de tratamiento.
- Tendencia al aumento de los abandonos y defunciones en las cohortes.

El programa se plantea como retos:

- Desarrollo de una campaña de educación y participación comunitaria en enfermedades respiratorias.
- Fortalecimiento de la red de laboratorios para el diagnóstico de los pacientes con TB.
- Fortalecer el tratamiento supervisado con el objeto de aumentar los porcentajes de curación y disminuir los abandonos y transferencias.
- Mantener la vigilancia de la resistencia a las drogas antituberculosas.
- Utilizar nuevos métodos diagnósticos (biología molecular) en investigaciones operacionales del programa.

3. La ponencia sobre tuberculosis y SIDA fue desarrollada por el Dr. José Ramón García Rodríguez, profesor asociado de la Cátedra de Neumonología y Cirugía del Tórax de la Escuela de Medicina “Luis Razetti” de la Universidad Central de Venezuela, Director de la Comisión de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

El Dr. García hizo una extensa y detallada exposición sobre esta penosa coenfermedad:

En 1981, una nueva enfermedad, denominada síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

fue reconocida por primera vez en Estados Unidos. En 1983, se identificó como agente causal un nuevo virus que posteriormente se designó como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). A medida que nuevos casos de SIDA fueron apareciendo se hizo evidente que la enfermedad era un problema mundial particularmente en Norte y Suramérica, Europa y África Central; también se determinó que la enfermedad afectaba a otros grupos de personas diferentes a los denominados originalmente de alto riesgo: hombres homosexuales y usuarios de drogas intravenosas. Igualmente, el espectro de las enfermedades relacionadas con el SIDA ha aumentado considerablemente incluyendo numerosas infecciosas oportunistas virales, bacterianas, micóticas, parasitarias, etc. y otras complicaciones no infecciosas como linfomas, sarcoma de Kaposi, neumonía intersticial.

La tuberculosis es la infección oportunista más común en pacientes con infección por VIH a nivel mundial y es la única transmisible de una persona a otra por la vía respiratoria. Además, la tuberculosis es curable y prevenible. La detección temprana de la infección o enfermedad tuberculosa en individuos con o en riesgo de infección por VIH es prioritaria. Este enfoque puede minimizar la interacción devastadora entre estas dos enfermedades. Los médicos deben estar familiarizados con las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en pacientes con VIH, debido a que ella puede ser la primera manifestación clínica de inmunodeficiencia.

Varias evidencias epidemiológicas apoyaron la hipótesis de que la epidemia de VIH fue una causa subyacente importante en el resurgimiento de la tuberculosis en EE.UU:

1. Los estados y ciudades con mayor número de casos de SIDA habían tenido el mayor aumento en los casos reportados de tuberculosis. En Nueva York, la ciudad con el mayor número de casos de SIDA, el número de casos de tuberculosis aumentó en un 68 %, de 1 514 en 1980 a 2 545 en 1989.
2. Los grupos demográficos con la más alta prevalencia de SIDA (negros e hispanícos de 25 a 44 años de edad) tuvieron el mayor aumento en la incidencia de tuberculosis. Entre 1985 y 1989 hubo un 37 % de aumento entre los negros y 43 % entre los hispanícos en comparación con el 11 % de los blancos no hispanícos.
3. El número de casos de tuberculosis extrapulmonar aumentó en un 20 % de 1984 a 1989, en

comparación a un 3 % para tuberculosis pulmonar. Este aumento desproporcionado probablemente refleja la alta frecuencia de tuberculosis extrapulmonar en pacientes con VIH.

4. La incidencia de tuberculosis en pacientes con SIDA fue casi 500 veces la de la población general.
5. El riesgo de tuberculosis activa en personas infectadas con VIH y tuberculina positiva es extremadamente alto. Se ha estimado entre un 8 % y 10 % por año, en comparación con el 5 % a 10 % de riesgo por toda la vida en personas con sistema inmunológico normal. Esto hace de la infección por VIH el factor de riesgo más poderoso identificado para la progresión a tuberculosis activa.

En 1992 la Organización Mundial de la Salud estimó que aproximadamente 4 millones de personas habían estado infectados simultáneamente con el *M. tuberculosis* y el VIH, 95 % de ellos en países en desarrollo. Se ha estimado que el 10 % (8,8 millones) de los 88 millones de casos de tuberculosis entre 1990 y 1999, así como el 14 % de las muertes por tuberculosis esperadas para el año 2000, pudieran ser atribuidas a la co-infección con el VIH.

