

29 de noviembre, mañana

Mesa 1

Moderadores: **Dr. Vicenç Ausina**
Dr. Vicente Martín

La epidemiología molecular de las enfermedades infecciosas

Pere Coll. *Hospital de Sant Pau*

Los sistemas de tipificación molecular de microorganismos constituyen una de las aportaciones microbiológicas que más difusión han tenido en los últimos años. Estos sistemas comprenden una gran variedad de técnicas que tienen como objeto comparar la composición de los ácidos nucleicos de dos o más microorganismos. De este modo, se puede reconocer la relación entre aislamientos vinculados epidemiológicamente y, por tanto, derivados recientes de un microorganismo precursor común. A la vez, deben ser técnicas capaces de diferenciar aislamientos no relacionados, independientemente de que pertenezcan a la misma especie microbiológica o taxón. Con anterioridad al desarrollo de esta tecnología, estos estudios se basaban en características fenotípicas de los microorganismos (propiedades antigénicas, metabólicas o de resistencia antibiótica). Sin embargo, muchos de éstos sistemas fenotípicos son limitados para establecer diferencias o similitudes concluyentes entre microorganismos.

Las técnicas moleculares que analizan propiedades o polimorfismos genéticos en los microorganismos, han ampliado notablemente el campo de la tipificación en microbiología. Los fundamentos de estas técnicas son variables: estudios de restricción del DNA cromosómico o extracromosómico en bacterias; análisis del número de copias de determinadas secuencias de inserción o repetitivas a lo largo del cromosoma (REP-PCR; polimorfismo IS6110 en *M. tuberculosis*); o amplificación arbitraria de fragmentos genéticos (AP-PCR). La mayor ventaja de estos métodos radica en la estabilidad de los marcadores genéticos utilizados y en la posibilidad de aplicarlos universalmente a distintos géneros y especies de microorganismos.

Los marcadores moleculares se han aplicado a diferentes campos, su disponibilidad ha mejorado nuestro conocimiento sobre:

- Patogénesis e historia natural de ciertas infecciones,
- Detección de brotes de infección, identificación de reservorios y de mecanismos de transmisión de patógenos,
- Diseño de medidas de control de propagación de la infección,
- Evolución genética de poblaciones microbianas.

En todas estas aplicaciones el objetivo de los marcadores moleculares es el de definir la relación existente, clonal o no, entre los aislamientos estudiados. El término *clon* o *grupo clonal* en epidemiología hace referencia al grupo de aislamientos relacionados por el hecho de descender de un ancestro común, esto es, por formar parte de una cadena de replicación y transmisión. Las cepas relacionadas provienen, pues, de la expansión clonal de un precursor único y poseen un nivel de similitud entre sus genotipos y fenotipos significativamente superior al que se encontraría entre aislamientos no relacionados de la misma especie seleccionados arbitrariamente. La definición de clon es, como hemos visto, probabilística y el nivel de similitud necesario para su definición debe tener en cuenta el taxón estudiado, el marcador utilizado y el tiempo que dure la investigación epidemiológica. Por ello, antes de escoger un marcador molecular debe formularse de forma clara y precisa la pregunta que queremos responder, definir el nivel de relación genética que es necesario determinar para responder a esta pregunta, escoger los marcadores que son capaces de discriminar a este nivel de relación y verificar la eficacia de los métodos seleccionados.

La capacidad discriminativa de un marcador depende de la variabilidad genética existente en la región del cromosoma que explora. Así, por ejemplo, la PFGE explora todo el cromosoma y en general es muy discriminativa ya que es muy sensible a la microvariación existente en una colección de cepas. Por el contrario, el ribotipado basa su capacidad discriminativa en la variabilidad existente en las regiones cromosómicas adyacentes a las distintas copias del operón *rrn*. Este marcador suele ser menos discriminativo, y la variabilidad que detecta suele tener su origen en un momento relativamente lejano en el tiempo.

Idealmente un marcador debería permitir calcular la distancia genética existente entre las cepas estudiadas. El conocimiento de la distancia

genética permite establecer la relación entre las cepas y, por lo tanto, conocer con precisión su historia evolutiva. Las diferencias detectadas por este marcador ideal deberían corresponder a cambios evolutivos “neutros” cuya acumulación fuera proporcional al tiempo transcurrido. Ello requiere que la estructura poblacional del microorganismo estudiado sea fundamentalmente clonal. En aquellas poblaciones panmíticas en las que los fenómenos recombinativos dan lugar a un frecuente intercambio aleatorio de genes es más difícil interpretar los resultados de los marcadores moleculares. En cualquier caso, deben escogerse marcadores que analicen secuencias con baja recombinación. Debe mencionarse, no obstante, que en determinadas especies muy homogéneas la única manera de discriminar los aislamientos es analizar precisamente regiones recombinativas (este es el caso, por ejemplo de *Mycobacterium tuberculosis* donde se utiliza el polimorfismo genético asociado a la IS6110 o el tipado por la unidad repetitiva intercalada de micobacteria: MIRU).

La mayoría de marcadores moleculares se basan en separaciones electroforéticas que dan lugar a un patrón de bandas. El análisis de los resultados se basará en el cálculo de los coeficientes de similitud de estos patrones para cada par de cepas. Estos resultados se expresan en una matriz de similitud que puede representarse gráficamente como un dendrograma de homología.

Es extremadamente importante estandarizar las condiciones experimentales a fin de que los patrones electroforéticos sean reproducibles y puedan compararse los resultados obtenidos en distintos geles tanto en el mismo laboratorio como en distintos laboratorios. Este hecho es especialmente importante cuando los datos de tipificación de un determinado microorganismo se centralizan en un laboratorio dando lugar a grandes bases de datos. Si bien este esfuerzo de estandarización se ha hecho para algunos microorganismos (*M. tuberculosis* y RFLP asociado a IS6110, *S. aureus* y ECP) queda mucho por hacer en este sentido.

