

ARTICULO DE REVISION**La Tuberculosis Pulmonar: Pasado, Presente y Futuro en Venezuela.**María Victoria Méndez

Universidad de Carabobo-
Unidad de Diagnóstico Microbiológico y
Parasitológico-Escuela de Bioanálisis-
Sede Aragua, Venezuela

Correspondencia: María Victoria Méndez**E-mail:** mvmendezster@gmail.com.**Recibido:** Mayo 2011 **Aceptado:** Noviembre**RESUMEN**

La Tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas de la humanidad, y en la actualidad representa un problema de salud pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estimó 2 mil millones de individuos infectados en el año 2007. En Venezuela se presentan alrededor de 6000 nuevos casos por año. Las investigaciones en este campo han generado nuevos conocimientos y tecnologías que han contribuido a mejorar su control, entre las que destacan la introducción de drogas antituberculosas, la vacunación, las técnicas de diagnóstico molecular y métodos de epidemiología molecular. Sin embargo, los nuevos retos apuntan a estrategias de carácter multidisciplinario para lograr su erradicación, que incluyan el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia epidemiológica y el desarrollo de nuevas drogas y vacunas. El presente artículo tiene como objetivo presentar los aspectos históricos, la situación epidemiológica en Venezuela y el mundo, la resistencia a drogas antituberculosas, la importancia de un diagnóstico preciso, los avances en materia científica que se han generado y los nuevos retos para el control de esta enfermedad.

Palabras Clave: Tuberculosis, Estrategias, Epidemiología Molecular, Revisión, Salud Pública, resistencia a drogas, retos

ABSTRACT**Pulmonary Tuberculosis: Past, Present and Future in Venezuela.**

Tuberculosis, is one of the oldest diseases of humanity, and currently a public health problem. The World Health Organization has estimated 2 billion individuals infected in 2007. In Venezuela there are about 6000 new cases per year. Research in this field have generated new knowledge and technologies that have improved its control, such as the introduction of TB drugs, vaccination, molecular diagnostic techniques and methods of molecular epidemiology. However, new challenges aim at multidisciplinary strategies for its eradication, including the strengthening of epidemiological surveillance systems and the development of new drugs and vaccines. The purpose of this article is to review the history of this disease and its epidemiological situation in Venezuela and the world, resistance to drugs, the importance of an accurate diagnosis, scientific advances and new challenges for eradicating TB.

Key Words: tuberculosis, strategy, molecular epidemiology, review, Public Health, drug resistance, challenge.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC), es una de las enfermedades más antiguas que posee estrecha relación con la historia propia de la humanidad (1, 2, 3); sus orígenes datan de los años 3700 antes de Cristo en Egipto, siendo causante de las plagas descritas para la época (1). Por otra parte, la llamada también “peste blanca”, fue la principal causa de muertes en Europa durante la Revolución Industrial y el Renacimiento, y representó la primera gran epidemia que se extendió hasta mediados del siglo XX, por lo que se iniciaron esfuerzos que lograron controlar esta enfermedad (2). La comunidad científica obtuvo importantes hallazgos, como el descubrimiento del agente causal por Roberto Koch, la vacuna BCG y el descubrimiento de las drogas antituberculosas (2-6). Sin embargo, la tuberculosis no puede ser considerada una enfermedad del pasado, ya que en la actualidad es un problema de salud pública a nivel mundial y nacional (7-9). En ese sentido, la emergencia de cepas resistentes a las drogas antituberculosas, la pandemia del SIDA y la pobreza, entre otros, han contribuido a un incremento en la morbilidad y mortalidad (7, 9). Las investigaciones se han enfocado en mejorar las estrategias epidemiológicas de control y prevención. Adicionalmente, con el descubrimiento de la secuencia completa del genoma del *Mycobacterium tuberculosis* (10) ha sido posible ampliar el campo de las investigaciones en la búsqueda de nuevas técnicas de diagnóstico molecular y tipificación genética (11,12), mejorando los conocimientos sobre su transmisión y la implementación de nuevas medidas de control (13). Por lo antes expuesto, el objetivo principal del presente artículo es presentar una revisión de los aspectos históricos de la tuberculosis, su situación epidemiológica en Venezuela y el mundo, la resistencia a drogas antituberculosas, la importancia de un diagnóstico preciso, los avances en materia científica que se han generado y los nuevos retos para el control de esta enfermedad.