En la historia natural de la co-infección no ha sido demostrado que la infección por VIH aumente la susceptibilidad de una persona a una infección inicial con el *M. tuberculosis*. Sin embargo, la infección por VIH altera el curso de la enfermedad tuberculosa, debido al compromiso de la inmunidad mediada por células. Personas con tuberculosis latente quienes se infecten con VIH, tienen una alta posibilidad de desarrollar tuberculosis activa hasta en un 10 % por año. Igualmente, personas con infección por VIH que luego son infectadas por *M. tuberculosis* desarrollan enfermedad activa en una proporción mayor (aproximadamente 37 % de los infectados) y en forma más rápida (menos de un mes) que aquellas personas con sistema inmune normal. El riesgo de desarrollar tuberculosis es 113 veces más alto en pacientes infectados con VIH y 170 veces mayor en pacientes con SIDA, en comparación con personas inmunocompetentes. La tuberculosis multirresistente también está fuertemente asociada con la infección por VIH.

En 1987 la correlación entre tuberculosis e infección por VIH llevó a incluir a la tuberculosis extrapulmonar como una condición más para

considerar a un individuo infectado por el VIH como caso SIDA. El Centro de enfermedades transmisibles de Atlanta, EE.UU (CDC) después de un estudio realizado en EE.UU propuso en 1993 incluir a la tuberculosis pulmonar en la definición de un caso como SIDA. La co-infección VIH - tuberculosis es de distribución mundial.

En Venezuela, desde 1982 hasta 2006 se reportaron 61 462 casos de SIDA, con una mortalidad de 6 372 casos hasta el año 2004. Entre enero de 1982 y septiembre de 1997 se reportaron 436 casos de asociación tuberculosis-SIDA. En los últimos años ha habido un aumento progresivo de los casos de esta asociación.

La infección por VIH altera profundamente las defensas del huésped contra el *M. tuberculosis*. En personas con una infección tuberculosa latente, la adquisición de una infección por VIH produce una disminución progresiva de la inmunidad mediada por células, perdiéndose el control del bacilo tuberculoso. Las células que juegan un papel central en la respuesta inmune a la infección micobacteriana, incluye a los linfocitos T CD4+ y los macrófagos. La infección por VIH produce una depleción y disfunción progresiva de las células CD4 así como defecto en la función de los macrófagos. Como consecuencia de esto, los pacientes infectados con VIH tienen un riesgo aumentado para la reactivación de una tuberculosis latente como también para desarrollar enfermedad después de una nueva infección. La resistencia contra la tuberculosis dependiente de los macrófagos es debida a su capacidad para controlar el crecimiento intracelular de las micobacterias. Los linfocitos CD4 preparan a los macrófagos para controlar este crecimiento intracelular mediante la liberación de interferón, interleukina 1 y 2, factor alfa de necrosis tumoral y otras citoquinas, las cuales activan los macrófagos provenientes de la sangre. Un mecanismo de protección adicional puede ser la generación de células T citolíticas en respuesta a las micobacterias. Todo lo anteriormente señalado conduce a un aumento de la susceptibilidad a la tuberculosis. Finalmente, la tuberculosis misma puede acelerar el curso de la infección por VIH.

La ocurrencia de tuberculosis en un paciente infectado con VIH puede ser un marcador clínico de falla del sistema inmune más que una causa de inmunodeficiencia aumentada.

Debido a que el *M. tuberculosis* es más virulento que la mayoría de los patógenos oportunistas

relacionados con el VIH causando infección latente como el *P. carinii* y el *T. gondii*, la tuberculosis es a menudo la primera infección endógena en reactivarse durante la supresión progresiva de la inmunidad inducida por el VIH.

La tuberculosis es a menudo la primera manifestación clínica en infección por VIH, típicamente ocurre en pacientes infectados por VIH sin SIDA preexistente. Aunque la tuberculosis puede ocurrir concomitantemente o después de otras infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA, a menudo ella precede a éstas por un mes a dos años.

El VIH puede no alterar los síntomas clásicamente debidos a la tuberculosis como fatiga, pérdida de peso, fiebre, sudoración, anorexia, los hace menos específicos. Sin embargo, debido a que mucha de la patología de la tuberculosis resulta de la respuesta del huésped a la infección, no es sorprendente que los signos de tuberculosis varíen considerablemente con la severidad de la inmunosupresión inducida por el VIH.