El primer paso en el análisis de los resultados es la normalización de los geles. Existen numerosos factores que influyen en el proceso electroforético (protocolo de trabajo, carga del gel, condiciones de electroforesis, instrumentación...) que pueden dar lugar a que dos bandas del mismo tamaño tengan una posición en el gel ligeramente diferente. La normalización consiste en asignar a estas bandas el mismo peso (posición) a pesar de las diferencias generadas por el proceso analítico. La normalización de los geles se ha visto facilitada por el desarrollo de *softwares* (algunos comercializados), pero en cualquier caso exige una cuidadosa supervisión visual.

Una vez normalizados los geles, para el cálculo de la similitud entre un par de cepas pueden utilizarse diversos coeficientes. El más utilizado es el coeficiente de Dice que se basa en la posición de las bandas. Cuando se ha definido la totalidad de bandas presentes, se determina su presencia o ausencia en cada una de las dos cepas y el coeficiente de similitud se calcula con la siguiente fórmula:

$$S_D = \frac{2n_{AB}}{2n_{AB} + a + b}$$

donde “ n_{AB} ” es el número de bandas presentes en las dos cepas, “a” es el número de bandas presentes en la cepa A pero no en la cepa B y “b” es el número de bandas presentes en la cepa B pero no en la cepa A. Otros marcadores basados en la posición de las bandas son el de Jaccard o el coeficiente de Pearson. Existen otros coeficientes de similitud que también tienen en cuenta la intensidad de las bandas. Su utilización exige que la intensidad de las bandas sea reproducible en los diferentes ensayos.

El algoritmo matemático que se utiliza más comúnmente para construir dendrogramas a partir de la matriz de similitud es el método de agrupación por pares no ponderado, utilizando promedios (*unweighted pair group method using arithmetic averages*: UPGMA). Este método asume que el “reloj molecular” es idéntico para todas las cepas y da lugar a un árbol “con raíz” (o punto de partida) a partir del cual tienen lugar las divisiones. Los dendrogramas generados con los marcadores moleculares no hay que considerarlos como una representación filogenética de las relaciones entre cepas, sino como una forma práctica de visualizar el grado de relación entre cepas e identificar grupos o *clades*. En un dendrograma, el punto de corte para considerar las cepas como relacionadas es arbitrario. En algunos casos se exige una identidad de patrones pero frecuentemente, tal como se ha comentado para el ECP, se acepta un cierto número de diferencias. La experiencia y la concordancia de sistemas de tipado ayudan a seleccionar un punto de corte adecuado.

Bibliografía

1. Van Belkum A, Struelens M, deVisser A, Verbrugh H, Tibayrenc M. Role of genomic typing in taxonomy, evolutionary genetics, and microbial epidemiology. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:547-60.
2. Kanduma E, McHugh TD, Gillespie SH. Molecular methods for *Mycobacterium tuberculosis* strain typing: a users guide. *J Appl Microbiol* 2003;94:781-91.

Tuberculosis en personas de origen extranjero en la Comunidad de Madrid

María Ordobás, Soledad Cañellas. *Servicio de Epidemiología de la Comunidad de Madrid*

Según el censo de 2001, 366.099 residentes en la Comunidad de Madrid eran de origen extranjero, y las actualizaciones posteriores del padrón muestran que las personas con esta característica continúan en incremento progresivo en nuestra Región. Este hecho constituye un factor a tener en cuenta al analizar la presentación de muchas enfermedades transmisibles y sus características en nuestra Comunidad, que está cambiando en buena medida debido a esta situación.

Ejemplo de ello es la tuberculosis y por eso el Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis de la Comunidad de Madrid ha tenido entre sus objetivos específicos el desarrollo de

estrategias de intervención dirigidas a este grupo de la población¹. Aunque sin duda, la tendencia al alza de los últimos años, requiere de un esfuerzo de revisión continua por parte de Salud Pública. Es necesario el refuerzo de la Vigilancia Epidemiológica y la adecuación de las estrategias de prevención y control de las enfermedades.

En la Comunidad de Madrid, junto con la disminución de la incidencia, las situaciones de riesgo para la tuberculosis han cambiado en los últimos años. En 1994 se registraron 2198 casos frente a 1077 registrados en 2003 (datos provisionales); pasando la proporción anual de casos con origen extranjero de 4,1% en 1994 a 36,0% en 2003 (Figura 1). El Registro Regional de Casos de Tuberculosis se consolida con un año de diferencia al incluir datos de la evolución de los casos. Por ser todavía provisionales los datos del 2003, se analizan a continuación los correspondientes a 2002, siendo los últimos publicados los correspondientes a 2001².

En el año 2002, de los 1127 casos registrados, 293 eran extranjeros, entre ellos, predominan los hombres, 166 frente a 127 mujeres, con una media de edad de 30 años y la mayoría procedentes de países de América del Sur y del norte de África.

En general, en la población inmigrante el diagnóstico se suele retrasar más, el manejo clínico puede ser más complejo y los estudios de contactos también pueden presentar mayores dificultades.

