
La vieja batalla entre la especie humana y el bacilo de Koch. ¿Es posible soñar con erradicar la tuberculosis?

The old battle between the human species and Koch's bacillae. Can one dream of eradicating tuberculosis?

J. A. Caminero

RESUMEN

El presente trabajo trata de analizar la complejidad de la vieja batalla que lleva librando, desde hace millones de años, la especie humana contra *Mycobacterium tuberculosis*, intentando realizar un repaso de todos los conocimientos que se tienen sobre esta enfermedad y de lo más importante de lo que puede acontecer en el futuro, con el fin de llegar a la conclusión de si es posible acabar soñando con erradicar esta enfermedad que tanto daño ha causado a la humanidad.

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

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

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

ABSTRACT

This article analyses the complexity of the age-old battle that the human species has been waging for millions of years against *Mycobacterium tuberculosis*. We review all of the knowledge available about this disease, and the most important future developments, in order to reach the conclusion that it is indeed possible to dream of eradicating this disease that has caused such harm to humanity.

In spite of the human species possessing sufficient knowledge to win the battle against *Mycobacterium tuberculosis*, important conditioning factors, above all social in character (poverty, immigration, HIV, MDR), are favouring the bacteria in this war. And, in spite of suitably applying all of the positive knowledge acquired for the control of TB (detection and cure of cases, chemoprofilaxis, BCG vaccination, etc.), it will still take several centuries to achieve its eradication. Only by discovering a vaccine that is 100% efficient, or the discovery of new anti-microbial associations that could cure the disease in no longer than 15 days, could accelerate this advance towards its eradication. But, unfortunately, there are no reasons allowing us to dream that either of these two possibilities can be fulfilled in the next 10 to 20 years.

Therefore, the dream of eradicating TB is a very old dream, but one that unfortunately remains very distant.

Key words. Tuberculosis. Eradication. Immune system. Vaccine. MDR-TB.

An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (Supl. 2): 163-180.

Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrín". Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia:

Dr. José A. Caminero Luna
Servicio de Neumología
Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrín"
Barranco de la Ballena, s/n
35010 Las Palmas de Gran Canaria
E-mail: jcamlun@gobiernodecanarias.org

INTRODUCCIÓN

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

Y es que *Mycobacterium tuberculosis*, el microorganismo causal de esta vieja y dañina enfermedad, es, muy probablemente, el agente infeccioso que mayor número de muertes ha causado a la especie humana a lo largo de su historia. Y, quizás lo más triste, es que aún en la actualidad sigue siendo el mayor asesino considerado como patógeno único¹. Este fatídico primer puesto del ranking de mortalidad se lo disputa con el SIDA y con la malaria.

La TB ha producido enfermedad y muerte a la especie humana en todas las partes del mundo y en todas las culturas. Son innumerables las personas conocidas que han fallecido de TB a lo largo de la historia. Es la enfermedad de la que más se ha escrito a lo largo de toda la historia de la medicina, desde los libros más clásicos hasta la actualidad. Es destacable como Hipócrates, el autor del famoso *Corpus Hippocraticum*, escribió lo siguiente en el año 460 antes de Cristo: *La Tisis es la enfermedad más extendida y fatal de todos los tiempos*. Tisis es el nombre con el que se ha conocido a la TB a lo largo de miles de años, y proviene del griego, donde significaba "consunción". Sin embargo, que hace casi 2500 años Hipócrates pronunciase estas palabras es relativamente preocupante, porque en aquella época el desconocimiento de esta enfermedad era casi absoluto, pues hasta incluso se pensaba que era una enfermedad hereditaria. Lo auténticamente preocupante es observar que, casi 2.500 años después, la Organización Mundial de la Salud, en 1994, al declarar a la TB como una Emergencia Mundial², decía una frase muy parecida a la que dijo Hipócrates, al pronunciar que: *En la actualidad viven más personas con TB en el*

mundo de los que hayan existido jamás a lo largo de la historia de la humanidad. Y, realmente lo preocupante y triste es aceptar esta frase en 1994, cuando hacía más de 30 años que la TB se podía curar en la práctica totalidad de los casos, y cuando hacía más de 20 años que se conocían todos los principios para poder controlarla en la comunidad¹.

Por lo tanto, la gran pregunta sería: ¿Qué nos impide erradicar una enfermedad de la que lo conocemos casi todo? Y aquí viene el gran problema, porque si queremos adentrarnos en las razones de su difícil erradicación a pesar de los extensos conocimientos adquiridos, debemos razonar que ésta es una batalla milenaria entre dos especies, *M. tuberculosis* por un lado, y el hombre por otro. Y una batalla milenaria de dos contendientes ha dado tiempo a que cada uno de ellos haya desarrollado mecanismos de adaptación para enfrentarse a las principales armas del contrario. Se transforma de esta manera en un símil de las guerras de trincheras de las batallas que se perpetúan en el tiempo. Y, si deseamos conocer y profundizar en los fundamentos de esta batalla, deberíamos analizar en detenimiento los factores condicionantes de la misma. Estos factores condicionantes de la batalla entre *M. tuberculosis* y la especie humana son tres, lógicos todos ellos: 1) Conocer en profundidad el agente agresor. 2) Razonar y profundizar cómo se defiende el otro contendiente, la especie humana, analizando sus mecanismos de defensa. 3) Realizar un pormenorizado análisis de cómo se encuentra en la actualidad esta batalla y las posibilidades que existen de intervenir sobre ella para conseguir el anhelado sueño de poder erradicar esta vieja enfermedad.

CONOCIENDO AL AGENTE AGRESOR

Origen de *M. tuberculosis*

Uno de los temas que siempre despiertan una curiosidad especial es el de poder conocer de dónde procede una enfermedad infecciosa determinada. En el caso de la TB ha existido una tendencia a considerarla tan antigua como la propia humanidad, en base a su presencia en todas las

poblaciones humanas estudiadas. Sin embargo, estudios recientes que han tratado de estudiar la antigüedad de determinadas enfermedades infecciosas en base a su capacidad de mutación, han estimado que la TB lleva con la especie humana probablemente más de 3 millones de años³. En cuanto al estudio de su procedencia, ha existido una tendencia a aceptar que se trataba de una zoonosis. Se conocen trabajos que demuestran que ya existían otras micobacterias, diferentes de *M. tuberculosis*, en el ambiente hace millones de años⁴. Serían las denominadas micobacterias ambientales o también conocidas como atípicas o no tuberculosas. Se acepta que estas micobacterias, al ser sometidas a una presión ambiental extrema (glaciaciones, etc) pudieron cambiar su hábitat pasando a parasitar animales de sangre caliente, lo que habría dado origen al que durante mucho tiempo se ha considerado el ancestro de *M. tuberculosis*, *M. bovis*. Al final, también por presiones medioambientales, *M. bovis* habría acabado dando un salto de especies y parasitado al hombre, dando lugar a *M. tuberculosis*⁴. Sin embargo, los recientes trabajos de Brosch y col, publicados en 2002⁵, y que analizaron las secuencias genéticas que habrían ido perdiendo las diferentes especies incluidas en el Complejo *M. tuberculosis*, parecen hacer comprender que *M. tuberculosis* puede tener un origen anterior a *M. bovis*, hecho que descartaría la teoría de la zoonosis como origen de la TB. En cualquier caso, no queda duda de que *M. tuberculosis* tiene su origen de sus parientes ancestrales, las micobacterias atípicas.

