

## EDITORIAL

# *Mycobacterium tuberculosis* y *Homo sapiens*, un largo camino recorrido y por recorrer



Pere-Joan Cardona

Unitat de Tuberculosis Experimental. Fundació Institut per a la Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.

Hace más de 30 años que se establecieron las bases modernas para el tratamiento de la tuberculosis. Fruto de un enorme esfuerzo por parte de las Unidades de Tuberculosis del *British Medical Research Council* y de todas las personas que aguantaron estoicas los diferentes regímenes terapéuticos, surgió la pauta corta de tratamiento que tenía que eliminar la enfermedad en el año 2000<sup>1</sup>. Nada más lejos de la realidad. En 1993, la Organización Mundial de la Salud declaró la situación de emergencia mundial<sup>2</sup>. La enfermedad no tan sólo estaba descontrolada, sino que su incidencia estaba repuntando.

Sin duda alguna, la epidemia de sida tuvo y tiene una enorme responsabilidad, pero representa tan sólo la puntilla que pone en evidencia el relajamiento en la lucha contra la tuberculosis. Las enormes expectativas generadas por la pauta corta de tratamiento originaron el desmantelamiento de todo el sistema de dispensarios y sanatorios que habían conseguido *de facto* los mayores éxitos contra la enfermedad<sup>3</sup>. La generalización de su implementación y la mala interpretación de su uso, indefectiblemente ligada a la condición humana, ayudada por episodios de fracaso masivo en sistemas sanitarios públicos (como es el caso de la antigua URSS), han configurado un panorama todavía peor que el que se encontraron los investigadores del *British Medical Research Council* hace 50 años. La inducción de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes es, sin duda alguna, una de las grandes «contribuciones» del ser humano al progreso de la tuberculosis en el siglo xx.

Ciertamente, *M. tuberculosis* es un viejo compañero de la especie humana. Recientemente se ha demostrado su presencia incluso en los precursores de nuestra especie<sup>4</sup>. Las claves de su éxito se atribuyen habitualmente a su capacidad para generar una infección latente que se adapta al estrés ambiental o resistencias a los fármacos antituberculosos. Y, sin embargo, éstas son características comunes a la mayoría de los microorganismos.

El éxito de *M. tuberculosis* reside precisamente en su defecto más notable: la enorme lentitud de su crecimiento<sup>5</sup>. Gracias a este defecto, los antibióticos son incapaces de destruir los bacilos cuando el sistema inmunitario del hospedador induce el decrecimiento en su velocidad metabólica (y lo convierte en bacilo latente) y, por tanto, obliga a aplicarlos durante largos períodos, por si el bacilo latente intentase recrecer<sup>6</sup>. Igualmente, gracias a este defecto, *M. tuberculosis* es capaz de burlar el sistema inmunitario y reactivarse constantemente para causar la silenciosa infección tuberculosa latente (ITBL)<sup>7</sup>. Éste, sin duda alguna, es el mecanismo de virulencia más importante que ha forzado la si-

tuación actual. Se mire como se mire, la capacidad mutadora de *M. tuberculosis* es sumamente escasa, comparada con otros patógenos, y su comportamiento es perfectamente previsible<sup>8</sup>. Por ello, en teoría, la lucha contra la tuberculosis es tan «sencilla». Tan sólo hace falta llevar a la práctica acciones terapéuticas como el tratamiento con al menos 3 fármacos y supervisar su cumplimiento para evitar monoterapias o llevar a cabo estudios de contactos sistemáticos y evitar la aparición de nuevos enfermos, actuaciones todas ellas perfectamente consensuadas<sup>8,9</sup>. Sin embargo, repito, *M. tuberculosis* lucha con su mejor arma: la lentitud, que exaspera a la condición humana actual, tan dada a la optimización de recursos y procesos en un corto espacio de tiempo. La tuberculosis, con su estilo desfasado, nos está ganando la batalla.