Otro aspecto a tener en cuenta es que en este grupo se pueden identificar con frecuencia factores predictivos de no adherencia al tratamiento, y se requieren acciones específicas. Estas actividades se desarrollan básicamente en el seno de la Red asistencial de la Consejería de Sanidad, con el apoyo de las redes municipales, y las organizaciones no gubernamentales. También se cuenta con una Unidad Móvil para Tratamiento Directamente Observado que se ha creado en colaboración con Cruz Roja, con el fin de supervisar los tratamientos farmacológicos acudiendo al propio domicilio del paciente o a otro lugar pactado con él. En todos los casos, la cobertu-

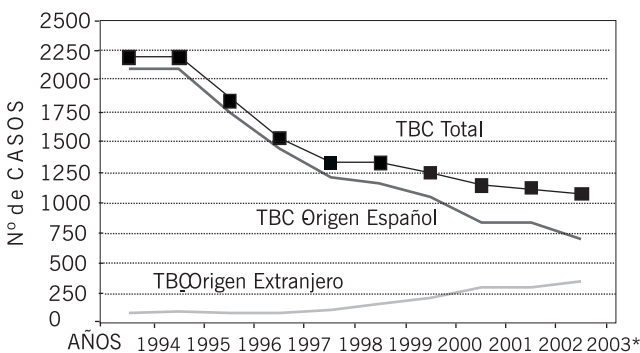
ra financiera en la compra de fármacos para la instauración de tratamientos directamente supervisados y los incentivos para apoyar la adherencia al tratamiento (billetes para el uso del transporte público y otros), corresponde a la Consejería de Sanidad. Estas acciones no difieren según el país de origen ya que entre los criterios recomendados para la inclusión en Tratamiento Directamente Observado no figura el origen extranjero.

Como medida excepcional y en aquellos casos en los que la supervisión del tratamiento, al mismo tiempo que el aislamiento respiratorio, cuando es necesario, sólo puede garantizarse en el medio hospitalario, se han elaborado varias Resoluciones del Director General de Salud Pública, Alimentación y Consumo, con objeto de llevar a cabo la hospitalización terapéutica obligatoria del paciente. Se han realizado al amparo del artículo 2 de la Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril de medidas especiales en materia de Salud Pública.

El estudio de los contactos es una de las actividades de prevención de mayor importancia. En general el estudio de los contactos familiares se realiza en el centro sanitario que ha diagnosticado al paciente o por el equipo de Atención Primaria correspondiente. En los casos en que es necesario realizar estudiar un colectivo, y no se dispone de otros recursos, se cuenta con un equipo de enfermería que practica la prueba de tuberculina. Las personas que resultan positivas en esta prueba son derivadas a su médico de Atención Primaria para proseguir el estudio.

En conclusión, la llegada de un número elevado de extranjeros está suponiendo para la Salud Pública de la Comunidad de Madrid un reto que requiere el refuerzo y la adecuación de las estrategias de prevención y control de diversas enfermedades entre las que se encuentra la tuberculosis.

Figura 1. Distribución anual de los casos de tuberculosis registrados entre 1994 y 2003 en la Comunidad de Madrid según su origen



*Datos provisionales

Fuente: Registro Regional de Casos de Tuberculosis de la Comunidad de Madrid. Director General de Salud Pública, Alimentación y Consumo

Bibliografía

1. Dirección General de Salud Pública. *Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis en la Comunidad de Madrid. Documentos Técnicos de Salud Pública n1 64*. Madrid: Edit. Dirección General de Salud Pública 2000.
2. Comunidad de Madrid. Informe del Registro de Casos de Tuberculosis 2001. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* 2003;9(9):3-38.

Casos importados y control en Barcelona

Àngels Orcau. *Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona*

La epidemiología de la tuberculosis (TB) en Barcelona ha cambiado en los últimos años. A principios de la década de los 90, la incidencia era 67 casos por 100.000 hb y el porcentaje de casos infectados por el VIH se situaba alrededor del 25%. Como factores de riesgo de incumplimiento del tratamiento se identificaron, el uso de

drogas por vía parenteral, la indigencia y el antecedente de ingreso en prisión¹. El desarrollo de las actividades de control de la TB, destinando recursos a mejorar el cumplimiento del tratamiento, sobretudo en aquellos pacientes con mayor riesgo, y la disponibilidad de tratamientos antiretrovirales de gran actividad para los infectados por el VIH, se tradujo en un comportamiento favorable de la epidemia, con declives anuales de alrededor de un 10% anual durante toda la década.

A partir del año 2000, el declive de la incidencia cambió de tendencia, produciéndose desde entonces disminuciones anuales que han oscilado entre un 2% y un 6%. Por otro lado, las características de los enfermos también han variado, disminuyendo de manera notable los enfermos infectados por el VIH (12% en el año 2003) y aumentando progresivamente el porcentaje de enfermos extranjeros (34% en 2003).

Este cambio en la epidemiología de la enfermedad está relacionado directamente con el cambio demográfico que se ha producido en Barcelona en los últimos años, en que la población extranjera ha pasado de representar el 3,5 % del total de población en el 2000, al 12,8 % en enero de 2004².

La incidencia de TB en 2003 ha sido de 31,8 casos por 100.000 hb, un 2,6% menos que el año anterior. En autóctonos se ha situado en 23,3/100.000 hb y en extranjeros ha llegado a 100/100.000 hb.

En las Figuras 1 y 2 se muestra la evolución de la incidencia en Barcelona en población autóctona y extranjera.

La incidencia de pacientes con TB pulmonar bacilífera se encuentra alrededor de 15 casos por 100.000 hb en 2003, siendo de 11/100.000 en la población autóctona y de 46/100.000 en la población extranjera. Este indicador presenta una evolución poco favorable en estos últimos años, con tendencia al estancamiento. Los grupos de edad que presentan incidencias más elevadas en extranjeros son el de 25 a 39 años en hombres (113/100.000 hb) y de 15 a 24 años en mujeres (72,6/100.000 hb).

La incidencia de TB no está distribuida de manera homogénea en todos los distritos de la ciudad. *Ciutat Vella*, uno de los distritos que presenta los indicadores socioeconómicos más desfavorables, presenta las tasas más elevadas en ambas comunidades (autóctonos 67,7/100.000 hb y extranjeros 214/100.000 hb).

Por comunidades, las que presentaron las incidencias más elevadas fueron Pakistán (292/100.000 hb) Marruecos (183/100.000 hb) y Ecuador (93/100.000 hb).