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

La TB se denomina a aquella enfermedad producida por cada una de las 7 especies que integran el Complejo *Mycobacterium tuberculosis*, y que son: 1) *M. tuberculosis* propiamente dicho y que produce más del 99% de los casos de enfermedad en el mundo; 2) *M. bovis*, la micobacteria que causa enfermedad fundamentalmente en animales, y que puede tener una importancia relativa en aquellos lugares donde se consume leche cruda, sin pasteurizar ni hervir; 3) *M. afri-*

canum, muy similar a *M. tuberculosis*, y causante de algún caso de enfermedad en el Africa Occidental; 4) *M. microti*, micobacteria que causa enfermedad fundamentalmente en roedores y causante de algún caso aislado de TB en el hombre; 5-7) los recientemente incluidos *M. caneti*, *M. caprae* y *M. pinnipedi*⁶. Estas 7 micobacterias pertenecen al Género *Mycobacteriaceae*, al cual también pertenecen otras casi 100 especies, todas ellas menos virulentas (pero con capacidad de producir enfermedad, sobre todo en inmunodeficientes) y muy resistentes a los fármacos anti-TB, denominadas en su conjunto por múltiples nombres como *M. ambientales*, *M. atípicas* o *M. no tuberculosas*. La enfermedad producida por estas otras micobacterias no incluidas en el Complejo *M. tuberculosis* se denomina micobacteriosis¹.

M. tuberculosis tiene múltiples características intrínsecas que lo diferencian del resto de las bacterias, y que siempre le han ayudado a defenderse de la especie humana. De entre ellas, sería necesario destacar las siguientes¹:

Su pared celular muy rica en lípidos, de entre los que destacan los ácidos micólicos, que le otorgan las características de su tinción (ácido-alcohol resistentes, con forma de bacilo, o bastón curvado) y también le proporcionan una importante resistencia a las agresiones externas, incluida su resistencia natural a la gran mayoría de los antimicrobianos.

Es muy resistente al frío, la congelación y la desecación, en cuyas condiciones no suele morir. Sin embargo, es muy sensible al calor, la luz solar y la radiación ultravioleta, circunstancias que matan rápidamente al bacilo. Por lo tanto, la mejor manera de que *M. tuberculosis* muera y pierda su capacidad de transmisión es exponerlo a la luz solar, por lo que el lugar donde viva un paciente con TB debería estar muy ventilado y soleado.

Es un aerobio estricto. El crecimiento de *M. tuberculosis* está subordinado a la presencia de oxígeno y al valor del pH circundante. Incluso, parece existir una interdependencia entre la disposición anatómica de la enfermedad y la tensión de oxígeno disponible en la zona. El ejemplo

clásico es el de la TB de los lóbulos pulmonares superiores, donde el flujo sanguíneo bajo y la menor ventilación producirían un incremento de la tensión alveolar de oxígeno, que podría explicar la tendencia de la enfermedad a progresar en estas zonas a partir de las siembras post-primarias. En cualquier caso, las condiciones ideales de multiplicación del bacilo las encuentra a un pH de 7,40 y con una presión de oxígeno entre 100 y 140 mm de Hg. Sin embargo, incluso bajo estas condiciones, su multiplicación es muy lenta, oscilando entre las 14 y 24 horas.

Posee un comportamiento polivalente según el medio, pudiendo estar en fases de auténtica actividad y multiplicación en aquellos lugares donde la tensión de oxígeno es elevada, como ocurre en las cavernas, o pasando incluso a situaciones latentes cuando las condiciones le son muy desfavorables. Así, cuando *M. tuberculosis* no encuentra a su alrededor una situación favorable (baja tensión de oxígeno y pH bajo), éste entra en un estado latente o durmiente, pudiendo demorar su multiplicación desde varios días hasta muchos años. Este estado de latencia es también uno de los condicionantes de la perpetuación de la endemia, pues va a condicionar el reservorio más importante de la enfermedad, el de los sanos infectados, contra los que es muy difícil luchar para conseguir el control de la TB. Así, se estima que en el mundo existen en la actualidad alrededor de 2.100 millones de personas sanas infectadas, que constituye una tercera parte de la población mundial y que garantizan la endemia al menos aún por varias décadas.

Otra de sus grandes características es su tremendamente lenta capacidad de división (sesenta veces inferior a la de un estafilococo), que es el origen de una clínica muy poco específica y de muy lenta instauración, lo que conlleva consultas y diagnósticos muy tardíos, cuando ya el enfermo lleva contagiando semanas o meses.

Estas características intrínsecas de *M. tuberculosis* lo convierten en un microorganismo contra el que es muy difícil luchar.

Adaptabilidad de *M. tuberculosis* a la especie humana

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

Adaptabilidad biológica

Claros ejemplos de adaptabilidad biológica son todas las características intrínsecas expuestas en el apartado anterior. Pero, además, existen otras muchas más que se pueden encontrar cuando se revisa en profundidad la patogenia de la TB¹. Como ejemplos más relevantes se podrían citar los complejos mecanismos que ha desarrollado *M. tuberculosis* para defenderse de la potente acción bactericida de los macrófagos (inhibición fusión fagosoma-liposoma, elevación del pH liposomal, inhibición de la generación de superóxidos, destrucción H₂O₂, etc), o los mecanismos de selección de los bacilos con resistencia a fármacos. Al final, defectos genómicos de algunos bacilos han acabado dándole ventaja al mostrarse resistentes a los fármacos cuya diana de ataque estaba en estos defectos.

Adaptabilidad geográfica

A lo largo de toda su historia *M. tuberculosis* se ha caracterizado por afectar a las poblaciones más vulnerables. Un buen ejemplo de esta adaptabilidad geográfica es lo que siempre ha ocurrido con la TB y los fenómenos migratorios. En los siglos XVIII y XIX la TB ya era epidémica en Europa, pero no en África, Asia y América, donde estaba localizada tan sólo en comunidades aisladas. Los fenómenos migratorios masivos de los europeos, en sus afanes de conquista, llevaron la TB y las mejores condiciones de transmisión (hacinamiento, explotación, debilitamiento de las poblaciones indígenas) a aquellas zonas, haciendo que entonces comenzase

allí la onda epidémica que aún hoy están sufriendo⁶. Sólo 2-3 siglos después, los fenómenos migratorios de las últimas 2-3 décadas está devolviendo a la vieja Europa la TB que entonces exportaron⁶. Las situaciones de extrema pobreza de la gran mayoría del planeta están condicionando un movimiento migratorio masivo desde los países más pobres a los más ricos, llevando con ellos toda su carga de pobreza y enfermedad. En cualquier caso, parece que la historia acaba haciendo justicia una vez más, y así los países pobres le están devolviendo a los países ricos toda la TB que ellos les llevaron hace 2-3 siglos⁷.