Breve reseña histórica de la TBC. La TBC es una de las enfermedades más antiguas que ha afectado a la humanidad. Las investigaciones han demostrado la presencia de ADN de *M. tuberculosis* en tejido óseo de momias egipcias, lo que sugiere que la enfermedad existió en el año 3700 antes de Cristo en Egipto, constituyendo una de las siete plagas citadas en el Antiguo Testamento (1,2). Asimismo, hay evidencia de la presencia de un gran sanatorio para tratar la TBC en Egipto cerca de los años 1000 antes de Cristo (2).

La TBC era poco frecuente en América y se cree que fue introducida al continente por los inmigrantes europeos (2). Sin embargo, el hallazgo de ADN de *M. tuberculosis* en momias peruanas hace suponer que existió en la era Precolombina (3). En África, los primeros indicios de la enfermedad aparecieron en homínidos hace tres millones de años. Otras evidencias señalan que la TBC fue introducida en el continente por los colonos europeos en los años 1800 (2). En las civilizaciones asiáticas, las primeras referencias a la TBC se encontraron en los textos Vedas, escritos en el año 1500 antes de Cristo, en los que se denominaba a la TBC como *Yaksma* (4).

A pesar de que estas civilizaciones conocieron la TBC y recogieron sus principios generales, sólo se conoce que la acción directa para su cura

radicaba en el consumo de alimentos como leche, carnes y vegetales, así como en el descanso del individuo enfermo (4).

En Europa, se cree que la enfermedad se presentó alrededor de los años 2500 a 1500 antes de Cristo. Posteriormente, durante la Revolución Industrial y el Renacimiento, en los siglos XVII, XVIII y XIX, la TBC también conocida como “peste blanca”, fue la principal causa de muerte en países europeos, y representó la primera gran epidemia que se extendió hasta mediados del siglo XX (5). En el año 1854, se estableció el primer sanatorio para tuberculosos en Alemania, y luego otros sanatorios se instalaron en otras regiones del mundo. El criterio de tratamiento se basó en el aislamiento del paciente, reposo, dieta y la exposición del enfermo al aire fresco (2).

Paralelamente, se inició el despegue de la medicina científica. En el año de 1882, el médico Roberto Koch, aisló el agente causal de la TBC, *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch. El 24 de Marzo de ese mismo año, hace público su hallazgo ante la Sociedad de Fisiología de Berlín y, desde entonces, en esa fecha se celebra el día mundial de la TBC (2). El descubrimiento de la vacuna BCG por Albert Calmette y Camille Guérin, y el desarrollo de drogas como la estreptomycin, la isoniazida y pirazinamida a mediados del siglo XX, contribuyeron con el control de la enfermedad (6). Sin embargo, a partir de 1985, la pandemia del SIDA, la aparición de cepas resistentes, las migraciones masivas y el aumento de la pobreza, principalmente en Asia y África, han favorecido el incremento de la morbilidad y mortalidad en el mundo, siendo considerada una enfermedad re-emergente (6).

En el año 1993 la Organización Mundial de la Salud declaró a la TBC como una enfermedad de “urgencia mundial” (6). En Venezuela existen registros del año 1936 que certifican que la TBC representó un importante problema de salud pública. Las tasas de incidencia desde 1941 a 1950 eran de 100 casos por cada 100.000 habitantes, con tasas de mortalidad de 94,6 por cada 100.000 habitantes. El número de casos de tuberculosis disminuyó en 1951, gracias a la creación de sanatorios y la introducción de las drogas antituberculosas (7).

En el año 2000 se creó la “Alianza Mundial Alto a la Tuberculosis”, compuesta por mas de 500 países y organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, cuyo objetivo es fortalecer el control de la TBC (7). En Venezuela existe el “Programa Nacional para el Control de la Tuberculosis” (PNCTB), y su objetivo es reducir el riesgo anual de infección, aplicando estrategias de vigilancia epidemiológica, diagnóstico y tratamiento (7).

Epidemiología de la Tuberculosis. En la actualidad, la TBC representa un problema de salud pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que había 2 mil millones de individuos infectados en el año 2007 (8), con una incidencia de alrededor de 9,7 millones de nuevos casos. En las Américas se reportaron 370 mil nuevos casos y 53 mil muertes por tuberculosis. La tasa de incidencia estimada para la región es de 43 casos por cada 100.000 habitantes. Adicionalmente, se reportaron 1,37 millones de nuevos casos de TBC asociados a pacientes VIH positivos (8).