Desde enero de 2003 se dispone de agentes de salud para mejorar el control de la TB en los pacientes extranjeros. Para ello hay reuniones semanales entre el coordinador de los agentes de salud, enfermería y médicos del Servei d'Epidemiologia para decidir la mejor estrategia para mejorar la adherencia al tratamiento y el estudio de contactos de cada enfermo. Se disponen agentes de salud para América Latina, África Subsahariana, Magreb y Pakistán-India. El 35% de los enfermos extranjeros diagnosticados hasta

Figura 1 . Evolución de la incidencia de TB en Barcelona. 1989-2003

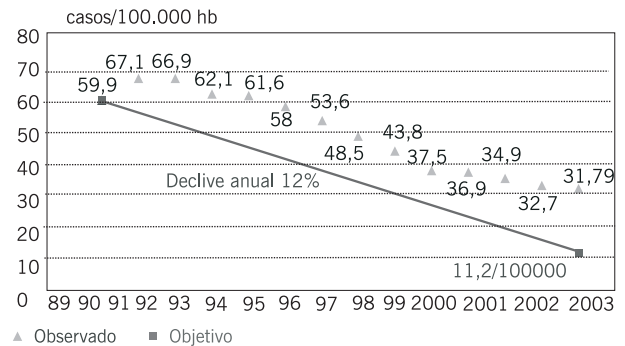
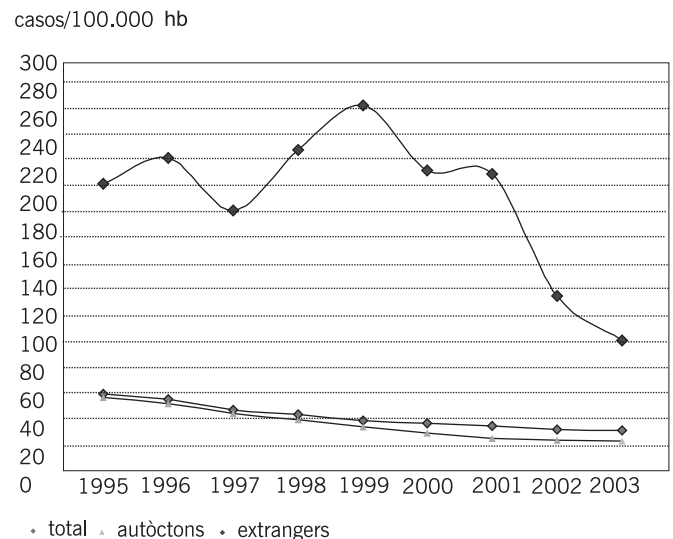


Figura 2 . Evolución de la incidencia en autóctonos y extranjeros. 1995-2003



septiembre del 2004, llevaban un año o menos en España al iniciar el tratamiento, el 17% entre uno y dos años, el 28% de dos a cinco y el 20% más de cinco años.

La tasa de cumplimiento del tratamiento en extranjeros en 2003 ha sido del 93%, mejorando respecto a la del año anterior en seis puntos porcentuales (87%). Sin embargo el cumplimiento es peor que en los enfermos autóctonos (97% en 2003).

Lo mismo ocurre con el estudio de contactos (EC). En enfermos bacilíferos en el año 2002, se estudiaron los contactos en el 80% de casos autóctonos y en el 55% extranjeros, llegando al 87% y 71% en el 2003. La mejora en el EC se ha observado en todas las comunidades.

Entre enero de 2003 y septiembre de 2004, se han detectado 698 casos de TB, de los cuales 88 (12,6%) se relacionaban epidemiológicamente en agrupaciones de 2 o más casos, la mayoría en el ámbito familiar (28 de 37 brotes, 76%). Este porcentaje fue del 9,7% en población autóctona y del 17,9% en la población extranjera ($p=0,01$).

Los retos de la TB para los próximos años deben ajustarse a la nueva epidemiología de la enfermedad:

- TB importadas (inmigrantes, cooperantes)
- Disminución del retraso diagnóstico para evitar casos secundarios.
- Mejora del tratamiento de la infección tuberculosa latente.
- Generalización de los tratamientos directamente observados en pacientes con riesgo de abandono del tratamiento.
- Vigilancia de las resistencias a fármacos.
- Mejora de los recursos humanos y materiales.

En este sentido es muy importante la figura de los agentes de salud, pues pueden actuar como facilitadores para mejorar la adherencia al tratamiento de los enfermos extranjeros y el estudio de contactos, así como actuar como mediadores entre el paciente y los servicios sanitarios y de salud pública³.

Bibliografía

1. JA Caylà, H. Galdós-Tangüis y JM Jansà. Prevención y Control de la Tuberculosis. En: Caminero Luna JA y Fernández Fau L. Actualizaciones SEPAR. Vol I. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Barcelona: *Ed JM Prous* 1995:33-60.
2. La Població Estrangera a Barcelona. Gener 2004. Departament d'Estadística. Ajuntament de Barcelona.
3. Grupo de Trabajo de los Talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación de Tuberculosis de Barcelona. Prevención y Control de las Tuberculosis Importadas. *Med Clin (Barc)* 2003;121:549-62.

TB en inmigrantes: ¿es importada?

Darío García de Viedma¹, Fernando Chaves², Jesús Iñigo³

¹Hospital Gregorio Marañón, ²Hospital Doce de Octubre,

³Consejería de Sanidad, Madrid

En los últimos años, estamos detectando un cambio en la tendencia descendente que la tuberculosis (TB) venía experimentando como resultado del control de la infección por el VIH. Este cambio descansa en el incremento de casos de tuberculosis en pacientes inmigrantes, cuya proporción se acerca o incluso supera a los casos registrados en pacientes autóctonos. Puesto que los casos extranjeros proceden de países con altas prevalencias de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) es habitual asumir que la tuberculosis en inmigrantes corresponde a reactivaciones de infeccio-

nes latentes contraídas en sus respectivos países de origen. Como resultado de esta generalización, se presta poca atención a la posibilidad alternativa, que parte de estos casos pudieran ser resultado de transmisiones recientes tras la llegada del paciente a nuestro país. Del mismo modo, no se conoce la repercusión que la tuberculosis en extranjeros pueda estar teniendo sobre la transmisión en la población autóctona y se debería valorar con mayor precisión la participación de casos extranjeros y autóctonos en las cadenas de transmisión de la infección. Asimismo, con respecto a la importación de cepas de MTB urge la activación de sistemas de valoración del impacto que pueda suponer la entrada de cepas inéditas en nuestro entorno, algunas de ellas con potencial alto riesgo por su alta infectividad o multirresistencia.