Cepas altamente virulentas

Es conocido desde hace años que no todas las cepas de *M. tuberculosis* tienen la misma virulencia. Sin embargo, con la posibilidad de incorporar a la biología molecular al estudio de *M. tuberculosis* se han ido identificando no sólo las secuencias genómicas más relevantes en la capacidad de producir enfermedad del bacilo, sino también las cepas más virulentas que existen en el mundo y su dinámica de transmisión. De entre estas cepas más virulentas es necesario destacar la variedad Beijing, denominada así porque el 80-90% de los casos de TB encontrados en esta ciudad estaban producidos por esta misma cepa. A medida que se han ido realizando estudios moleculares en las diferentes partes del mundo, se ha ido demostrando que esta cepa, o bien ya era prevalente, o bien está aumentando claramente, o incluso está entrando en zonas previamente vírgenes de esta cepa y se está haciendo claramente prevalente^{8,9}. Estudios como los realizados en Gran Canaria^{8,10} han demostrado esta última posibilidad, evidenciando que estas cepas altamente virulentas tienen una tendencia a hacerse las más prevalentes en todas las zonas del mundo, como otro claro ejemplo de adaptabilidad biológica y geográfica a la especie humana. Y no hay que olvidar que estas cepas altamente virulentas matan más rápidamente al cobaya, tienen una mayor capacidad de producir enfermedad en los infectados y de producir recaídas en los enfermos ya curados, además de una mayor probabili-

dad de seleccionar los mutantes resistentes ante fallos en el tratamiento.

MECANISMOS DE DEFENSA DE LA ESPECIE HUMANA

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

Mecanismos de defensa endógenos. Sistema inmune

El mecanismo de transmisión más importante y el que causa la casi totalidad de los contagios en TB es la vía aerógena. El hombre enfermo, al hablar, cantar, reír, estornudar y, sobre todo, al toser, elimina una serie de pequeñas microgotas, en forma de aerosoles, cargadas de micobacterias que, potencialmente, pueden ser inhaladas por un sujeto próximo. Las microgotas más grandes ($>10 \mu\text{m}$), aunque son las que llevan mayor número de micobacterias, debido a su gran peso sedimentan o impactan en la vía aérea superior y, por lo tanto, no son infecciosas. Otro grupo de microgotas aerosolizadas, con un tamaño de 5-10 μm , alcanzan las vías aéreas más proximales, sin que aquí encuentre el bacilo las condiciones idóneas para su multiplicación, acabando siendo expulsadas por el sistema ciliar¹. Por lo tanto, la primera barrera defensiva la constituye la vía aérea superior que trabaja más bien como una barrera física muy importante que va a impedir que las microgotas más cargadas de bacilos lleguen al alveolo.

Sin embargo, las microgotas de 1-5 μm (formadas por condensación de las anteriores al perder parte de su contenido en agua), que contienen aproximadamente entre 1 y 5 bacilos/microgota, son las realmente infecciosas, al poder llegar y depositarse en la región alveolar. Se considera que debe llegar un mínimo de 10 a 200

microgotas para que tenga lugar la infección. La zona de llegada preferente es, lógicamente, la zona mejor ventilada del pulmón, o sea, la región subpleural del lóbulo inferior. Es en esta parte distal del pulmón donde *M. tuberculosis* encuentra las condiciones ideales para multiplicarse (elevada tensión de oxígeno)¹.

Cuando *M. tuberculosis* llega al alveolo, allí se encuentra con el macrófago alveolar, especie de soldado de infantería, no cualificado, encargado de responder a todas las agresiones que llegan a la parte distal del pulmón. Estas agresiones pueden ir desde bacterias a partículas de carbón, sílice, etc. Pues bien, en múltiples ocasiones este macrófago alveolar inespecífico es tan potente que va a acabar venciendo a todos los bacilos llegados en la inhalación sucesiva de microgotas. No va a tener que recurrir a otras células de nuestra defensa más específica para la lucha contra *M. tuberculosis* y, por lo tanto, no quedará memoria de esta agresión. Se trataría de los sujetos que se exponen pero no se infectan, población que en la práctica es indistinguible de la no expuesta. Esta situación explicaría la de los convivientes de casos con TB que no se infectan. Son portadores de unos macrófagos alveolares inespecíficos muy activos, que van a vencer la batalla en el primer asalto, formando un grupo muy numeroso de personas resistentes naturales a infectarse por *M. tuberculosis*. Y esta resistencia natural se va seleccionando a lo largo de los años de endemia de las diferentes poblaciones, por un proceso selectivo y permanente de los más fuertes. Así, las poblaciones europeas, cuya última onda epidémica de TB comenzó hace 3-4 siglos, tienen un porcentaje muy superior de resistentes naturales que las poblaciones americanas, cuya onda epidémica comenzó solo hace 2 siglos, o que algunas poblaciones indígenas, con una endemia de menos de un siglo¹.

Pero, cuando en la primera batalla entre *M. tuberculosis* y el macrófago alveolar vence el primero y es capaz de liberarse para seguir su multiplicación, el macrófago alveolar lanza una señal de alarma y llama a la batalla a elementos más específicos y entrenados para esta lucha. Haciendo un símil con lo que sería un ejército de

defensa, cuando la infantería no puede resolver el ataque inicial, se emiten señales para que otras armas más cualificadas, la artillería y la caballería, acudan al terreno e intenten ganar la batalla. En el caso de nuestro organismo respondiendo al ataque de *M. tuberculosis*, la artillería y la caballería se podrían equiparar a los linfocitos T (sub-población CD4) y a los macrófagos activados. Pero cuando estas armas específicas acuden al campo de batalla es porque ésta ha sido tan importante que siempre quedará una memoria de la misma. Se habrá producido la infección y el sujeto infectado siempre guardará una memoria de este ataque, expresado en su reacción a la prueba de la tuberculina. En este nuevo momento de la batalla pueden darse dos situaciones, que ganen nuestras defensas, produciéndose una infección asintomática y dejando un sujeto más para integrar el enorme reservorio de sanos infectados que existen en el mundo, o bien, que gane *M. tuberculosis* y se produzca la enfermedad tuberculosa, en lo que se denominaría TB primaria¹.

Sin embargo, cuando ganan nuestras defensas y se produce el estado de infección asintomática no es a expensas de la muerte total de todos los bacilos, sino a que la gran mayoría de estos, al verse en inferioridad, entran en un estado de latencia en el que pueden permanecer el resto de la vida del sujeto infectado. Y se mantendrán así, latentes, esperando que el sujeto al que infectan pueda debilitarse con el paso de los años y ellos poder volver a atacar e intentar ganar la batalla meses o años después, en lo que se denominaría TB post-primaria o de reactivación¹.

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

la especie humana son tremendamente eficaces, pues en total ganan la batalla a *M. tuberculosis* en más del 95% de las ocasiones, bien con la respuesta de los macrófagos alveolares inespecíficos, o bien después por la acción de los macrófagos activados y linfocitos T¹.

Sin embargo, el esquema patogénico clásico expuesto anteriormente no deja clara la posición que juegan las posibles re-infecciones posteriores por otros bacilos. Durante décadas se asumió que la TB que se producía años después de la infección inicial era debida a los bacilos iniciales, en lo denominado como TB de reactivación. Asumía que un individuo infectado estaba protegido frente a posibles exposiciones posteriores de *M. tuberculosis* por las defensas que le habían aportado la primera exposición. Sin embargo, con las técnicas de biología molecular ayudando a identificar las diferentes cepas de *M. tuberculosis* produciendo enfermedad, se ha podido demostrar como muchas de las posibles reactivaciones endógenas o recaídas de la enfermedad curada se trataban en realidad de re-infecciones exógenas^{11,12}. Es destacable el trabajo realizado en Gran Canaria¹²,

analizando los pacientes que habían padecido dos episodios de enfermedad, con una diferencia de un año entre ambos episodios. Todas fueron etiquetadas, inicialmente, como recaídas de la enfermedad, pero al realizarse el tiraje genético (por RFLP), se pudo evidenciar como el 75% (6 de 8 casos) de los casos que habían recaído después de curar la enfermedad, el segundo cuadro de TB fue provocado por una cepa diferente a la inicial y que, por lo tanto, no era una recaída, sino una re-infección exógena. Este porcentaje era incluso del 20% en los enfermos que no se habían curado previamente por que habían abandonado el tratamiento.