En Venezuela, el deterioro de las condiciones socio-económicas y la deficiencia en los programas de control han favorecido el incremento de la

TBC. Para el año 2010 se reportó un total de 6213 nuevos casos de TBC. La tasa de prevalencia fue de 48 casos por cada 100.000 habitantes al año, con una mortalidad de 3,1 casos por cada 100. 000 habitantes (9).

Situación Actual de la Resistencia a Drogas Antituberculosas. El tratamiento para la TBC se basa en un régimen terapéutico de primera línea, con el uso de la isoniazida, rifampicina, pirazinamida, estreptomicina y etambutol (14). El tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES), es la medida profiláctica recomendada por la OMS, y contempla el suministro regular y controlado de medicamentos sin costo para los enfermos, con monitoreo y evaluación de tratamiento para garantizar el control de la TBC (9). Sin embargo, la emergencia de cepas resistentes a la terapia antituberculosa limita el control de la transmisión de la enfermedad (14).

La resistencia a las drogas antituberculosas puede deberse a fracasos en los programas de control, fallas en la supervisión del tratamiento e incumplimiento de tratamiento (9,14). La resistencia puede ser primaria o adquirida. La resistencia primaria es la infección por una cepa resistente en un paciente que nunca ha recibido tratamiento, mientras que la resistencia adquirida es aquella que se desarrolla en pacientes que han recibido terapia antituberculosa previamente (14). En Venezuela, la resistencia primaria ocupó el 0,5% en el año 2008, y la resistencia adquirida representó un 14% de los casos (9).

La tuberculosis multiresistente a drogas (TBC-MDR) se produce cuando las cepas de *M. tuberculosis* son resistentes a la isoniazida y la rifampicina (14). De acuerdo con la OMS, en el año 2009, se reportaron 4012 casos a nivel mundial (9). En Venezuela, para ese mismo año, se encontraron 21 casos confirmados de TBC-MDR (9). En años recientes, la situación se ha agravado con la aparición de cepas extremadamente resistentes (XDR), presentando resistencia a las drogas de primera y segunda elección (13). En la actualidad, existe un total de 58 países que han confirmado al menos 1 caso de TBC por cepas XDR (9,13). La diseminación de cepas XDR constituye un grave problema en el control de la transmisión de la TBC en el mundo (13).

Importancia del diagnóstico de la TBC. El diagnóstico preciso y temprano de la TBC pulmonar activa es fundamental para controlar la transmisión de la enfermedad. El diagnóstico incluye estudios radiológicos, la evaluación de manifestaciones clínicas y las pruebas de laboratorio en el paciente clasificado como sintomático respiratorio (15). A nivel de laboratorio, la baciloscopía practicada en muestras de esputo permite diagnosticar, cuantificar la carga bacilar y evaluar la progresión de la TBC pulmonar bajo tratamiento (15). Otros métodos utilizan medios de cultivo que garantizan el crecimiento de esta micobacteria (el método de Petroff, el método de Ogawa-Kudoh y el sistema Bactec) (11,16,17). En Venezuela, el PNCTB, utiliza la baciloscopía y emplea los métodos de cultivo antes mencionados como parte de los estudios bacteriológicos (7).

Además, existen las técnicas de diagnóstico molecular. Algunas utilizan sondas específicas, que hibridan con secuencias blanco (12). Otras técnicas utilizadas en nuestro país hacen uso de la amplificación por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) de genes y secuencias específicas de *M. tuberculosis* (12).

Recientemente, se han desarrollado métodos moleculares para detección rápida de aislados TBC-MDR (18). Las técnicas moleculares tienen como ventaja la reducción en el tiempo para el diagnóstico, lo que beneficia el control de la transmisión (12).

Aplicación y aportes de las técnicas de epidemiología molecular utilizadas para el estudio de *M. tuberculosis*. El descubrimiento de la secuencia del genoma de *M. tuberculosis* (10), ofreció la oportunidad para desarrollar las técnicas de Epidemiología Molecular, con el objetivo de conocer la distribución y frecuencia de genotipos alrededor del mundo. En el caso de Venezuela, el principal genotipo pertenece al linaje Latin American Mediterranean (LAM) (19, 20).