En general, mientras más temprano es el desarrollo de tuberculosis en el curso de la infección por VIH, son más "típicos" los hallazgos de tuberculosis. Las características clínicas de la tuberculosis en pacientes coinfectados con VIH varían de acuerdo al momento en que se encuentre la infección por VIH, así tenemos:

1. Durante la infección temprana de VIH: los hallazgos "típicos" son frecuentes: usualmente de localización pulmonar; ubicación en los lóbulos superiores; la cavitación es frecuente; PPD positivo en más del 50 % de los casos y buena respuesta al tratamiento.
2. Durante la infección tardía con VIH:
Los hallazgos "atípicos" son frecuentes: las formas extrapulmonares son comunes (ganglionar, meníngea, pleural, hepática, renal, esplénica, espinal, cutánea, diseminación miliar); hallazgos radiológicos inusuales (infiltrado difuso, infiltrados en campos medios e inferiores, adenopatías intratorácicas frecuentes, derrame pleural común); PPD positivo en menos del 40 %; y buena respuesta al tratamiento pero la mortalidad temprana puede ser alta.

Aunque en la mayoría de las series la lesión pulmonar predomina, se han observado otras manifestaciones inusuales en pacientes infectados por VIH. Estas incluyen ataque al sistema nervioso

central con abscesos cerebrales, tuberculomas y meningitis, lesiones óseas incluyendo enfermedad vertebral, pericarditis, gastritis tuberculosa, peritonitis y lesión escrotal, además el *M. tuberculosis* es cultivado en sangre y médula ósea. Las manifestaciones clínicas de tuberculosis en pacientes con infección por VIH varían en el recuento de linfocitos CD4+. Los síntomas y signos usualmente no son predictivos de tuberculosis en pacientes VIH positivo. Desafortunadamente, la fiebre, sudores, fatiga, pérdida de peso y anorexia son síntomas muy comunes en paciente VIH+, sugiriendo enfermedades tales como neumocistosis, histoplasmosis, linfomas, síndrome de consunción e infección por citomegalovirus.

Al igual que las manifestaciones clínicas los hallazgos radiológicos parecen correlacionarse con el grado de inmunodepresión. Los pacientes VIH positivo con menor inmunosupresión a menudo tienen hallazgos radiológicos típicos de tuberculosis de reactivación. Estos incluyen infiltrados en los segmentos posteriores de los lóbulos superiores y apicales de los lóbulos inferiores. Cavitación puede estar presente. A medida que la inmunosupresión aumenta con descenso de los linfocitos CD4+ los hallazgos atípicos ocurren frecuentemente. La radiología del tórax puede ser normal en el 4 % a 10 % de los casos o revelar un infiltrado intersticial indistinguible del causado por *P. carinii*.

El derrame pleural uni o bilateral y la cavitación se observan más frecuentemente en pacientes con recuento de linfocitos CD4+ mayor de 200/mm³. El papel de la tomografía computada (TC) de tórax es limitado, pues los hallazgos son usualmente inespecíficos. La tuberculosis extrapulmonar es común en pacientes infectados con VIH en un 40 % a 80 % de los casos.

La linfadenitis y la bacteriemia son las manifestaciones más frecuentes de la tuberculosis extrapulmonar en pacientes infectados con VIH.

El diagnóstico de tuberculosis en pacientes infectados con VIH requiere de un alto grado de sospecha y la utilización de pruebas diagnósticas apropiadas, pues los signos y síntomas de tuberculosis no son específicos. La prueba de tuberculina ha sido sugerida como una herramienta útil en la evaluación clínica.

La prueba cutánea (PPD) sigue siendo un instrumento clínico y epidemiológico de importancia para identificar a las personas infectadas por el *M. tuberculosis*, la reacción a la tuberculina puede estar

alterada en los pacientes con tuberculosis y VIH+. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado en dichos pacientes tuberculina positiva de 10 mm de induración o más en el 60 % a 80 % de ellos. Desde el punto de vista clínico, una tuberculina positiva en un paciente con signos y síntomas sugestivos de tuberculosis puede predecir dicha enfermedad. Entre pacientes con tuberculosis que tienen otra infección con gérmenes oportunistas relacionados con el SIDA, se ha encontrado que sólo el 20 % a 40 % de ellos presentan una induración a la tuberculina de 10 mm o más. Sin embargo, debido a la reducción de la prueba cutánea del PPD en personas infectadas con VIH, el CDC ha decidido que una induración de 5 mm o más a 5 UT de PPD, debe ser considerada como positiva e indicativa de infección tuberculosa en pacientes VIH+. El diagnóstico de tuberculosis depende del aislamiento e identificación del *M. tuberculosis* por cultivo. Aunque en los pacientes VIH+ y tuberculosis han sido reportados con baja positividad en el examen directo de esputo, esta es la prueba que debe practicarse inicialmente para el diagnóstico de tuberculosis en estos pacientes.