La respuesta inmune de nuestro organismo a la agresión de *M. tuberculosis* es tremendamente compleja (Fig. 1) y aún con bastantes lagunas que logren explicar muchos de los fenómenos que ocurren. Lo que si es conocido es el papel fundamental de los Linfocitos T CD4, en su sub-población Th1, y los macrófagos alveolares activados, que se llevarían, sin ningún lugar a dudas, un primer premio compartido en esta lucha contra el bacilo. Sorprende observar cómo son estas dos las células a las que afecta selectivamente el VIH, bien

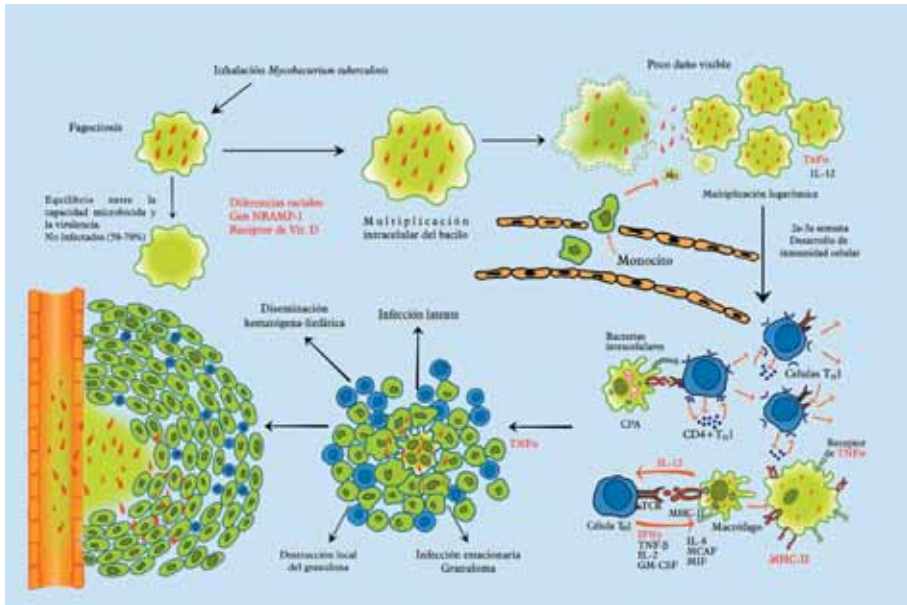


Figura 1. Patogénesis de la tuberculosis.

destruyéndolas, o bien invadiéndolas disminuyendo su función. Por este motivo, no ha habido ni una sola enfermedad que se haya beneficiado tanto del VIH, como la TB, en lo que ya es claro un excelente binomio de amistad que se potencia mutuamente.

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

Mecanismos de defensa exógenos desarrollados por la especie humana

El destino de los enfermos afectados de TB era realmente desolador; pues sólo un 25-30% eran capaces de curar por la lucha constante que en todo momento ofrecen nuestras defensas. Esta tasa de curación espontánea de la TB sólo se incrementó ligeramente por las múltiples técnicas quirúrgicas que se aplicaron a estos enfermos a lo largo de los cerca de 100 años que fueron desde 1880 a 1970, pero eso sí, a expensas de una morbi-mortalidad nada desdeñable¹. Sin embargo, la especie humana, consciente del peligro que siempre le ha supuesto la TB, siempre ha trabajado muy duro para encontrar armas que le ayudasen a defenderse de esta terrible plaga. El problema es que durante muchos siglos el empirismo fue el predominante y las medi-

das adoptadas prácticamente no aportaron nada¹.

Intervenciones de impacto en el control de la TB. Quimioterapia y mejora de condiciones socio-económicas

Afortunadamente, en 1943 se comienzan los trabajos con la primitiva estreptomina, dándose inicio a la era quimioterápica de la TB y el descubrimiento de otras múltiples sustancias con capacidad de atacar al bacilo y decantar la balanza del lado del hombre. El descubrimiento, en las décadas siguientes, de fármacos tan potentes como isoniacida (H) y rifampicina (R), así como los buenos y acertados ensayos clínicos desarrollados en las décadas de 1950 a 1970, acabaron dando con un régimen de tratamiento con capacidad de curar a la práctica totalidad de los enfermos iniciales. Este régimen, consistente en 6 meses de H+R, con el refuerzo inicial de pirazinamida (Z) y etambutol (no necesario en los países o regiones con bajas tasas de resistencia inicial a H), es, además, muy bien tolerado y relativamente corto si se comparan con los 18-24 meses de tratamiento necesarios cuando se emplean otros fármacos¹. Pero sigue teniendo el tremendo inconveniente de tenerse que administrar durante 6 meses, varios meses más después de la desaparición de los síntomas, con lo que ello conlleva de posibilidad de abandonarlo. La lucha contra el abandono del tratamiento se ha constituido, de esta forma, en la principal batalla para el control de esta enfermedad. La experiencia de los últimos 50 años ha demostrado que no sólo son necesarios buenos tratamientos, sino que se hace necesario arbitrar medidas adecuadas para garantizar que los enfermos se lo toman y no lo abandonan. Esto sólo puede conseguirse con la aplicación de buenos programas de control de la TB (PCT), de una importancia capital si se desea soñar con erradicar esta enfermedad¹.

Cuando se hace una revisión histórica de las medidas que han podido influenciar claramente para reducir la endemia, tan sólo 2 de ellas han conseguido un impacto importante¹. La primera de ellas comenzó

a evidenciarse incluso más de 100 años antes de descubrirse *M. tuberculosis* en 1882 e iba ligado a la clara disminución de la transmisión del bacilo cuando mejoran las condiciones socio-económicas. Efectivamente, en las principales ciudades del centro y norte de Europa la TB disminuye constantemente desde hace más de 200 años¹³, en un principio sólo por mejora de las condiciones de vida, hecho que motiva que sea cada vez menor el número de personas que viven en un domicilio y, por lo tanto, de personas susceptibles de exponerse e infectarse por *M. tuberculosis*. Se ha estimado que la curva de la endemia de la TB puede decaer alrededor de un 4% anual sólo por mejora de condiciones socio-económicas, aún sin implementar ninguna medida de control¹. Por lo tanto, se podría decir que si el reparto de la riqueza en el mundo fuese equitativo y se generase una gran clase media, la TB tendría una evolución lenta, pero progresiva, hacia su erradicación. Desafortunadamente, esta utopía está cada año más lejos de conseguirse.

La otra gran medida que ha conseguido un impacto importante en el control de la TB ha sido la quimioterapia bien administrada, consiguiendo elevadas tasas de curación en las poblaciones enfermas. Por sí misma, esta medida sola puede conseguir un decrecimiento anual de la endemia de un 7-8%. Por ello, la gran mayoría de los países desarrollados han conseguido descensos progresivos de la endemia, durante las últimas décadas, de un 10-12%, sumando la acción de las mejoras socio-económicas con los buenos tratamientos¹.

