

# La tuberculosis de hoy

Drs. Felipe Martín Piñate, Trina Martín Iriarte

Clínica Luis Razetti y Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas.

## RESUMEN

*El presente trabajo tiene como objeto principal informar a la Academia Nacional de Medicina, a la comunidad médica, estudiantes de medicina y al público en general la aparición desde 1985, del síndrome expansivo y tuberculosis-SIDA a consecuencia de la pandemia del SIDA.*

*Después de hacer breve recuento histórico de la tuberculosis hasta los momentos actuales, se describen aspectos epidemiológicos, etiopatogenia, genética, inmunología, características clínico-radiológicas, diagnóstico y tratamiento, para finalmente hacer una serie de conclusiones y recomendaciones apropiadas para el manejo de la tuberculosis de hoy.*

**Palabras claves:** Síndrome expansivo tuberculosis-SIDA. Patología infecto-contagiosa.

## Historia

En el período paleolítico, la tuberculosis (TB) fue una enfermedad endémica entre animales, especialmente entre mamíferos, posiblemente causada por el *Mycobacterium bovis*.

Siete mil años antes de Cristo, 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 las tablas de Babilonia: "reina de las enfermedades". En la literatura sánscrita, en Egipto donde los papiros y el

estudio de las momias por exploraciones arqueológicas realizadas en el presente siglo, la identifican como una de las siete plagas descritas en el Antiguo Testamento; ella y la lepra son enfermedades bíblicas.

En la anciana Grecia se le llamó "tisis" que significa "cuerpo gastado". Hipócrates (460-377 a.C) describió formas clínicas agudas y crónicas de la enfermedad. En la India la llamaron "consunción" para señalar una enfermedad que consume el cuerpo.

Se considera que de Asia y norte de Africa pasa a Europa y de ésta a América. El renacimiento representa un período de observación y empirismo.

En Europa, durante los siglos XVII, XVIII y XIX, la enfermedad se hace endémica y se llama "peste blanca". En 1839, Johann Schönlein introduce el término de tuberculosis por los "nódulos y tubérculos" encontrados en pulmones de enfermos. Rokitansky en 30 000 autopsias practicadas en individuos muertos por causa no tuberculosa, encontró que el 90% tenía lesiones de TB.

Hasta 1826, la enfermedad fue considerada como un síndrome, hasta que Laennec, la ubica como una entidad nosológica, hecho que fue avalado por Virchow. Jean Antonie Villeman en 1865, demostró que era una enfermedad transmisible y en 1882, Koch, aisló el bacilo (BK) (1,2).

El siglo XX, para el estudio histórico de la TB podríamos dividirlo en 3 etapas; una primera etapa de auge y apogeo mundial incontenible, constituyéndose en la enfermedad infecciosa de mayor

Presentado en la Academia Nacional de Medicina el 23 de marzo de 1995.

mortalidad en el mundo, pero a la vez incentivando a la ciencia médica en la búsqueda de soluciones, llegando así, la etapa intermedia que iría desde 1950 hasta la década del 80; campañas sanitarias bien organizadas y orientadas de lucha antituberculosa, quimioterapia múltiple y tisiocirugía, que constituyeron los instrumentos del éxito. Aparente triunfo de la medicina en el intermedio del siglo; tan así fue, que los sanatorios fueron cerrados o se transformaron, la formación de tisiólogos desapareció, los cirujanos se refugiaron en la cirugía cardioráscica y lo más grave, se desmontó la infraestructura sanitaria. Sinceramente creíamos que se había ganado la lucha contra la TB, tremendo engaño.

También estábamos engañados con el origen de la TB en América, hasta que la Universidad de Minnesota en 1990, publica un trabajo dirigido por el Dr. Arthur Anfderheid, patólogo de esa institución quien estudiando momias del sur este de Perú, de aproximadamente 1 000 años a.C., encuentra lesiones tuberculosas típicas en una mujer de unos 37 años de edad; entonces se infiere que el bacilo tuberculoso es un oportunista sin fronteras, desde que el mundo es mundo.

A partir de 1985, la TB resucita en el seno de la sociedad a consecuencia de la misma sociedad con la aparición del SIDA, esta vez acompañada de otras micobacterias atípicas que señalaremos más adelante (3).