El uso del método radiométrico "Bactec" acelera significativamente la recuperación e identificación de micobacterias de todas las muestras. Usando este método, el tiempo requerido para aislamiento de *M. tuberculosis* puede ser disminuido a tres semanas, con 5 a 7 días adicionales para pruebas de resistencia.

Los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y enfermedad tuberculosa responden bien al tratamiento antituberculoso estándar. El régimen recomendado para adultos es el estándar totalmente supervisado de cuatro drogas (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol), durante dos meses seguidos de isoniacida y rifampicina por cuatro meses. Bajo estas condiciones los fracasos de tratamiento son raros, y las recaídas son menores al 5 %.

Sí los microorganismos son sensibles a las cuatro drogas antituberculosas mencionadas y hay buena respuesta clínica, conversión del esputo y mejoría de los cambios radiológicos, seis meses de tratamiento son suficientes.

En estos pacientes los efectos secundarios y la interacción a drogas es más frecuente que en los pacientes VIH. La incidencia de reacciones adversas a las drogas antituberculosas ha sido reportada hasta en 18 % en contraste a un 4 % de la población no

infectada con el VIH. Las reacciones atribuidas a la rifampicina son del 12 %, pirazinamida 6 %, isoniacida 4 % y etambutol del 2 %. Actualmente como los inhibidores de la proteasa se han constituido en la piedra angular del tratamiento antirretroviral, han surgido interacciones importantes con los derivados de la rifamicina (rifampicina y rifabutin). La rifampicina es un potente inductor del P-450 citocromo oxidasa hepático, produciendo niveles subterapéuticos de los inhibidores de la proteasa con rápido desarrollo de resistencia del VIH a estas drogas. Igualmente los inhibidores de la proteasa retardan el metabolismo de las rifamicinas aumentando su nivel sérico y por tanto su toxicidad.

Debido al porcentaje extremadamente elevado de progresión de infección asintomática a tuberculosis activa en pacientes con infección por VIH, todos los pacientes co-infectados deberán identificarse y tratarse. El porcentaje de tuberculosis activa en pacientes seropositivos y tuberculina positiva es de 7,9 % por persona año, el cual excede el riesgo estimado de por vida del 10 % para reactivación de una infección tuberculosa latente en pacientes seronegativos. A todas las personas infectadas con VIH debería practicársele una prueba de tuberculina como parte de un estudio de rutina. Aquellos en quienes el PPD es de 5 mm o más deben recibir quimioprofilaxis con isoniacida (después de excluir enfermedad activa) independientemente de la edad del paciente. La dosis recomendada y la duración es 300 mg diarios durante 12 meses.

4. En acto siguiente el espacio correspondió a “Tuberculosis multidrogorresistente” que fue tratado por la Dra. Hilda Ponte, docente-asistente en la Cátedra de Neumonología y Cirugía del Tórax, Escuela “Luis Razetti”, Universidad Central de Venezuela, Adjunto Docente del Hospital Universitario de Caracas, Coordinadora de la Consulta de Tuberculosis en el Hospital Universitario de Caracas y presidente de la Asociación Pro Salud Respiratoria.

La Dra. Ponte describió el fenómeno como producto de mal tratamiento bien por error médico o bien por fallas en el programa de control de la tuberculosis. La Dra. Ponte puntualizó:

El descubrimiento de los medicamentos antituberculosos en la mitad del siglo XX redujo la incidencia y la mortalidad de la enfermedad. Poco después comenzó a observarse que el medicamento administrado (streptomina) ya no producía el efecto inicial y hubo que esperar el advenimiento de otras

drogas para poder tratar la enfermedad. Se descubrió la resistencia a las drogas, un fenómeno producido por mutación del *M. tuberculosis*, pues el antibiótico al actuar selecciona estos mutantes y sólo se multiplicarán aquellas bacterias que sobreviven, por lo que el tratamiento se hará más difícil y costoso.

Conocemos como multidrogorresistencia (MDRTB) la presencia de bacilos resistentes a la rifampicina y a la isoniacida, dos drogas bactericidas, potentes, bien toleradas y que aseguran la curación rápida del individuo.

En 1985 Snaider y col. demostraron que los riesgos de infección entre personas expuestas a los bacilos resistentes es igual al riesgo de contagio con bacilos susceptibles.