Intervenciones sin impacto en el control de la TB. Quimioprofilaxis y vacunación BCG

Otras medidas también se han aplicado, algunas de ellas masivamente, pero una evaluación detenida demuestra que su impacto ha sido muy escaso o nulo^{1,14,15}. Especialmente dos de ellas, la quimioprofilaxis de infectados de alto riesgo y la vacunación BCG masiva al nacer, se ha dedicado un esfuerzo importante y muchos recursos. Sin embargo, el impacto que han podido tener en la posibilidad de hacer decrecer la endemia ha sido muy

escaso. El problema de la quimioprofilaxis es que se está interviniendo sobre población sana con tratamientos muy prolongados. Y si los enfermos tienden a abandonar el tratamiento cuando están asintomáticos, esta posibilidad se multiplica claramente en los sanos infectados. Además, los infectados son reservorio de la enfermedad, pero no contagian, por lo que interviniendo sobre ellos no se corta, de forma directa (como ocurre con la curación de los enfermos), la cadena de transmisión. Esto no significa que no esté indicada en poblaciones seleccionadas de alto riesgo de padecer TB (infectados recientes, infectados por VIH, TB residual inactiva no tratada previamente e inmunodeficientes severos), donde se ha demostrado claramente su eficacia, pero su beneficio es más individual que colectivo y su influencia sobre la endemia acaba siendo muy escasa^{1,14,15}.

Por otra parte, han sido miles los trabajos que se han dedicado a la eficacia de la vacunación BCG masiva al nacer. Mientras en muchos de ellos se ha demostrado una protección cercana al 80%, en otros ésta ha sido nula¹⁵. Mucho se ha discutido sobre los factores que han podido influenciar resultados tan dispares y son múltiples y difíciles de analizar. En cualquier caso, de los estudios meta-análisis que se han realizado¹⁶⁻¹⁹, analizando todas las publicaciones sobre vacuna acaban dándole una protección total global del 50%, claramente insuficiente para la seguridad que debe aportar una vacuna. Sin embargo, este porcentaje se eleva a cerca del 80% cuando se analiza la TB meningéa y miliar del niño. Y esto ha sido comprobado en la gran mayoría de los países que aplican la vacuna BCG al nacer, que la TB meningéa disminuye claramente ligada a la mayor cobertura de la vacuna y a los años administrándose. Parece que la respuesta inmune que produce BCG es claramente insuficiente para proteger el padecimiento de la TB en todos los casos, pero sí que parece suficiente para evitar las diseminaciones hematógenas de la TB primaria^{1,15}. Por lo tanto, no se le puede negar a la vacuna un efecto protector sobre la posibilidad de padecer TB meningéa por parte del niño, pero éste vuelve a ser un beneficio

individual, que justifica el que se tenga que vacunar en aquellas regiones del mundo donde los niños tienen un elevado riesgo de infectarse en los primeros años de vida. Pero en esta situación no están la gran mayoría de los países desarrollados. Sin embargo, la vacuna, aunque evita casos, estos son de TB meníngea y en niños, segmento poblacional que prácticamente nunca contagian. Por lo tanto, su impacto sobre la transmisión a la comunidad es prácticamente nulo, como se demostró en las curvas de la epidemia de los países europeos cuando se empezó aplicar masivamente, 2-3 décadas antes que la quimioterapia.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA BATALLA ENTRE *M. TUBERCULOSIS* Y LA ESPECIE HUMANA. PROYECCIÓN FUTURA

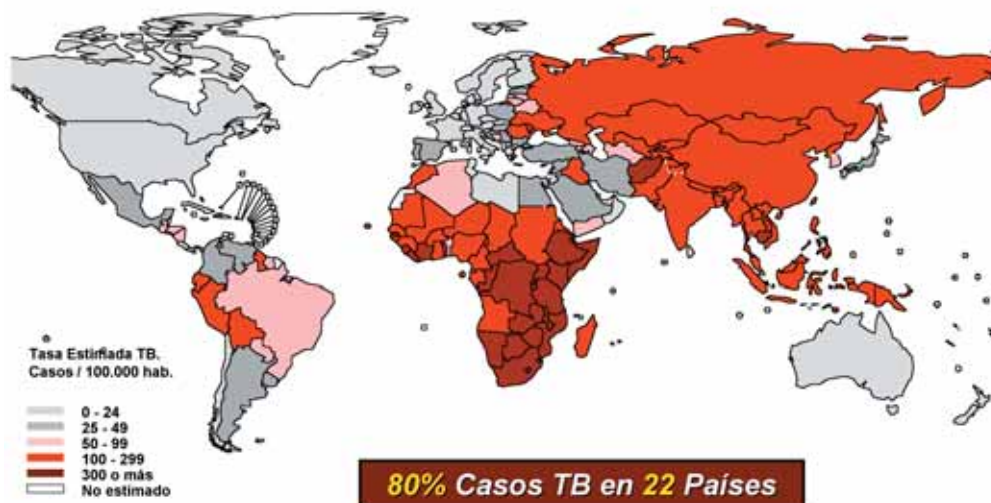
Es triste observar cómo a pesar de que la especie humana tiene todas las condiciones favorables para ganar la batalla a *M. tuberculosis* (sistema inmune altamente eficaz, tratamientos con capacidad de curar a los enfermos y de cortar la cadena de transmisión, posible declinar de la epidemia al mejorar las condiciones de vida, etc.), de momento, la balanza se inclina claramente del lado del bacilo. No en vano, cuando se estima que en el mundo viven alrededor de 6.200 millones de personas, se calcula que aproximadamente una tercera parte, cerca 2.100 millones se encuentran infectados por *M. tuberculosis*, formando el mayor reservorio humano conocido para una enfermedad infecciosa²⁰. Estos son los que ocasionan que cada año enfermen de TB en el mundo alrededor de 8,8 millones de personas (tasa de 140/100.000, 3,9 millones de ellos con baciloscopia positiva -tasa 62-), los que, sumados a los que no se curan o recaen de años previos, hacen estimar que en el mundo puedan existir alrededor de 15,4 millones de enfermos (tasa de 254/100.000 habitantes), casi 700.000 de ellos ligados al VIH²⁰. Pero lo más triste es observar como aún en la actualidad siguen muriendo 1,7 millones (tasa de 28 / 100.000) de personas cada año por la TB²⁰, una causa que puede curarse en el 100% de los casos si se tiene

acceso a buenos tratamientos que no cuestan más de 10 euros y a buenos PCT.

La situación de la TB en el mundo en el año 2004, expresada en tasas / 100.000 habitantes, se puede apreciar en la figura 2. Varios hechos son destacables al analizar la situación de la TB en el mundo. El primero es el de observar cómo el 98% de las muertes y el 95% de los casos de enfermedad por TB se están produciendo en los países y zonas más pobres del planeta. El segundo, apreciar como el 80% de los casos de TB en el mundo se producen en 22 países, los denominados prioritarios a nivel mundial por su elevada carga de TB²⁰. Este ranking lo comienza la India, con cerca de 2 millones de casos nuevos cada año; le sigue China y así hasta 22 con las características de ser países muy poblados y con mucha TB, todos ellos de Asia o África, a excepción de Brasil (puesto número 15). Y el tercero, el objetivar que la evolución de la curva del número de casos a nivel mundial, que debería haber llevado una tendencia decreciente si se hubiesen aplicado buenos PCT a nivel mundial en las últimas dos décadas, ha seguido una línea recta, en absoluto decreciente. Sin embargo, esto es cuando se analiza la curva global a nivel mundial, pero cuando esta curva se detalla por regiones, se puede observar que, mientras en algunas, como la de los países desarrollados o el Mediterráneo Oriental, ha seguido una línea descendente, en otras como América Latina, Asia (analizada globalmente) y las zonas de África con baja infección por VIH, la curva se ha mantenido estable; y, en el peor de los casos, en la Europa Oriental y en el África con elevada infección por VIH, la curva ha sido claramente ascendente²¹.