Estudios realizados en países en los que la problemática de la inmigración tiene una historia prolongada, coinciden en no detectar apenas transmisión reciente entre casos extranjeros y autóctonos¹⁻². Sin embargo, las diferentes características socio-culturales de cada país, esenciales a la hora de permeabilizar o minimizar las relaciones entre colectivos, así como los diferentes perfiles de nacionalidades recibidos en cada caso, recomiendan no aceptar como generales las observaciones obtenidas en localizaciones geográficas específicas.

No es sencillo responder con precisión al interrogante de si la tuberculosis en extranjeros es debida únicamente a importación de infecciones contraídas en origen o si, por el contrario, puede ser en parte resultado de una infección reciente en el país receptor. En cualquier caso la respuesta, aunque sea parcial, a esta pregunta únicamente puede obtenerse mediante aproximaciones de epidemiología molecular que permitan identificar los casos candidatos a estar implicados en transmisiones recientes.

Las estrategias de epidemiología molecular³, independientemente de la metodología utilizada, se basan en el hecho de que en un análisis poblacional de casos con TB: 1) los casos de tuberculosis causados por cepas de MTB con idéntico genotipo (clusters) son candidatos a pertenecer a una cadena de transmisión reciente de la infección y 2) los casos causados por cepas de MTB cuyo genotipo no sea identificado en otro caso de la población (cepas "huérfanas") constituyen candidatos a ser reactivaciones de infecciones latentes. Por otra parte, las aproximaciones moleculares aplicadas a las rutas internacionales de transmisión de TB cuentan con herramientas enormemente útiles, como son las bases de datos globales de genotipos de MTB⁴. La identificación de genotipos de MTB prevalentes en ciertos países facilita la identificación de casos sospechosos de haber importado infecciones por MTB desde sus países de origen. Lamentablemente, las bases de datos internacionales no están equilibradas en cuanto a las cepas aisladas en países occidentales y aquellas correspondientes a los países de los que procede la población inmigrante que recibe nuestro país. De este modo, la aplicación de estas herramientas queda muy limitada en cuanto a la identificación de cepas importadas en nuestro contexto.

Con la finalidad de iniciar un análisis más preciso de las pautas de transmisión de TB en el contexto de la inmigración, estamos genotipando mediante RFLPIS6110 y spoligotyping las cepas de

MTB aisladas del total de la población de dos áreas sanitarias de Madrid (Area 1 y 11) y todas aquellas aisladas de los casos de TB en extranjeros procedentes de siete hospitales de Madrid capital. A pesar de que los resultados aún son preliminares, disponemos de los genotipos de un total de 478 cepas que incluyen a casos autóctonos (70%) y extranjeros (30%), lo que nos permite comenzar a diseccionar las líneas generales de la epidemiología molecular de la infección en este contexto. Hemos detectado que un 21.3% de los casos de extranjeros con TB se agrupan en clusters, con lo que son sospechosos de estar implicados en eventos de transmisión reciente de la infección tras la llegada a nuestro país. Cuando atendemos a la composición de los clusters por nacionalidades, observamos que un 13% (4/31 clusters) implica exclusivamente a casos extranjeros y un 35% (11/31) de los mismos están constituidos por casos autóctonos y extranjeros (clusters mixtos). Estos datos indican que se detectan transmisiones recientes, no sólo entre pacientes extranjeros sino, además, entre casos extranjeros y autóctonos. Cuando analizamos los genotipos de las cepas de MTB aisladas en los clusters mixtos de transmisión reciente, comprobamos que, al menos en los clusters mayoritarios, las cepas implicadas habían sido identificadas en nuestro entorno como cepas prevalentes autóctonas. Esta última observación supone la identificación de casos de transmisión reciente de TB en extranjeros causados por cepas autóctonas.

Puesto que se comienza a constatar la existencia de fenómenos de transmisión reciente entre casos extranjeros y autóctonos, es esencial activar sistemas de vigilancia de importación/transmisión de cepas de alta infectividad y/o multirresistentes. En los últimos años, se ha avanzado en la caracterización de cepas de este tipo y un ejemplo está en el conocimiento de la familia Beijing⁵. En nuestras áreas vigilamos la distribución de cepas pertenecientes a esta familia genética y hemos podido identificar la presencia de nueve casos infectados con estas cepas. Mediante análisis de spoligotipos y RFLP se ha detectado un evento de transmisión desde un caso extranjero, que importó una cepa Beijing, a un caso autóctono. Por tanto, urge activar mecanismos de vigilancia continuada de estos genotipos que nos permitan prever potenciales expansiones rápidas de cepas de alto riesgo, lo que debería hacerse extensivo a otras variantes de cepas multirresistentes. El desarrollo de nuevos sistemas de genotipado rápido y de aproximaciones en tiempo real a la detección genotípica de resistencias ayudarán en este cometido.

Estos resultados preliminares nos permiten aceptar que una buena parte de los casos de TB en extranjeros probablemente sean el resultado de infecciones adquiridas en sus países de origen que, bien estaban activas a la entrada al país del extranjero o bien se han

reactivado como resultado de las malas condiciones de vida que sufren muchos de estos casos. Sin embargo, al margen de estos casos que responden a las hipótesis "oficiales", identificamos que otra parte de la TB en extranjeros está implicada en eventos de transmisión reciente de la infección tras la llegada a nuestro país, lo que incrementa la complejidad de la epidemiología de la infección. Las transmisiones recientes frecuentemente no se restringen a una única nacionalidad sino que implican a otras nacionalidades, e incluso a casos autóctonos. Por último, se han detectado casos de transmisión reciente en extranjeros ocasionados por cepas autóctonas.