El origen que se ha esgrimido para la aparición de la MDRTB son errores médicos, mala biodisponibilidad y fallas en los programas de control. De estos tres problemas el error médico al utilizar esquemas inadecuados y el abandono del tratamiento por falta de control de los pacientes son las causas principales.

Una vez que el paciente adquiere la MDRTB es más fácil que aparezca resistencia a otros medicamentos, la dificultad de su tratamiento lo hace más vulnerable y la mortalidad se incrementa.

Para el tratamiento de la MDRTB se utilizan drogas de segunda línea cuyo costo y toxicidad son mucho más altos, además de que dependiendo de la evolución debe prolongarse el tratamiento hasta 24 meses.

Se ha utilizado la cirugía para resección de las lesiones pero no se puede utilizar en todos los casos, pues tiene sus indicaciones precisas.

En Venezuela la MDRTB es baja (0,5 %) gracias a las medidas tempranas tomadas por el Dr. José Ignacio Baldó en el control de la enfermedad. La estrategia DOTS (*Directly Observed Therapy, Short-course*) es una de las medidas profilácticas más efectiva y que actualmente recomienda la OMS.

La Dra. Ponte después de hacer consideraciones epidemiológicas, de etiopatogenia, destacó la situación actual de la MDRTB en Venezuela. Además, señaló la importancia de los procedimientos diagnósticos, incluyendo los de última generación, así como se refirió al tratamiento y especialmente a la prevención, para finalmente llegar a las siguientes conclusiones:

La MDRTB se produce por el uso de combinaciones inadecuadas de tratamiento, dosis y

duración insuficiente, monoterapias encubiertas, irregularidad y abandono de tratamiento, drogas en mal estado, biodisponibilidad y mala supervisión del tratamiento.

La resistencia a las drogas antituberculosas ocurre por mutaciones del ADN cromosomal, con una frecuencia baja, y la selección es la forma de establecerse además de ser independiente para cada droga. El bacilo resistente conserva su virulencia y puede ser transmitido a otros pacientes.

La MDRTB tiene un tratamiento que está caracterizado por ser prolongado y tener una alta tasa de mortalidad y morbilidad, así como de recaídas. Los nuevos procedimientos diagnósticos, que incluyen técnicas de hibridación molecular y electroforética pudieran permitir diagnósticos rápidos.

5. Finalmente la ponencia sobre: "Tuberculosis en población indígena" le correspondió a la Dra. Mercedes España Cedeño, quien es Coordinadora Nacional de Salud Respiratoria del Ministerio del Poder Popular para la Salud y Secretaria de la Sociedad de Enfermedades del Tórax.

La Dra. España, en bella pieza de trabajo expuso cuanto sigue:

La población indígena venezolana es multiétnica. Existen en el país 28 grupos étnicos diferenciados cultural y lingüísticamente. Esta diversidad obedece a las adaptaciones de los individuos a microclimas diferentes y a la intensidad del contacto con la población criolla, y puede verse entre distintas etnias, así como en los subgrupos del último de una misma etnia. En nuestro país, la población aborígen, según proyecciones del censo, corresponde a un 2 % de la población total del país, aproximadamente 400 000 habitantes, los cuales representan una proporción importante en los Estados Amazonas, Apure, Bolívar, Delta Amacuro y Zulia.

Por su parte, la tuberculosis es una enfermedad que no respeta raza, género, edad, ni condición social. La infección está determinada por la exposición en mayor o menor grado al *M. tuberculosis*, condicionada por el número de fuentes de infección de la comunidad (pacientes TB BK+), la concentración del bacilo en las gotas de saliva eliminadas por el enfermo, la circulación del aire en los ambientes donde ocurre el contacto, así como la intensidad y duración de la exposición. En este sentido las condiciones de inequidad y pobreza crítica en que viven un porcentaje importante de nuestros

aborígenes, favorecen la transmisión de la infección. Una vez infectados el riesgo de enfermar en estas poblaciones es elevado por las siguientes razones:

1. Poseen escasa memoria inmunológica al bacilo de Koch. Por lo reciente del contacto inicial e incluso, en la actualidad, existen grupos totalmente vírgenes de exposición, de modo que esto va a depender del grado de aculturación del grupo étnico (intensidad del contacto con la población criolla).
2. Las condiciones de inequidad y postergación en que han vivido por años estas comunidades las han llevado a padecer (entre otros problemas de salud) de desnutrición, incrementándose el riesgo de enfermar por la débil respuesta inmunológica ante la presencia del bacilo.
3. La escasa accesibilidad a las áreas geográficas donde habitan estas poblaciones, dificultan la aplicación de medidas dirigidas al control de la epidemia, entre ellas la quimioprofilaxis de los contactos, el diagnóstico y la administración del tratamiento supervisado a los casos.