La tipificación genética combinada con una investigación epidemiológica, permite detectar brotes, transmisión activa, reactivación y fuentes de contaminación, favoreciendo la implementación de medidas de control (21, 22). Los estudios de epidemiología molecular han demostrado que la transmisión de la TBC varía geográficamente (22, 23). De tal manera que existen genotipos causantes de un número considerable de casos de TBC (23). El ejemplo clásico es la familia Beijing, responsable de brotes en diferentes regiones del mundo (24,25). Otros son el genotipo F11 en Sur África (26), la cepa N en Nueva York (27) y la cepa MTZ en Zaragoza (28). En Venezuela, el genotipo Carabobo (SIT o “shared type” 605), predominante en la ciudad de Valencia, posee la particularidad de ser un grupo de aislados genéticamente idénticos, por lo que se considera que se transmite activamente (20)

Los métodos de tipificación genética de *M. tuberculosis*, han permitido relacionar cepas resistentes a drogas antituberculosas con genotipos específicos (29). En Venezuela, actualmente se desarrollan estudios en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, con el objetivo principal de asociar genotipos particulares con resistencia a drogas.

Entre otras contribuciones, los estudios moleculares han revelado: i) La reinfección exógena como causa de recurrencia de la TBC. ii) La coinfección con diferentes cepas de manera simultánea. iii) El fenómeno de microevolución, y iv) La compartimentalización de la infección, con genotipos distintos que infectan diferentes tejidos o sitios independientes en el pulmón (30).

Nuevos retos en el campo de la vigilancia epidemiológica de la TBC. Mientras la incidencia de la TBC parece haberse estabilizado en muchos países, el número total de casos aún continúa incrementándose (6). Para revertir esta tendencia, se propone desarrollar estrategias de vigilancia en un contexto interdisciplinario denominado “Sistemas Epidemiológicos”, el cual integra factores como: i) Las características del huésped (predisposición genética y factores inmunológicos). ii) El patógeno, su diversidad genética y multiresistencia a drogas. iii) La interacción huésped-patógeno. iv) Factores demográficos. v) Aspectos socio-económicos y ecológicos (31).

Asimismo, la situación de la TBC en Venezuela plantea nuevos objetivos con la finalidad de reducir el riesgo de infección; éstos deben iniciarse con el control

de los factores que influyen en su incremento. Es por ello, que la solución al problema debe estar acompañado de políticas de estado que mejoren las condiciones socio-económicas y garanticen la correcta aplicación del plan de control de la TBC. Finalmente, las estrategias deben estar dirigidas a: i) Fortalecer la red de laboratorios para el diagnóstico. ii) Mejorar el tratamiento supervisado. iii) Mantener la vigilancia de la resistencia a las drogas. iv) Utilizar nuevos métodos de diagnóstico molecular, y acoplar los estudios epidemiológicos con investigaciones basadas en la aplicación de la Epidemiología Molecular (7).

Por otra parte, las investigaciones en el campo de la inmunología deben estimular el descubrimiento de nuevos métodos de diagnóstico, y el desarrollo de nuevas vacunas efectivas, para contribuir a la eliminación y control de la TBC en Venezuela y el mundo en el futuro (32).

Conclusiones. La TBC fue causante de importantes epidemias en el pasado. Sin embargo, en el presente es un problema de salud pública, a pesar de la aplicación de la terapia antimicrobiana supervisada, la vacunación con BCG, los métodos de diagnóstico bacteriológico, las herramientas moleculares y las estrategias de vigilancia epidemiológica. Los nuevos retos para su erradicación a futuro, en Venezuela y el mundo, deben incluir un compromiso político y el apoyo a las investigaciones para la creación de nuevas técnicas de diagnóstico molecular e inmunológico, así como el desarrollo de nuevas drogas y vacunas. En Venezuela, la red de vigilancia epidemiológica debe fortalecerse en todos sus componentes. Adicionalmente, deben plantearse estrategias multidisciplinarias que involucren todos los factores que contribuyen a la transmisión de la enfermedad.

Agradecimientos. Al Dr. Howard Takiff por su importante contribución en mi formación en el campo de la Tuberculosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Zink A, Sola C, Reischl U, Grabner W, Rastogi N, Wolf H, Nerlich AG. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNAs from Egyptian mummies by spoligotyping. J. Clin. Microbiol. 2003; 41: 359-367.
2. Rosemberg J. Tuberculose- Aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. Bol Pneumologia Sanitária 1999; 7: 5-29.
3. Salo WL, Aufderheide AC, Buikstra J, Holcomb TA. Identification of *M. tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. Proc Natl Acad Sci. 1994; 91: 2091-2094.
4. Izquierdo L, Silvano (1943). *Historia de la tuberculosis*. Editorial Moderna (Bilbao).
5. Volk W. Microbiología Básica. 1996; 7ma. Edición. Editorial Harla-México
6. De la Parte-Pérez M, Hurtado M, Rivera M. Tuberculosis en el nuevo milenio. Revista de la Facultad de Medicina 2001; 24: 104-119.
7. Piñate F, Avilán J. Estado actual de la lucha antituberculosa en Venezuela. Gac Med Caracas 2007; 115 (4): 325-334.
8. Organización Mundial de la Salud. 2009. Control de la TB Global. Reporte 2007. Disponible en la página web: <http://www.who.int/tb/publications/globrep>. Fecha de Consulta: Marzo 2009. Global