No hace ni 3 años que hablar de la influencia de la inmigración en el incremento de la incidencia de la tuberculosis en nuestro país era considerado de muy mal gusto y políticamente incorrecto. Incluso se intentaba «camuflar» esta influencia. En realidad, el incremento de esta incidencia ya se había demostrado en otros países europeos más acostumbrados al fenómeno<sup>10</sup>. La influencia está más que demostrada. Otra cosa era si la incidencia en la población inmigrada «afectaba» a la población autóctona. Lamentablemente, éste parece ser uno de los parámetros más preocupantes en el contexto de la Europa del Bienestar Social. Por otra parte, dentro de la polémica, se ha llegado a argumentar que en España, con una incidencia de tuberculosis apreciable, el fenómeno sería a la inversa, es decir, los inmigrantes se infectarían con cepas de *M. tuberculosis* autóctona<sup>11</sup>.

Más allá de academicismos y cuestiones políticas, lo que está claro es que el desarrollo de la enfermedad tuberculosa siempre tiende a cebarse en el hospedador más débil, si se quiere, el más inmunodeprimido. En este sentido, cabe recordar que la primera causa de inmunodepresión es la desnutrición, especialmente en relación con la falta de micronutrientes y de aporte proteínico. Este factor está íntimamente relacionado con el desarrollo de la tuberculosis<sup>12</sup>, tal y como se puede apreciar, sin demasiadas dificultades, observando la incidencia de la enfermedad y el grado de pobreza en el globo terráqueo. A este factor de riesgo masivo se puede añadir otro no menos masivo y global, el consumo de tabaco<sup>13</sup>, que tiene un doble efecto: el implícito por la inmunodepresión ejercida en las mucosas y el del alto costo relativo del tabaco en los países más pobres, que compromete la economía familiar y, con ello, los recursos para conseguir una buena nutrición, que afecta no tan sólo al fumador sino a toda su familia<sup>14</sup>.

Así pues, es evidente que una gran proporción de las personas de estos países menos favorecidos económicamente que emigran al nuestro, por razones evidentemente económicas, estarán afectados de ITBL. Sólido es el argumento que probablemente pocos de ellos estén enfermos de tuberculosis<sup>9</sup>, puesto que solamente las personas más fuertes y con más salud serán quienes se lancen a la aventura, y lo

Correspondencia: Dr. P.J. Cardona.  
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.  
Correo electrónico: pcardona@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 21-3-2006; aceptado para su publicación el 22-3-2006.

harán con éxito, soportando todo lo que tengan que soportar. ¡Qué triste ironía! Lo que pasa es que lo que les espera en nuestro país (me permitirán el paralelismo) es lo mismo que esperaba a los labriegos que se trasladaban a las ciudades industrializadas del siglo XIX: hacinamiento en pisos minúsculos en los que se duerme en 3 turnos de 8 horas (las llamadas «camas calientes»), estrés y una más que probable alimentación deficitaria.

En estas condiciones, es altamente probable que un inmigrante con ITBL pueda desarrollar la enfermedad e infectar fácilmente a sus compañeros de epopeya. No es por ello extraño que esta enfermedad se ceba en estas personas, especialmente dentro de los primeros 5 años de residencia en el nuevo país, y que se recomiende buscarlos activamente y tratarlos<sup>9,15</sup>. Sin embargo, este aspecto es cuestionado por algunos autores que consideran que el «coste» es excesivo, teniendo en cuenta que supone evitar «pocos» casos de tuberculosis<sup>16</sup>. De nuevo el bacilo gana. Perfectamente adaptado a la condición humana, ávida de resultados inmediatos, el bacilo vuelve a renacer en este contexto.

Tal y como he señalado inicialmente, las cepas resistentes han surgido a partir de malas políticas terapéuticas, de las que las más peligrosas son las generadas masivamente por el fracaso de un sistema sanitario. No es extraño, pues, que la aparición de cepas multirresistentes se centre en países como los de la antigua URSS o en países en que el acceso de la ciudadanía a la sanidad pública es precario, si no inexistente. En los países donde no hay ningún tipo de sistema sanitario evidentemente no se generan cepas resistentes. Por otra parte, se ha teorizado que estas cepas tienen un menor *fitness* que las sensibles<sup>17</sup>. Esta percepción se centra en el caso de la resistencia a la isoniácida (INH) de alto nivel (concentración mínima inhibitoria [CMI] > 10 µg/ml) vinculada a una afección de la actividad catalasa-peroxidasa, puesto que es difícil observar resistencias primarias en estas cepas, aunque existan y sean capaces de desarrollar la infección en modelos experimentales<sup>18</sup>. Probablemente, el hecho de tener que competir con otras cepas, en poblaciones con altas tasas de ITBL y, por tanto, con cierto grado de protección<sup>7</sup>, que igualmente se pueda tratar una vez diagnosticadas, hace que su incidencia sea de momento relativamente baja.