Un análisis de la situación epidemiológica de la TB en población indígena en el último quinquenio, permite concluir lo siguiente:

- * El riesgo de enfermar por TB es mayor al observado en población general.
- * La tasa promedio quinquenal (período 2001 - 2005) es de 136,8 por 100 000 habitantes, cifra superior a la registrada en población general (24,7 por 100 000 habitantes). La tendencia en este período es al ascenso, aun cuando la misma en población general es estable.
- * Para el año 2005 se registraron un total 611 casos de TB en esta población, lo que representa un 9,3 % del total notificado en el país (6 600 casos); el 62,8 % de ellos corresponde al Zulia (la mayoría etnia Wayuu), seguido de Bolívar (11,0 %, etnias Pemón y Panare en su mayoría), Delta Amacuro (10 %, todos etnia Warao) y el 16,2 % restante corresponde a casos reportados por los estados Monagas (etnia Warao), Amazonas (etnias: Piaroa, Hiwi, Bari y Yeral), Apure (Hiwi) y Anzoátegui (etnia Kariña).
- * La tasa de incidencia notificada el año 2005, en los estados con población aborígen, en orden decreciente es la siguiente: Monagas (223,6 por 100 000 hab.), Apure (219,6 por 100 000 hab.), Delta Amacuro (187,3 por 100 000 hab.), Zulia

(137,3 por 100 000 hab.), Bolívar (134,6 por 100 000 hab.) y Amazonas (81,7 por 100 000 hab.).

- * El grupo de edad más afectado es el menor de 15 años (22,9 %), lo que indica transmisión reciente de la infección.

Consideraciones y recomendaciones derivadas de las exposiciones

Es de gran importancia mantener un estricto control epidemiológico de la tuberculosis en Venezuela con especial dedicación a la cadena epidemiológica de transmisión y al estado actual de la endemia y los factores que influyen en ella como son los que la incrementan: pobreza, SIDA, mala aplicación del programa de control de la tuberculosis, crecimiento demográfico; migración masiva de áreas de alta endemia. Es necesario tener en cuenta los factores que mejoran la endemia como son: mejoría de las condiciones económica-sociales, correcta aplicación del plan de control de la tuberculosis, profilaxia y BCG.

Por otra parte, es necesario vigilar los indicadores como la mortalidad por medio de registro exhaustivo de los casos, detección de la infección por intermedio del PPD y la morbilidad (incidencia y prevalencia) que fundamentalmente depende del registro y notificaciones correctas por parte de los médicos.

Consideramos de gran valor mantener y revisar constantemente la normativa destinada a controlar la enfermedad (programa). Es de importancia capital mantener una relación costo-beneficio eficiente en las actividades de control.

Es indispensable para el mejor logro de los objetivos presentados realizar cursos de actualización dirigidos a mejorar la infraestructura humana dedicada al problema, como serían cursos de epidemiología y patogenia de la tuberculosis, diagnóstico y tratamiento de la misma con especial énfasis en la determinación de la resistencia y capacitación del personal para un mejor cumplimiento del programa de control de la tuberculosis sin descuidar el estudio de la patología emergente y reemergente: como SIDATB, MDRTB, tuberculosis extrapulmonar, micobacteriosis (ambientales).

Se estima de gran necesidad la posibilidad de trabajo integrado con las Sociedades Científicas relacionadas con la patología, asociaciones benéficas y sector privado.

Consideramos que es necesario mantener estrecha observación sobre la epidemiología del complejo expansivo TBSIDA, así como las limitaciones en el diagnóstico y en el tratamiento. Se debe procurar una detección activa de la enfermedad tuberculosa en inmunodeprimidos, pues la co-infección representa un impacto severo en países pobres como el nuestro. Preocupa la situación planteada por la TBSIDAMDR que desde el punto de vista terapéutico requiere la creación de un banco de drogas.

Es de gran valor mejorar la dotación y el número de laboratorios para diagnóstico temprano del BK, su tipificación y antibiograma, incluyendo procedimientos diagnóstico de última generación (biología molecular).

Así planteada la situación de la tuberculosis en Venezuela para los momentos actuales pensamos que algún día podríamos erradicar la enfermedad.