Se cambia así la historia de la tuberculosis, resultando ahora, no una enfermedad como la descrita por Laennec (1), sino como un síndrome expansivo TB-SIDA (4). Es ésta la TB de la tercera etapa, es la TB de fin de siglo, es la tuberculosis motivo de reconocimiento por parte de la Sociedad Americana de las Enfermedades del Tórax, cuando el 23 de mayo de 1994, en su última conferencia internacional y ante 11 000 expectadores de todo el mundo, fue presentada como obra de teatro en la sede de convenciones de la ciudad de Boston, titulada "La olvidada plaga", mostrando cómo se había ganado la batalla contra la TB y cómo se perdió, "un enemigo resistente", escrita por el Dr. Frank Ryan, e interpretada por el actor Jason Robards. Lamentable espectáculo que nos describe la tuberculosis de hoy, cuyas características principales señalaremos a continuación.

### **Epidemiología**

Para 1990, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (5,6) informa que la tercera parte de la

población mundial está infectada de tuberculosis, mil setecientos millones de personas, causando la muerte a 3 millones de enfermos cada año. El número de casos nuevos por año es de ocho millones y de ellos el 95% pertenecen a países en desarrollo. En los Estados Unidos de Norteamérica (7) la incidencia promedio es de 10 por cada 100 000 habitantes; en Nueva York, es de 50 por cada 100 000 habitantes, siendo Harlem el sector más afectado con 150 por cada 100 000 habitantes. La más alta tasa de mortalidad la tiene Africa. Para 1992, la OMS (8) estima que para la década 1990-2000, se presentarán 88 millones de nuevos casos de TB, de los cuales 8 millones se atribuirán a infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que ocurrirá en el mundo durante esta década, 30 millones de personas morirían de TB en este período, incluyendo 2,9 millones atribuibles a la infección por VIH. Estos datos demuestran que la TB de hoy, constituye un problema de enormes dimensiones.

En Venezuela (9) durante el período comprendido entre 1986-1993, se registraron 123 casos de TB-SIDA. El 20% de las personas en edad productiva (entre 15 y 59 años de edad) están afectadas por este síndrome.

### **Etiopatogenia**

Dos grupos de mycobacterias son considerados como responsables del nuevo síndrome tuberculoso (10,11):

A) Complejo bacilo tuberculosis (MTC) integrado por los bacilos: *Mycobacterium humano*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium ulcerans*. Todos fenotípica y genéticamente similares.

B) Complejo MAIS, integrado por mycobacterias atípicas: *Mycobacterium avium intracelular* y *Mycobacterium scrofulaceum*, saprofitos que se han transformado en patógenos.

En su conjunto, todos oportunistas que han cambiado su biología, su virulencia y comportamiento ante las drogas antituberculosas.

La patogenia está condicionada por la inmunocompetencia del huésped y la virulencia del bacilo atacante. Ellner (10), cita que BK y VIH, crean un círculo vicioso inmunológico-patológico.

Las fases del proceso, hoy día están bien actualizadas, a la luz de los últimos conocimientos de

inmunología celular (12).

### Genética

La genética en la TB de hoy constituye una área de intensa investigación, especialmente en países desarrollados.

La biología molecular está emergiendo como instrumento útil para detectar y caracterizar el espectro de la enfermedad tuberculosa. Una nueva generación de métodos rápidos basados en biotecnología, permitirán la detección directa de micobacterias en muestras clínicas, utilizando aplicación de ADN como la reacción en cadena de la polimerasa, hibridación del ADN y polimorfismo de longitud de fragmentos por restricción (13).

Estos métodos al ser aplicados a especímenes clínicos o a cultivos en crecimiento activo, podrían reducir significativamente el tiempo de diagnóstico de la infección (14).

La prueba de hibridación del ADN utiliza una cadena simple de ADN marcado, la cual hibridiza específicamente a una región blanco del genoma micobacteriano, demostrándose una especificidad y sensibilidad cercana al 100% para cultivos en medio sólido.

El polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción utilizando endonucleasas, se basa en la detección de la secuencia genómica IS6110, lo que provee una señal específica para identificar la capa microbacteriana. La aplicación primaria de este método es para vigilancia epidemiológica y reconocimiento de cepas multiresistentes.

La reacción en cadena de la polimerasa se ha desarrollado extensamente para la detección del mycobacterium tanto en cultivos como en muestras clínicas, resultando de gran utilidad debido a su alta especificidad (12).

Debido a que la detección rápida de resistencia a drogas es un objetivo de alta prioridad, se desarrollan actualmente dos metodologías basadas en la detección directa de resistencia a nivel de la secuencia del ADN y la determinación de resistencia mediante micobacteriófagos portadores de luciferasa.