tuberculosis control. Disponible en la página web:

http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html. Consulta: Abril 2010.

9. Cole S, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393:537-544.
10. Ernst JD, Trevejo-Núñez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. *J Clin Invest* 2007; 117: 1738-1745.
11. Alcaide F, Coll P. Advances in rapid diagnosis of tuberculosis disease and antituberculosis drug resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011., supl 1:34-40.
12. Prasad R. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): problems and solutions. *Indian J Tuberc* 2010; 57: 180-191.
13. Arraiz N, Bermúdez V, Urdaneta B. Resistencia a drogas en *M. tuberculosis*. *Bases Moleculares. AVFT*. 2005; 24: 23-31.
- 14 Organización Panamericana de la Salud (OPS). Manual para el Laboratorio Bacteriológico de la tuberculosis. Normas y Guía Técnica. Parte I. 2008. Disponible en la página web: <http://new.paho.org/>. Fecha de Consulta: Marzo, 2009.
15. Hernández C, Gómez M. Técnicas bacteriológicas para el diagnóstico el identificación de *Mycobacterium tuberculosis*. *Act. Cient Venezolana* 2001; 52:23-25.
16. Kudoh S, Kudoh T. A simple technique for culturing tubercle bacilli. *Bull World Health Organization* 1974; 51: 71-82.
17. Vorapong A, Sinthuwattanawibod C, Podewils L, Mc Carthy K et al. Validation of the genotype MTBDR plus assay for detection of MDRTB in a public health laboratory. *BMC Infect. Dis.* 2010, 10: 123.
18. Aristimuño L, Armengol R, Cebollada A, España M, Guilarte A, Lafoz C, Lezcano MA, et al. Molecular characterisation of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in The First National Survey of Antituberculosis Drug Resistance from Venezuela. *BMC Microbiol.* 2006; 6: 90.
19. Abadia E, Sequera M, Ortega D, Méndez MV, Escalona A, Da Mata O, et al. *Mycobacterium tuberculosis* ecology in Venezuela: epidemiologic correlates of common spoligotypes and a large clonal cluster defined by MIRU VNTR 24. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 122.
20. Small P, Hopewell P, Singh S, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *New Engl J Med.* 1994; 330: 1703-1709.
21. Murray M. Determinants of cluster distribution in the molecular epidemiology of tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci.* 2002; 99: 1538-1543.
22. Nicol M, Wilkinson RJ. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102: 955-965.
23. European Concerted Action on New Generation genetics markers for epidemiology and control of tuberculosis. Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12: 736-743.
24. Van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, Douglas JT, Traore H, Portaels S, et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3234-3238.

25. Victor TC, de Haas PE, Jordaan AM, van der Spuy GD, Richardson M, van Soolingen D, van Helden PD, Warren R. Molecular characteristics and global spread of *Mycobacterium tuberculosis* with a Western Cape F11 genotyping. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 769-772.
26. Milan SJ, Hauge KA, Kurepina NE, Lofy KH, Goldberg SV, Narita M, et al. Expanded geographical distribution of the N family of *Mycobacterium tuberculosis* strains within United States. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1064-1068.
27. López-Calleja AI, Gavín P, Lezcano MA, Vitoria MA, Iglesias MJ, Guimbao J, et al. Unsuspected and extensive transmission of a drug-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* strain. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 2466.
28. Sougakoff W. Molecular epidemiology of multidrug resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect.* 2011 ; 17:800-805.
29. Mathema B, Kurepina NE, Bifani PJ, Kreiswirth BN. Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 658-685.
30. Comas I, Gagneux S. The past and future of tuberculosis research. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000600.
31. Young D, Perkins M, Duncan K, Barry C. Confronting the scientific obstacles to global control of tuberculosis. *J Clin Invest.* 2008; 118: 1255-1265.