Otro asunto son las cepas con una virulencia exacerbada, como la Beijing-W<sup>19</sup>. En ese caso se ha podido demostrar que la multirresistencia no significa una disminución de *fitness* suficiente como para evitar la diseminación de la cepa, ya de por sí hipervirulenta. Estas cepas son las que pueden causar una auténtica hecatombe mundial. Aunque de momento «sólo» se ceban en poblaciones económicamente desfavorecidas<sup>19</sup>, es decir, siguiendo el patrón habitual de la enfermedad. ¿Cuánto tiempo tardarán en afectar a la bien nutrida ciudadanía de la Unión Europea no afectada por inmunodepresiones graves? ¿Empezará entonces el despertar de una acción decidida contra la tuberculosis que no repare en gastos ni se mida con los parámetros habituales de gestión empresarial de nuestros sistemas sanitarios? Es interesante reseñar el hecho de que una proporción importante de esta población inmigrante se dedica a las tareas domésticas poco remuneradas, que incluyen el cuidado de nuestros niños menores de 2 años y nuestros ancianos jubilados, poblaciones altamente susceptibles a la infección por *M. tuberculosis*.

En este sentido, el estudio realizado en Castellón por Tirado et al<sup>20</sup> refleja un incremento constante de la proporción de casos de tuberculosis en inmigrantes, una situación muy similar a la de Barcelona en el mismo período<sup>21</sup>: el 33,8 y el 33,9%, respectivamente, datos que contrastan con los obte-

nidos en Galicia, donde la incidencia de la inmigración es muy baja (1%)<sup>22</sup>. En el estudio de Castellón es muy interesante constatar la baja incidencia de resistencias en casos nuevos (primarias), con tan sólo un 1,8% contra INH, o el global de 3,2%, hecho que contrasta con el 4,4 y el 11,7%, respectivamente, encontrados en Galicia. Ambas incidencias se sitúan en los extremos del valor calculado por la OMS para Europa (el 6% de resistencias primarias en total)<sup>23</sup>. Por otra parte, es interesante observar que la tasa de resistencias en la población inmigrante de Castellón sube hasta el 10,1% contra INH y hasta un 13,9% en global, cifras muy similares a las tasas encontradas en Galicia, donde el factor de la inmigración es casi inexistente. Este hecho debería inducir una profunda reflexión sobre las circunstancias epidemiológicas en que se ha desarrollado tan alta tasa de resistencias primarias en una región de la Unión Europea. En este sentido, cabe destacar que, en Galicia, la resistencia más importante se desarrolla contra la estreptomycin (SM) (7,2%), mientras que en los inmigrantes de Castellón el porcentaje es mucho mayor contra INH (10,1%) y tan sólo del 1,3% contra la SM. La alta incidencia de resistencia a la SM podría ser el reflejo de un tipo de cepas surgidas con el tratamiento con pautas antiguas, en que se incluía sistemáticamente la SM.

En cuanto a las resistencias surgidas en casos tratados (secundarias), lo que más llama la atención es su inexistencia en la población inmigrante. Este hecho es bastante sorprendente y se debería estudiarlo mucho más profundamente después de descartar la posibilidad de que parte de las resistencias primarias no fueran tales. Tal como se puede observar en los porcentajes obtenidos a partir de los residentes autóctonos en el mismo estudio (6,7%), en el estudio de Galicia (22,5%) o en los valores estimados por la OMS para Europa (15%), la proporción de resistencias secundarias debería ser más o menos el doble de las primarias en los inmigrantes de Castellón. De todas maneras, cabe reseñar la baja incidencia global de este tipo de resistencia en Castellón, sin duda reflejo de una buena práctica en el tratamiento.