La producción a gran escala de proteínas micobacterianas por medio de técnicas recombinantes, podría facilitar el desarrollo de ensayos para detectar anticuerpos específicos en el suero de pacientes, así como la producción de anticuerpos

monoclonales para detectar antígenos micobacterianos en muestras clínicas.

Estos nuevos métodos representan una alternativa al cultivo, permitiendo la identificación del bacilo de una forma precoz y es por ello que existe la necesidad de continuar en el desarrollo de éstos para que puedan estar disponibles en los últimos años de este siglo.

### Inmunología

La habilidad del huésped para controlar la infección por Mycobacterium tuberculosis, reside en su capacidad de disponer de respuesta inmune celular efectiva, específicamente de los linfocitos T (15).

La hipersensibilidad tardía y la inmunidad protectora son mediados por linfocitos T-CD4.

Se están investigando los blancos micobacterianos que promueven la respuesta de células T, mediante la utilización de productos purificados de lisados de micobacterias. Antígenos secretados por M. tuberculosis son de interés particular para inducción de inmunidad protectora, destacándose la importancia de la inmunidad humoral, aunque en menor proporción que la inmunidad celular.

Dado que el Mycobacterium tuberculosis se replica dentro del fagocito mononuclear, se requiere la acción de citoquinas que actúan a nivel intracelular. Se ha demostrado que el IFN alfa aumenta o suprime el crecimiento intracelular del Mycobacterium tuberculosis en mononucleares humanos (12). El factor de necrosis tumoral alfa estimula la activación de monocitos para limitar el crecimiento intracelular del M. tuberculosis, mientras que el factor B, transformador de crecimiento, desactiva al monocito permitiendo la viabilidad del bacilo.

Entre el 17 y el 25% de pacientes recientemente diagnosticados de TB pulmonar, tienen test de tuberculina (PPD) negativa (11). Esta hiporespuesta se asocia a una reducción de la blastogénesis inducida por el PPD y a la disminución en la producción de IL-2, así como reducción en la expresión de receptores para IL-2 (10,12).

En países con programas de inmunización con BCG se ha observado una disminución en la respuesta al PPD.

Durante la TB activa, los linfocitos T CD-16 son inmunosupresores, mientras que los CD-4 y CD-8, no.

Factores adquiridos han causado impacto en la ocurrencia de TB. El mayor factor de riesgo conocido en la actualidad es la infección por VIH. Hay estudios que demuestran un curso acelerado de la enfermedad por VIH en pacientes con TB, explicado por el hecho de que el factor de necrosis tumoral alfa es un factor activador de macrófagos para micobacterias, mientras que puede activar la replicación del VIH; por lo que se infiere que el VIH y la TB podrían tener un efecto bidireccional amplificador que conduciría a un círculo vicioso de inmunosupresión, TB y otras complicaciones del VIH (10).

### **Evaluación clínico-radiológica**

El curso clínico de la TB en paciente HIV positivo es sumamente rápido, con cambios radiológicos que difieren de los patrones tradicionales. En un 60% de los casos las lesiones son de los campos superiores y medios, sin cavernas, con adenopatías en mediastino e hilios, el 18% presenta lesiones típicas de campos superiores y el 12% restante muestra radiografías normales (15).

La tuberculosis extrapulmonar, miliar y la meningitis son comunes en estos pacientes (16).

### **Diagnóstico**

Es necesario identificar el bacilo por cultivo de material obtenido por cualquier procedimiento (17). La fibrobroncoscopia ha resultado de gran valor. En países industrializados se están desarrollando técnicas de diagnóstico precoz como BACTEC, que permiten la identificación del bacilo a los 5 a 8 días y la tipificación del mismo de 3 a 7 días más tarde; además de las pruebas de biología molecular previamente citadas. La prueba serológica con antígenos de alta especificidad es de importancia capital en el diagnóstico y manejo de la TB extrapulmonar.

Hasta el momento actual, no se ha encontrado la prueba ideal, económica, que sea aplicable a grandes masas de población, con efectividad, sensibilidad y especificidad.

Por lo tanto, en el diagnóstico de la TB actual es importante tener presente la información epidemiológica de la comunidad de donde procede el paciente, la clínica, la radiología, inmunología y genética, además de recuentos linfocitarios.