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

- 1. Pobreza y desigualdades económicas.** Tal como ya ha sido analizado en este artículo, la pobreza siempre ha sido el



Fuente: Global Tuberculosis Control. WHO Report 2006

Figura 2. Tasa de incidencia de TB estimada, 2004.

aliado histórico de la TB, pues condiciona, sobre todo, hacinamiento, con su efecto tremendamente favorecedor para la transmisión de la TB. Además, también produce desnutrición, como importante factor de riesgo de poder padecer la enfermedad una vez infectado el individuo. Desafortunadamente, la distribución de la pobreza en el mundo coincide de lleno con la distribución de la TB. Por ello, es inevitablemente claro que el futuro de la TB va a ir íntimamente ligado a la evolución del reparto de la riqueza y la justicia en el mundo¹.

2. Infección por el VIH. También ha sido expuesto cómo el VIH ataca selectivamente a aquellas células de nuestro sistema inmune (linfocitos T y macrófagos) que son las principales en la defensa frente al ataque de *M. tuberculosis*. Por eso, la infección por VIH se ha convertido en el mayor factor de riesgo para padecer TB en una persona infectada. No hay que olvidar que el riesgo que tiene un infectado por *M. tubercu-*

losis de padecer TB es de un 10% a lo largo de toda su vida, mientras que si a la vez está infectado por VIH, este riesgo es de un 10% anual. Pues bien, en tan sólo 25 años, la epidemia de VIH/SIDA se ha ido desplazando, selectivamente, hacia las poblaciones más vulnerables del planeta, tal como ha hecho la TB a lo largo de los siglos. Así, de los más de 40 millones de casos que se estimaba que vivían en el mundo a finales de 2005, el 70% lo hacían en el África Sub-Sahariana, el 20% en Asia, el 5% en América Latina y el Caribe, y sólo menos del 5% en los países industrializados. Es por ello que si se observa el mapa de la distribución mundial de los casos de VIH/SIDA, éste es prácticamente el mismo que el de la TB y el mismo que el de la pobreza. Al final, acaban siendo 3 caballos apocalípticos (TB, pobreza, VIH/SIDA) cabalgando juntos y haciendo muy difícil el poderles ganar la batalla.

3. Inmigración masiva de países de alta endemia. Tal como ha sido expuesto, la

adaptabilidad geográfica de *M. tuberculosis* a lo largo de los siglos ha hecho que se desplace, con los movimientos migratorios masivos, hacia poblaciones más vulnerables. Es por ello que, en las 2-3 últimas décadas, esta inmigración masiva desde los países más pobres y con mayores tasas de TB, ha sido el principal factor que ha complicado el control de la TB en los países más ricos^{7,22}. En todos estos países ricos, o bien ya se ha producido o se acabará produciendo el cruce de las dos curvas epidémicas de la TB, la continua descendente de los aborígenes y la continua ascendente de los inmigrantes, hasta que estos últimos acaben siendo más del 50% de los casos de TB. Porque los inmigrantes emigran con su pobreza y toda su problemática social, incluida su TB. La única manera de luchar adecuadamente contra este fenómeno pasa por integrar a los inmigrantes y no someterles a situaciones de explotación, que siempre llevarán a situaciones favorecedoras para el desarrollo de la TB (hacinamiento, desnutrición). También existe la posibilidad de ayudarles en sus lugares de origen, tanto para que no se produzcan esas situaciones de extrema pobreza que los obliga a emigrar, como para ayudarles en el control de la TB⁷.

- 4. Evolución e impacto de la TB con Multi-Drogo-Resistencia (MDR) a fármacos.** Uno de los grandes problemas que tiene el tratamiento de la TB es la escasez de fármacos antimicrobianos disponibles. Existen trabajos que demuestran actividad frente a *M. tuberculosis* en alrededor de sólo 15 fármacos, aunque muchos de ellos tienen acciones similares y presentan resistencias cruzadas. Además, es necesario resaltar que para curar una TB es necesario asociar un mínimo de 3-4 fármacos. En cualquier caso, es admitido que sólo 2 de ellos, H y R, son altamente eficaces. En el resto su eficacia es dispar, pero siempre muy inferior a H y R. Si se pueden utilizar estos dos fármacos, el tratamiento se puede reducir a 6-9 meses, pero la imposibilidad de poder utilizar los dos complica de tal manera

el tratamiento, que para intentar curar al enfermo son necesarios tratamientos de un mínimo de 18-24 meses, utilizando algunos de los denominados fármacos de segunda línea, muy costosos, difíciles de conseguir y mucho más tóxicos²³. Por ello, a la TB con resistencia a H+R, que conlleva enfermos muy difíciles de curar, se le denomina con el nombre propio de Multi-Drogo-Resistencia (MDR), que significa ser resistente, al menos a estos dos fármacos. Pues bien, el tremendo mal uso que se ha dado de los fármacos anti-TB en las últimas décadas en algunas partes del mundo ha hecho que este fenómeno, que era un problema aislado en algunos enfermos o en algunas partes del mundo, se esté convirtiendo en un problema epidémico a nivel mundial²³. En la figura 3 se puede apreciar la estimación de la OMS de los casos posibles de MDR-TB en el mundo en el año 2006. Es necesario recordar como la OMS ya estima que en el mundo ya existen alrededor de 500.000 casos de TB con MDR, la gran mayoría en países con escasa o nula posibilidad de conseguir las caras drogas de segunda línea, lo que convierte a estos enfermos en prácticamente incurables y en diseminadores crónicos de su enfermedad hasta su muerte. Es por ello que ya se acepta que la evolución de esta epidemia de MDR puede complicar muy seriamente el control de la TB en el mundo, y la mejor manera de combatirla es con buenos PCT que administren buenos esquemas de tratamiento, asegurando a la vez la supervisión de todas las tomas del mismo²³.

- 5. Aplicación de buenos PCT.** Al final, en la gran mayoría del planeta, donde impera lamentablemente la pobreza y donde la TB y el VIH están sumando sus acciones devastadoras, la implementación de buenos PCT se convierte en prácticamente la única medida para luchar contra la TB. A pesar de estas condiciones adversas, la buena organización de los PCT puede conseguir diagnosticar y curar a la mayoría de los enfermos, sobre todo los más contagiosos, los portadores de baciloscopia



Figura 3. Incidencia estimada MDR-TBC. 2006.

positiva. Es por ello que la OMS se ha esforzado en las últimas décadas porque la gran mayoría de países implementen en sus PCT la Estrategia DOTS (*Directly Observed Therapy Short-course*), que incluye 5 componentes^{1,2}: 1) Compromiso político del Gobierno para apoyar al PCT y todas las acciones frente a la TB, que es la gran debilidad de la gran mayoría de los PCT, 2) Diagnóstico microbiológico, al menos por baciloscopia, disponible y gratuito para todos los sospechosos de padecer TB, 3) Tratamiento acortado, directamente observado al menos en la primera fase del tratamiento, 4) Abastecimiento seguro e ininterrumpido de fármacos (gratis para los enfermos) e insumos para el diagnóstico, y 5) Elaboración e implementación de un sistema de registro en información que permita evaluar las acciones de un PCT. Pues bien, a pesar de que parecen medidas sencillas y del tremendo esfuerzo realizado en la última década en todo el mundo, es probable que aún más del 50% de los enfermos a nivel

mundial no estén siendo manejados bajo esta eficaz estrategia, lo que sigue complicando aún más el control de esta enfermedad²⁰.