Es esencial avanzar en los estudios de epidemiología molecular centrados en la nueva realidad de la TB en el contexto de la inmigración, incrementar la población analizada y comparar los hallazgos en diversas regiones/comunidades. Todo ello nos facilitará la comprensión de los parámetros generales de la transmisión de la infección y desvelará las peculiaridades que la misma pueda tener en función de los diversos factores socioculturales y epidemiológicos de cada entorno específico.

Bibliografía

1. Lillabaek T, Andersen AB, Bauer J, Dirksen A, Glismann S, de Haas P, Kok-Kensen A. Risk of Mycobacterium tuberculosis transmission in a low incidence country due to immigration from high incidence areas. *J Clin Microbiol* 2001;39,3:855-61
2. Dahle UR, Sandven P, Helda E, Caugant DA. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Norway. *J Clin Microbiol* 2001;39,5: 1802-7.
3. Peter F. Barnes, M.D., and M. Donald Cave, Ph.D. Molecular Epidemiology of Tuberculosis. *N Engl J Med* (2003) 349:12.1149-56.
4. Filliol I, Driscoll JR, Soolingen Dv et al. A Snapshot of Moving and Expanding Clones of Mycobacterium tuberculosis and their Global Distribution Assessed by Spoligotyping In An International Study. *J. Clin Microbiol* 2003;41:1963-1970.
5. 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(8):843-9.

Agradecimientos

FIS020882, FIS030654.

29 de noviembre, 11:30-12:00h

Mesa 2

Moderadores: **Dr. Josep Maria Jansà**
Dr. Ferran Segura

TBC-VIH en países en vías de desarrollo

Santiago Moreno Guillén. *Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Ramón y Cajal. Madrid*

El problema de la tuberculosis asociado a la infección por VIH es especialmente relevante en los países pobres (subdesarrollados por mucho tiempo la mayoría de ellos, y unos pocos en vías de desarrollo). Al fin y al cabo, la tasa de coinfección depende de la prevalencia de cada una de las dos enfermedades por separado en la población. En muchos países africanos, una y otra enfermedades son altamente prevalentes y coinciden en un porcentaje elevado de individuos. En cifras proporcionadas hace unos años e incluso antes de que empeorara la situación, la prevalencia de infección por VIH en personas con tuberculosis de países africanos oscilaba del 14% en Nigeria al 65% en Zimbabwe.

En cualquier parte del mundo, la coincidencia de tuberculosis e infección por VIH asocia una triple interacción:

1. la interacción entre las dos epidemias, ocasionando una alta proporción de personas con las dos enfermedades, como ya se ha comentado;
2. la interacción entre las dos enfermedades: es un tema que ha sido motivo de amplios y repetidos estudios, que han confirmado sobre todo que la infección por VIH modifica la presentación, el curso clínico y el pronóstico de la tuberculosis, pero que también la tuberculosis impacta en la evolución de la infección por VIH; y
3. la interacción entre los programas de control de cada una de las enfermedades: cómo los programas de tuberculosis pueden afectar al control de la infección por VIH, y cómo los programas para la infección por VIH afectan al control de la tuberculosis.

Este último aspecto es especialmente relevante en los países de pocos recursos. Actualmente se han puesto en marcha en un gran número de países programas de control de la tuberculosis destina-

dos especialmente al tratamiento de personas con tuberculosis activa, bacilíferos. Sin embargo, los recursos utilizados con ese fin han sido escasamente utilizados en relación con el VIH. Están bien establecidas las razones por las que las personas con tuberculosis debieran, por ejemplo, ser evaluados de infección por VIH (la elevada prevalencia de infección por VIH en pacientes con tuberculosis) y los beneficios inmediatos que eso pudiera tener sobre el propio paciente (evitar fármacos que tienen mayor toxicidad en VIH+, administración de cotrimoxazol profiláctico, manejo de otras infecciones oportunistas y, potencialmente, acceso al tratamiento antirretroviral) y sobre la comunidad (disminución de las prácticas de riesgo para la transmisión). Sin embargo, por razones diversas, no se lleva a cabo de modo rutinario el diagnóstico de infección por VIH en pacientes con tuberculosis.

No es mejor la situación en lo que se refiere al diagnóstico, prevención y tratamiento de la tuberculosis en personas infectadas por VIH. En lo que se refiere a profilaxis, la mayoría de Programas Nacionales de Tuberculosis han desestimado la administración de tratamiento de la infección tuberculosa latente y se ha descartado el tratamiento preventivo con isoniazida en la mayoría de países. Las razones esgrimidas han sido múltiples, pero tienen que ver sobre todo con la incapacidad de poner de acuerdo los dos programas, además de algunos problemas logísticos de cierta consistencia. Por otro lado, el tratamiento antirretroviral es de difícil acceso en la mayoría de países y en algunos programas se ha excluido a las personas con tuberculosis del mismo. Los problemas de interacciones con los fármacos antituberculosos condicionan una dificultad añadida para el adecuado tratamiento de los pacientes coinfectados.

En resumen, la coincidencia de las dos epidemias en áreas del mundo con alta prevalencia de las dos enfermedades y con escasos recursos ha creado un problema de difícil solución que se ha establecido como prioritario para la salud y el mantenimiento económico de esos países. Controlar cada una de las dos epidemias es difícil y se ha mostrado poco exitoso hasta el momento, el control de las dos en coincidencia es un reto que sólo la solidaridad de países ricos y el convencimiento de la necesidad de desarrollar programas eficaces puede ayudar a controlar o, al menos, paliar.