### **Tratamiento**

El tratamiento de la TB en pacientes VIH positivos es difícil y requiere de nuevas estrategias (18):

- 1.- Vigilancia epidemiológica.
- 2.- Identificación, tipificación y antibiograma lo más rápido posible.
- 3.- Determinación inmunológica del huésped: PPD y linfocitos T-CD4.
- 4.- Quimioterapia antituberculosa, que se inició hace 50 años, hoy dispone de tres grupos de drogas.

#### **A. Drogas de primera línea:**

estreptomina, isoniacida, rifampicina, pirazinamida y ethambutol.

#### **B. Drogas de segunda línea:**

ácido para amino salicílico (PAS), ethionamida, cicloserina, kanamicina, capreomicina.

#### **C. Drogas de reserva:**

amikacina, quinolona, rifabutín, cleofacimide, betalactámicos y macrólidos.

El esquema actual para casos sin tratamiento previo, HIV negativo es:

A.- Isoniacida - rifampicina - pirazinamida, durante los primeros dos meses.

B.- Isoniacida - rifampicina durante los siguientes 4 meses. Duración total: 6 meses de tratamiento.

Esquema para casos sospechosos de resistencia.  
Se usan 4 drogas:

isoniacida, rifampicina, pirazinamida y ethambutol por 2 meses.

Si el caso resulta resistente se continúa el tratamiento durante 12-18 meses y si responde al tratamiento inicial, se continúa con isoniacida y rifampicina por seis meses.

Esquema para casos de comprobada resistencia:  
6 drogas seleccionadas según antibiograma por 18 a 24 meses, dependiendo de la respuesta clínico-radiológica y bacteriológica.

Esquema para casos VIH positivo: 4 drogas de primera línea por tiempo no menor de seis meses después de cultivos negativos.

Casos HIV positivos, multiresistentes a las drogas, constituyen grave problema para el trata-

## TUBERCULOSIS

miento siendo el pronóstico muy adverso.

La profilaxis antituberculosa en casos VIH positivo debe hacerse con isoniacida por un año.

El tratamiento quirúrgico está limitado a resecciones pulmonares tipo lobectomía o neumonectomía y está indicado en los siguientes casos (1):

1.- Cavidad abierta, cultivo positivo, después de recibir tratamiento adecuado.

2.- Lóbulo o pulmón destruido (fibrotórax).

3.- Lesiones localizadas producidas por mycobacterias atípicas resistentes a las drogas.

4.- Bronquiectasias tuberculosas de los lóbulos medios e inferiores.

5.- Cavidad abierta, cultivo negativo.

6.- Formas atípicas de TB, asociadas a sospechas clínico-radiológicas de cáncer broncogénico.

7.- Hemoptisis masiva por bronquiectasia o perforación ganglio bronquial.

8.- Empiema con pulmón encarcelado.

7.- El fracaso de la lucha antituberculosa actual, se debe al deterioro de las condiciones económico-social de los pueblos y al colapso de los servicios de salud.

8.- Tenemos dificultades en el manejo de los casos, no hay nuevos instrumentos de lucha, no hay líderes, ni instituciones, ni políticas, para combatir un atacante renovado y repotenciado.

9.- La lucha antituberculosa de hoy tiene su base en:

a) un mejor conocimiento y manejo de la biología molecular del bacilo y del huésped, b) formación de nuevos tisiólogos, c) reorganización de los servicios de salud con restructuración de la infraestructura hospitalaria especializada, incluyendo rehabilitación y nuevo ordenamiento de los sanatorios que fueron cerrados o transformados para otros fines, d) en lo administrativo, el financiamiento de los costos futuros tendrá que ser mixto. En este sentido, hacemos un llamado a la División de Tisiología del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, a la Asociación Anti-TBC de Caracas, a la empresa privada y a la comunidad en general, para que se integren en la lucha contra la TB de hoy. Entonces, habrá futuro: la tuberculosis es curable.

## CONCLUSIONES

1.-La TB ha sido y es una de las enfermedades infecciosas más feroces que ha sufrido la humanidad.

2.- A partir de 1985, debido a la pandemia del SIDA, la TB se ha transformado en un grave problema de salud pública nivel mundial.

3.- La biología del bacilo es hoy día otra, comportándose como un mortal depredador junto a otras mycobacterias atípicas que atacan a un adversario inconsistente.

4.- El anciano bacilo ha cambiado su estrategia en los últimos diez años de tal manera que si la defensa cambia sus armas, él, con sus mutaciones las evade e incrementa su apetito.

5.- La asociación TB-SIDA constituye un síndrome nosológico que requiere de un conocimiento científico más profundo con especial interés en genética e inmunología, para poder entender la patogenia de la TB actual, así como la epidemiología, diagnóstico, prevención y tratamiento.