Finalmente, es preciso remarcar el hecho de que afortunadamente tan sólo se encontró una cepa con multiresistencia, explicable por el origen de los pacientes, procedentes de regiones donde afortunadamente la prevalencia de este tipo de cepas es relativamente baja<sup>23</sup>. De todas maneras, los buenos resultados en cuanto al control de la incidencia de las resistencias y al marcado descenso de la incidencia de la enfermedad en la población autóctona de Castellón no deben suscitar un abandono de la tensión, puesto que la tendencia creciente, en números absolutos, de los casos en inmigrantes hace pensar más en una victoria pírrica que en un auténtico control de la enfermedad. Se ha de recordar que *M. tuberculosis* no tiene la prisa que tenemos nosotros y, por tanto, hemos de mantener la guardia en alto organizando programas y redes de colaboración para luchar contra la tuberculosis y estimular y patrocinar la elaboración de estudios como el realizado en Castellón, para saber exactamente dónde estamos y cómo nos hemos de organizar en cada momento.



#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3:S231-79.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001. Geneva, Switzerland, WHO/CDS/TB/2001.287.
3. Davies RPO, Tocque K, Bellis MA, Rimmington T, Davies PDO. Historical

- declines in tuberculosis in England and Wales: improving social conditions or natural selection? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3:1051-4.
4. Gutiérrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B, Marmiesse M, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLOS Pathogens.* 2005;1:55-61.
  5. Colston MJ, Cox RA. Mycobacterial growth and dormancy. En: Ratledge C, Dale K, editores. *Mycobacteria. Molecular biology and virulence.* Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 198-219.
  6. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest.* 1979;76S;S771-5.
  7. Cardona PJ, Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis*-latent bacilli. *Eur Respir J.* 2004;24:1044-51.
  8. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Área de tuberculosis e Infecciones respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Grupo de estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de Consenso sobre la Prevención y Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc).* 1999;113:710-5.
  9. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Área de tuberculosis e Infecciones respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Grupo de estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de Consenso sobre la Prevención y Control de las Tuberculosis Importadas. *Med Clin (Barc).* 2003;121:549-62.
  10. Dahle UR, Sandven P, Heldal E, Caugant DA. Continued low rates of transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Norway. *J Clin Microbiol.* 2003;41:2968-73.
  11. Garcia de Viedma D, Bouza E, Rastogi N, Sola C. Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in Madrid and identification of two new families specific to Spain-related settings. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1797-806.
  12. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:286-98.
  13. Altet-Gomez MN, Alcaide J, Godoy P, Romero MA, Hernandez del Rey I. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13038 cases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:430-6.
  14. Essen KM, Leedor SR. The millenium development goals and tobacco control: an opportunity for global partnership. Geneva: World Health Organization; 2004.
  15. Horsburgh CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *New Engl J Med.* 2004;350:2060-7.
  16. Dasgupta K, Menzies D. Cost-effectiveness of tuberculosis control strategies among immigrants and refugees. *Eur Respir J.* 2005;25:1107-16.
  17. Middlebrook G, Cohn ML. Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science.* 1953;118:297-312.
  18. Cardona PJ, Gordillo S, Amat I, Díaz J, Lonca J, Vilaplana C, et al. Catalase-peroxidase activity has no influence on virulence in a murine model of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2003;83:351-9.
  19. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, Van Soolingen D. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:843-9.
  20. Tirado Balaguer MD, Moreno Muñoz R, Marín Royo M, González Morán F, Pardo Serrano F, García del Busto Remón A, et al. Impacto de la inmigración en las resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en la provincia de Castellón: 1995-2003. *Med Clin (Barc).* 2006; CITA CRUZADA.
  21. Agencia de Salud Pública de Barcelona. La tuberculosis en Barcelona. Informe 2003, Programa de Prevención y control de la tuberculosis en Barcelona. Agència de Salut Pública. Barcelona: Ajuntament de Barcelona; 2005.
  22. Pérez del Molino Bernal ML, Túñez V, Cruz-Ferro E, Fernández-Villar A, Vázquez-Gallardo R, Diaz-Cabanela D, et al. Grupo Galego de Estudio de Resistencias de *M. tuberculosis*. Study of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in the region of Galicia, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:1230-5.
  23. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third global report WHO/HTM/TB/2004.343