Tuberculosis recurrente en Uganda - causas y posibles intervenciones

William J. Burman MD. *Departamento de Salud Pública de Denver y el Consorcio de Ensayos Clínicos de Tuberculosis (TBTC)*

Las tasas altas de tuberculosis relacionada a VIH están abrumando los programas de control de tuberculosis en países como Uganda. Haré una reseña de una parte de tuberculosis relacionada a VIH - la tasa alta de tuberculosis recurrente después de terminado el primer tratamiento. En general, el tratamiento de tuberculosis es curable; pero, la tuberculosis recurrente sigue creciendo en los países con un alto índice de VIH. Es obvio que el VIH es un riesgo para la tuberculosis recurrente; pero las razones para esta asociación se están investigando.

La tipificación ADN (las huellas digitales del ADN) nos muestra que hay dos tipos de tuberculosis recurrente. Si el tratamiento inicial no sirve, la misma bacteria puede crecer otra vez. En este caso las huellas digitales son idénticas, entonces hay una recaída. La segunda posibilidad es que el paciente esté curado después del tratamiento inicial, pero está expuesto a otro caso de tuberculosis pulmonar y está infectado con otro tipo molecular de bacteria, entonces hay una re-infección. Parece que ambos "mecanismos" contribuyen a la tasa alta de tuberculosis recurrente entre las personas con VIH.

Por lo general, los pacientes con tuberculosis relacionada a VIH tienen resultados semejantes a los pacientes sin VIH con tratamientos de seis meses directamente observado¹. Sin embargo, hay situaciones en las cuales parece que el resultado de los pacientes con VIH es inferior y la tasa de recaída es más alta. Cuando el tratamiento para tuberculosis no es óptimo (por ejemplo, con un tratamiento de una o dos veces por semana² o cuando el tratamiento no contiene rifampicina o rifabutina durante su curso entero) pacientes con VIH tiene una tasa de recaída más alta que pacientes sin HIV. Entre personas con VIH, el riesgo de recaída es más alta en personas con inmunodeficiencia severa (células CD4 < 100)³. Sin embargo, parece que la re-infección es una causa importante de tuberculosis recurrente en países como Uganda⁴. Tanto el riesgo de recaída como el riesgo de re-infección es más alto entre personas con inmunodeficiencia severa.

Las intervenciones para disminuir la tasa de tuberculosis recurrente dependen del "mecanismo" de recurrencia. Para prevenir la recaída es importante que el tratamiento esté directamente observado; debe incluir rifampicina o rifabutina durante todo el tratamiento y debe administrarse diariamente (por lo menos los primeros dos meses). No es seguro si es necesario prolongar el tratamiento por más de 6 meses para prevenir la recaída de tuberculosis.

Hay algunas posibilidades para disminuir el riesgo de re-infección. Un estudio clínico de Zaire mostró una tasa de tuberculosis recurrente más baja con tratamiento de 12 meses, pero éste estudio no pudo distinguir entre la recaída versus la re-infección. Los resulta-

dos buenos con seis meses de tratamiento en otros estudios sugieren que el tratamiento prolongado disminuya la tasa de re-infección. Otra posibilidad para disminuir la re-infección es un tratamiento con isoniazida después del tratamiento normal. Finalmente, algunos estudios clínicos en África y Europa muestran que el tratamiento de VIH con antiretrovirales disminuye la tasa de tuberculosis activa. Por lo tanto, es probable que tratamiento antiretroviral durante y/o después del tratamiento para tuberculosis disminuya la tasa de tuberculosis recurrente. Entre estas posibilidades, la más prometedora es el tratamiento antiretroviral durante o después del tratamiento para tuberculosis, porque esta forma de tratamiento puede prevenir otras complicaciones del SIDA. Con la disponibilidad de antiretrovirales en países como Uganda, pacientes con tuberculosis relacionada a VIH deben ser una prioridad para el tratamiento antiretroviral.

Bibliografía

1. Connolly C, Reid A, Davies G, Sturm W, McAdam KP and Wilkinson D. Relapse and mortality among HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis successfully treated with twice weekly directly observed therapy in rural South Africa. *AIDS* 1999;13:1543-7.
2. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A and Bozeman L. Relapse with rifamycin mono-resistant tuberculosis in HIV-infected patients treated with supervised once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet* 1999; 353:1843-1847.
3. Nettles RE, Mazo D, Alwood K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis* 2004;38:731-6.
4. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358:1687-93.

TB-VIH en Uganda. La visión de un cooperante

Jaime E. Ollé. *Director médico. St Francis Hospital. Buluba (Uganda).*

Tuberculosis (TB)

Uganda es uno de los 22 países con mayor número de enfermos que comprenden el 80% de los casos del mundo¹⁻².

- Desde 1995 la detección de casos aumenta anualmente más de un 10 %.
- En 2003 se diagnosticaron 41.831 enfermos (165/100.000 habitantes).
- Se ha estimado que los casos nuevos con baciloscopia positiva (BK+) representan tan sólo el 50 % de los casos BK+ existentes.

- Estudios efectuados en Kampala indican que los casos de TB son mucho más numerosos que los estimados con los métodos actuales³.
- Tan sólo el 80% de los enfermos registrados recibe tratamiento.
- A pesar de que se ha afirmado que el tratamiento supervisado (DOTS) se administra en todo el país, menos del 65% de los enfermos concluye el tratamiento con éxito.
- En las áreas dónde el DOTS se ejecuta por miembros de la comunidad (CB-DOTS) se alcanzan mejores tasas de curación.
- Sólo el 6% de los centros de salud tiene el personal y equipamientos necesarios para el diagnóstico de TB; el 16% dispone de personal formado y medicamentos para su tratamiento.
- En los enfermos con TB la co-infección con el VIH es de más del 50% .