6.- Consideramos que más de la mitad de los pacientes están tratados en forma incorrecta.

## REFERENCIAS

1. Joung WC, Moor GF. The surgical treatment of pulmonary tuberculosis. En: Sabiston DC, Spencer FC., editores. Gibbon's. Surgery of the chest. 4a. Edición. Filadelfia: WB Saunders Company, 1983;1:608-626.
2. Rosman MD, Mac Gregor RR. Introduction and brief history. En: Rossmen-Mac Gregor. Tuberculosis. Clinical management and new challenges. New York: Mac Graw Hill, Inc., 1994:XVII-XXII.
3. Hopewell PC, Bloom BR. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. En: Murray JF, Nadel JA. Respiratory medicine, second edition. Filadelfia: WB Saunders Company, 1994;1:1094-1160.
4. Frieden JR. Tuberculosis clinics: A recent change in emphasis. Am J Resp Crit Care Med 1994;150(4):893-894.
5. Snider DE Jr, Onorato IM. Epidemiology. En: Rossmen-Mac Gregor. Tuberculosis. Clinical management and new challenges. New York: Mac Graw Hill, Inc, 1994:3-17.

6. Silibovsky R. Infection due to *Mycobacterium tuberculosis*. En: Fishman AP. Pulmonary disease and disorders. Second edition. New York: Mac Graw Hill, Inc 1994:353-365.
7. Kalafer ME. Tuberculosis: Epidemiology and prophylaxis. En: Bardow RA, Moser RM. Manual of clinical problems in pulmonary medicine. Third edition. Boston: Little Brown and Company, 1991:147-183.
8. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis: incidence and mortality during 1990-2000. Bull WHO 1994;72(2):213-220.
9. Raimond A, Narváez de Bernal B, Pérez de Fernández B. La tuberculosis y el SIDA en Venezuela. Bol Of Sanit Panam 1994;117(3):262-269.
10. Ellner JJ. Pathogenesis and immunology. En: Rossman Mac Gregor. Tuberculosis. Clinical management and new challenges. New York: Mac Graw Hill, Inc 1994:19-34.
11. Warrent NG, Body BA. Bacteriology and diagnosis. En: Rossman Mac Gregor. Tuberculosis. Clinical management and new challenges. New York: Mac Graw Hill, Inc, 1994:35-53.
12. Ellner JJ. Sources of variability in assays of the interaction of mycobacteria with mononuclear phagocytes of mice and men. Res Microbiol 1990;141:237-245.
13. Lynn Marks G. Genetics of tuberculosis. Tuberculosis. Med Clin N Am 1993;77(6):1219-1251.
14. Crawford JK. New technologies in the diagnosis of tuberculosis. Seminars Resp Infect 1994;9:62-70.
15. Jones BE, Young SMM. Relationship of the manifestations of the tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis 1993;148:1292-1297.
16. Collins MM, Stollerman GH. Tuberculosis diseminada: un diagnóstico de presunción. Hosp Pract 1994;9:44-55.
17. Schhiger NW, Rom WN. Current approaches to the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. Am J Resp Crit Care Med 1994;149(1):264-267.
18. Bas JR. Treatment of tuberculosis in adults and children. Am J Resp Crit Care Med 1994;149(5):1359-1374.

## “Síndrome de Munchausen relacionado con el riñón”

“El síndrome de Munchausen, originalmente descrito en 1951, es el término aplicado a las personas que buscan atención médica por sentirse enfermas sin tener enfermedad alguna médica o quirúrgica. Algunas personas con el síndrome pretenden tener trastornos de los cuales se sabe que requieren procedimientos diagnósticos invasivos y múltiples intervenciones quirúrgicas. Aun cuando la causa del síndrome de Munchausen es desconocida, la evaluación psiquiátrica es recomendada cada vez que se identifique. Desde el primer reporte del síndrome, muchos otros informes de casos han

documentado la realización de innecesarias operaciones y la administración de peligrosos medicamentos en estos pacientes. Sin embargo, no hemos visto ningún reporte de la ejecución de una biopsia renal como consecuencia de este síndrome. Describimos tres pacientes con el síndrome de Munchausen que simulaba una enfermedad renal que, en dos casos, provocó la realización de una biopsia renal, potencialmente amenazante para la vida e innecesaria”. (Ifudu O, Kolansinski SL, Friedman EA. N Engl J Med 1992;327:388-389).