Por lo tanto, tal como se ha expuesto al inicio de este apartado, aunque la especie humana dispone de todo a su favor para ganarle la batalla a *M. tuberculosis*, estos 5 factores expuestos están inclinando, de momento, la balanza del lado del bacilo. En el año 1994, cuando la OMS declaró a la TB una emergencia de salud a nivel mundial y diseñó la Estrategia DOTS previamente referida, se impuso dos claros y sencillos objetivos a intentar cumplir para el año 2000: 1) Curar al 85% de los casos de TB portadores de baciloscopia positiva, y 2) Detectar al menos al 70% de los casos de TB con baciloscopia positiva del mundo. Pues bien, estos objetivos marcados para el año 2000, aún están muy lejos de poder conseguirse. Y de lo más o menos pronto que se consigan, su influencia sobre la carga de enfermedad y muerte por TB va a ser decisiva en las próximas décadas. En la figura 4 se puede observar la tendencia que puede tener la TB, medido en número

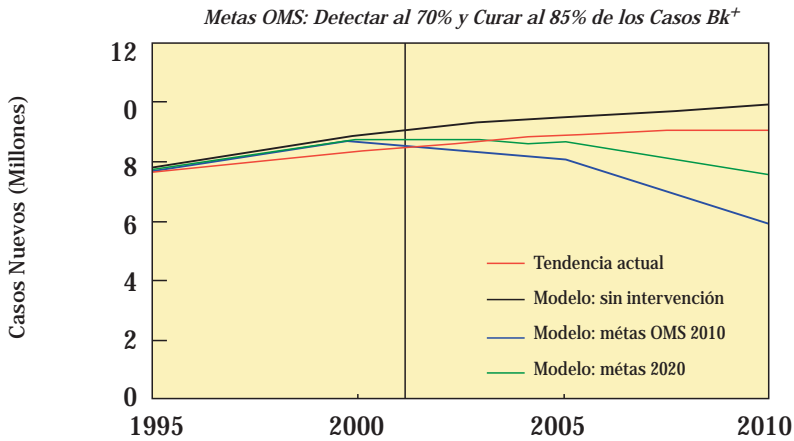


Figura 4. Futuro de la TB en el mundo.

de casos nuevos anuales, hasta el año 2010, siguiendo 4 modelos posibles: 1) Sin intervención (curva en negro), o sea, sin ejecutar ninguna medida de control, sin efectuar diagnósticos ni tratamientos, 2) En la curva en rojo se puede apreciar la tendencia actual, con el nivel de ejecución de PCT que se está realizando en la actualidad, con una tendencia algo mejor que en el modelo sin intervención, pero aún con una tendencia ascendente anual en el número de casos, 3) En la curva en verde se puede apreciar la tendencia que tendría la TB si se cumpliesen los objetivos de curación y detección para el año 2020, y 4) En la curva en azul si estos objetivos se consiguiese cumplirlos para el año 2010. Es evidente que, dependiendo de una curva u otra, se pueden ahorrar alrededor de 3-4 millones de casos anuales, lo que magnifica los efectos de una buena intervención con adecuados PCT.

En cualquier caso, la curva de la evolución de la TB en los próximos años va a variar de unas regiones a otras. Se estima que seguirá descendente en la Europa Occidental y los países desarrollados. Seguirá un curso aún ascendente hasta el 2008-2010, para luego alcanzar el acmé e iniciar un lento descenso, en la Europa

Occidental y en el África con alta prevalencia de VIH. Y, muy probablemente, seguirá aún un curso ascendente durante algunas décadas más, en los países de África con baja prevalencia actual de VIH, en los que la epidemia de VIH por venir les complicará claramente el control²⁰.

¿ES POSIBLE SOÑAR CON LA ERRADICACIÓN DE LA TB?

Después del detallado análisis realizado de cómo se encuentra la batalla entre la especie humana y *M. tuberculosis*, y aceptando que el declinar máximo de la endemia en las mejores condiciones (buenas condiciones socio-económicas, buenos PCT, elevadas tasas de curación, etc.) no superará nunca el 12-14% anual, es necesario dejar bien claro que, incluso aplicando adecuadamente las medidas de control de la TB conocidas hasta la actualidad (métodos diagnósticos, tratamientos, quimioprofilaxis, vacunación BCG), deberán pasar varios siglos para poder conseguir la soñada erradicación de la TB, sobre todo en las regiones más desfavorecidas del planeta. Ante esta conclusión claramente pesimista, se hace necesario analizar que pérdidas potenciales podrían acelerar esta lentísima evolución actual hacia la erradi-

cación de la TB. Sería como lanzar un mensaje de optimismo, de la posibilidad de conseguir este sueño a mucho más corto plazo, quizás en décadas, pero tan sólo si se consigue alguno de los tres objetivos o utopías que se expondrán a continuación. Se podrían denominar las tres visas para un sueño, expuestas por orden de importancia a la hora de poder ayudar a erradicar la TB.

Desarrollo de una vacuna 100% eficaz frente a la TB

La mejor medida para soñar con erradicar una enfermedad infecciosa es, sin duda, una vacuna 100% eficaz. Lamentablemente, tal como ha sido analizado previamente, la eficacia global de la vacuna BCG, demostrada en los estudios meta-análisis publicados, es de un 50% sobre todas las formas de TB, y de alrededor del 80% para la TB meningea y miliar¹⁶⁻¹⁹. Las posibles explicaciones de estos resultados y su validez actual en el mundo han sido razonados previamente en este artículo.

A pesar de ser la vacuna que más se ha utilizado en el mundo, de que en la actualidad existen más de 2.000 millones de personas vacunadas con BCG y de que aún es obligatoria o recomendada en más de 200 países, la BCG tiene muchas deficiencias. La gran mayoría de ellas derivadas de las secuencias genómicas que la BCG perdió en su elaboración tan artesanal. Perdió virulencia, pero lamentablemente porque perdió en su elaboración algunas secuencias genómicas que son muy importantes en la inducción de la respuesta inmune humana. Ya se conoce que durante su elaboración, *M. bovis* perdió las secuencias genómicas RD1, RD3, RD4, RD5, RD6, RD7, RD9, RD10, RD11, RD12, RD13 y RD15²⁴. Luego, además, durante su propagación, en las diferentes cepas que actualmente se están utilizando en el mundo, también perdieron las secuencias RD2, RD8, RD14, RD16 y una IS6110²⁴. Algunas cepas, las más primitivas (rusa, Mureau, japonesa, sueca) han perdido menos secuencias genómicas y, por lo tanto, tienen la posibilidad de producir una mejor respuesta inmune que las más recientes (Pasteur, Phipps, Frappier, Connaught).

Ahora, con las nuevas técnicas de biología molecular aplicadas a este campo de la TB, ya se ha podido secuenciar el genoma de *M. tuberculosis*²⁵ y el de *M. bovis*²⁶ que, por cierto, es 99,95% igual que *M. tuberculosis*. Y se ha podido avanzar claramente en los antígenos o secuencias genómicas esenciales para poder producir la mejor respuesta inmune. Además, en la última década se ha destinado mucho dinero para investigar en este campo de nuevas vacunas frente a la TB. De momento, se está trabajando en 6 grandes líneas de investigación²⁷:

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

2. Vacunas auxotróficas. También parecen tener un buen futuro. Se obtienen también por manipulación genética del BCG o de *M. tuberculosis*, consiguiendo mutantes bacilares en los que falta uno o varios elementos esenciales para su supervivencia. Lo ideal sería obtener un bacilo atenuado, o de escasa virulencia y que no viva más de 1-3 meses.

3. Antígenos micobacterianos purificados. Se trataría de seleccionar los antígenos más importantes responsables de la respuesta inmune de nuestro organismo frente a *M. tuberculosis*.

4. Vacunas preparadas con DNA micobacteriano. Se trataría de utilizar aquellos genes que codifican la expresión de los antígenos micobacterianos, o bien reguladores eucariotas que expresan genes de micobacterias.

5. Vacunas con micobacterias ambientales.

6. Nuevas formas de utilización de BCG.

Aunque el mejor futuro parece provenir de los dos primeros campos analizados, lo que serían las vacunas vivas²⁷, todos los trabajos realizados hasta la fecha no han demostrado una eficacia superior a BCG, a pesar de los millones de dólares gastados en las últimas dos décadas.

Desarrollo de nuevos antibióticos

Otro gran ideal sería el poder conseguir antibióticos nuevos que consiguiesen curar la TB en 1-2 semanas, el período en el que el enfermo está con síntomas y, por lo tanto, se mostrará mucho más adherente al mismo. Además, esta posibilidad ayudaría sobremanera a la lucha frente a la TB con MDR expuesta previamente. En la actualidad se está trabajando con 16 nuevos antimicrobianos, de los cuales 5 están en fase pre-clínica y 6 ya en fases clínicas. De ellos, el mejor futuro parece que lo van a tener las quinolonas de cuarta generación (moxifloxacin y gatifloxacin), sobre todo moxifloxacin^{28,29}, que se estima pueda añadirse al tratamiento inicial actual (o bien reemplazando a H) en los próximos 3-4 años, con el fin de acortarlo a 4 meses. No es esperable otra posible incorporación en los próximos 10 años.

Desarrollo de nuevos métodos diagnósticos

Lo ideal sería conseguir un método que tuviese la capacidad de diagnosticar al paciente con TB el primer día en que apareciesen sus síntomas, pudiendo conseguir, de esta forma, cortar la cadena de transmisión muy precozmente. De esta forma, los tratamientos adecuados tendrían un mayor impacto en el descenso de la epidemia. Pero, en la TB existe el gran problema de su clínica, de muy lenta instauración y muy inespecífica, que por ella mismo ya va a condicionar consultas tardías. De todos los avances en el diagnóstico que se han producido en las últimas décadas³⁰, los más prometedores siguen siendo las técnicas de amplificación genética¹, que aunque más caros y complejos (y, por lo tanto, menos reproducibles), pueden aportar algo de sensibilidad a la baciloscopia. En cualquier caso, las técnicas que utilizan ARN, que son las más sensibles, no

consiguen una sensibilidad superior al 85% en los casos de TB pulmonar con baciloscopia negativa, y al 75% en los de TB extrapulmonar.

CONCLUSIONES

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

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

BIBLIOGRAFÍA

1. CAMINERO JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, editor. 1-390. 2003. Paris.
2. World Health Organization. Framework for effective tuberculosis control. World Health Organization Document 1994;WHO/TB/94.179: 1-7.
3. GUTIERREZ MC, BRISSE S, BROSCHE R, FABRE M, OMAIS B, MARMESSE M et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. PLoS Pathog 2005; 1:e5: 1-7.

4. CAMINERO JA. Origen, presente y futuro de las resistencias en tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2001; 37 : 35-42.
5. BROSCH R, GORDON SV, MARMESSE M, BRODIN P, BUCHRIESER C, EIGLMEIER K et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 3684-3689.
5. DAVIES PDO. Tuberculosis and migration. The Mitchell Lecture 1994. *J Roy Coll Phys London* 1995; 29: 113-118.
7. CAMINERO JA. Inmigración y tuberculosis. (Revisión). *Enf Emerg* 2001; 3: 70-76.
8. BIFANI PJ, MATHEMA B, KUREPINA NE, KREISWIRTH BN. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol* 2002; 10: 45-52.
9. CAMINERO JA, PENA MJ, CAMPOS-HERRERO MI, RODRÍGUEZ JC, GARCÍA I, CABRERA P et al. Epidemiological evidence of the spread of a *Mycobacterium tuberculosis* strain of the Beijing genotype on Gran Canaria island. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1165-11670.
10. PENA MJ, CAMINERO JA, CAMPOS-HERRERO MI, RODRÍGUEZ-GALLEGO JC, GARCÍA-LAORDEN MI, CABRERA P et al. Epidemiology of tuberculosis on Gran Canaria: a 4 year population study using traditional and molecular approaches. *Thorax* 2003; 58: 618-22.
11. VAN RIE A, WARREN R, RICHARDSON M, VICTOR TC, GIE RP, ENARSON DA et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; 341: 1174-1179.
12. CAMINERO JA, PENO MJ, CAMPOS-HERRERO MI, RODRÍGUEZ JC, AFONSO O, MARTIN C et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 717-720.
13. GRIGG ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. Parts I and II. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1958; 78: 151-72.
14. CAMINERO JA. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 223-229.
15. RIEDER HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, editor. 1-251. 2002. Paris.
16. RODRIGUES LC, DIWAN VK, WHEELER JG. Protective effect of BCG against tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1154-1158.
17. COLDITZ GA, BREWER TF, BERKEY CS, WILSON ME, BURDICK E, FINEBERG HV et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
18. COLDITZ GA, BERKEY CS, MOSTELLER F, BREWER TF, WILSON ME, BURDICK E et al. The efficacy of *Bacillus Calmette-Guérin* vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
19. BREWER TF. Preventing tuberculosis with *Bacillus-Guérin* vaccine: a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl 3): S64-S67.
20. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2006. World Health Organization Document 2006;WHO/HTM/TB/2006. 362: 1-242.
21. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2002. World Health Organization Document 2002;WHO/CDS/TB/2002; 295: 1-227.
22. DASGUPTA K, MENZIES D. Cost-effectiveness of tuberculosis control strategies among immigrants and refugees. *Eur Respir J* 2005; 25: 1107-1116.
23. CAMINERO JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25: 928-936.
24. BEHR MA, WILSON MA, GILL WP, SALAMON H, SCHOOLNIK GK, RANE S et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science* 1999; 284: 1520-1523.
25. COLE ST, BROSCH R, PARKHILL J, GARNIER T, CHURCHER C, HARRIS D et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393: 537-544.
26. GARNIER T, EIGLMEIER K, CAMUS JC, MEDINA N, MANSOOR H, PRYOR M et al. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 7877-7882.
27. MARTIN C. The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG? *Eur Respir J* 2005; 26: 162-167.
28. NUERMBERGER EL, YOSHIMATSU T, TYAGI S, O'BRIEN RJ, VERNON AN, CHAISSON RE et al. Moxifloxacin-containing regimen greatly

reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 421-426.

29. NUERMBERGER EL, YOSHIMATSU T, TYAGI S, WILLIAMS K, ROSENTHAL I, O'BRIEN RJ et al. Moxifloxacin-containing regimens of reduced duration produce a stable cure in

murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1131-1134.

30. PALOMINO JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J* 2005; 26: 339-350.