VIH-Sida

Uganda fue uno de los primeros países afectados en África por la pandemia del VIH²⁻⁴.

Tabla 1. Características de 312 enfermos con TB internados en St Francis Hospital de Buluba, Uganda para su tratamiento.

| Características/ Sexo | Hombre | | | Mujer | | | Total | |
|---|--------|-----|--------|--------|-----|--------|--------|-----------|
| | N= 170 | 54% | | N= 142 | 46% | | N= 312 | 100% |
| Edad: | | | | | | | | |
| Media Mediana (Rango) | 36.8 | 35 | (3-75) | 32.0 | 30 | (5-70) | 34.6 | 32 (3-75) |
| Malnutrición (V:156; H:130)* | | | | | | | | |
| Leve | 34 | | 22 | 14 | | 11 | 48 | 17 |
| Moderada | 30 | | 19 | 27 | | 21 | 57 | 20 |
| Severa | 51 | | 33 | 49 | | 38 | 100 | 35 |
| Categoría | | | | | | | | |
| Nuevo | | | | | | | 260 | 83 |
| Abandono | | | | | | | 27 | 9 |
| Recaída | | | | | | | 14 | 4 |
| Crónico | | | | | | | 3 | 1 |
| Transferido | | | | | | | 7 | 2 |
| Fracaso | | | | | | | 1 | - |
| Forma | | | | | | | | |
| Pulmonar | | | | | | | 266 | 85 |
| BK+ | | | | | | | 213 | 80 |
| Extra-pulmonar** | | | | | | | 70 | 22 |
| BK+/biopsia+ | | | | | | | 24 | 34 |
| Co-infección con VIH | | | | | | | | |
| Probable (clínica) | 11/147 | | 7 | 9/115 | | 8 | 20/262 | 8 |
| + / total analizados | 15/23 | | 65 | 18/27 | | 67 | 33/50 | 66 |
| Cavidad en radiografía (N: 167) | | | | | | | 50 | 30 |
| Tiempo en hospital | | | | | | | | |
| <60 días | | | | | | | 168 | 54 |
| 60 - <90 días | | | | | | | 109 | 35 |
| 90 días o más | | | | | | | 35 | 11 |
| Resultado | | | | | | | | |
| Transferido | | | | | | | 207 | 66 |
| Seguimiento en Buluba | | | | | | | 73 | 23 |
| Abandono | | | | | | | 14 | 4 |
| Fallecido | | | | | | | 18 | 6 |
| Reacciones adversas (N: 305)*** | | | | | | | 25 | 8 |
| Nuevo Pul. BK+ mes 2 | | | | | | | 41/96 | 43 |
| Nuevo Pul. BK+ mes 3 | | | | | | | 11/20 | 55 |

*: Malnutrición definida por el índice de masa corporal: IMC= 17,0-18,4: leve; IMC= 16,0-16,9: moderada; IMC= <16,0: severa. (**): TB extra-pulmonar (varios enfermos padecían más de una forma): pleura: 32; linfadenitis: 20; laringe: 6; pericarditis: 7; abdominal: 4; ósea: 5; meningitis, mama, endometrio, y absceso preauricular y lumbar 1 cada uno. (***): 14 (56%) debido a la pirazinamida. Reacciones adversas en enfermos hospitalizados <60 días: <1%; 60-<90 días:15%; 90 días o más: 20%.

Tabla 2. Resultados del tratamiento de los enfermos Nuevos BK+ diagnosticados en 2002 y 2003 en los Hospitales de Buluba, Jinja e Iganga, Uganda.

| Hospital/ Resultado | Buluba | | Jinja | | Iganga | | TOTAL | |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Total enfermos | 870 | | 2 053 | | 944 | | 3 917 | |
| Nuevos BK+ | 377 | 43 | 370 | 18 | 471 | 47 | 1 218 | 31 |
| Transferidos | 216 | 57 | 105 | 28 | 34 | 7 | 355 | 29 |
| Evaluados= | 161 | 100 | 265 | 100 | 437 | 100 | 863 | 100 |
| Total Nuevos BK+ menos Transferidos | | | | | | | | |
| Curados | 66 | 41 | 69 | 26 | 85 | 19 | 220 | 25 |
| Tratamiento acabado (TA) | 29 | 18 | 80 | 30 | 137 | 31 | 246 | 29 |
| Éxito= | 95 | 59 | 149 | 56 | 222 | 51 | 466 | 54 |
| Curados + TA | | | | | | | | |
| Abandonos | 46 | 29 | 80 | 30 | 155 | 35 | 281 | 33 |
| Fallecidos | 16 | 10 | 32 | 12 | 59 | 14 | 107 | 12 |
| Fracasos terapéuticos | 3 | | 4 | 2 | 1 | | 8 | 1 |
| No registrados* | 33 | 9 | 90 | 24 | 100 | 23 | 223 | 18 |

(*): El resultado de tratamiento no estaba anotado y se consideró el resultado como TA o Abandono según el número de visitas registradas.

- El número de personas infectadas por VIH es de aproximadamente medio millón (350.000-880.000); unos 84.000 son menores de 15 años.
- La prevalencia de la infección ha disminuido en los últimos años pero es del alrededor 5 % de la población adulta.
- Las causas que han provocado este descenso no se pueden determinar con exactitud. Es posible que intervengan varios factores: madurez de la epidemia, conocimiento de la enfermedad y miedo provocado por el gran número de fallecimientos, retraso de la actividad sexual, mayor uso de preservativos y otros.
- El grado de transmisión no sexual (uso de material contaminado, escarificación, etc.) no está cuantificado pero es posible que no sea desdeñable⁵.
- 78.000 personas (54.000-120.000) fallecieron de sida en 2003. El sida sería responsable de un 70 % de la mortalidad en adultos.
- El número acumulado de fallecimientos debido al sida es de casi un millón de adultos y 100.000 niños.
- Hay un millón (630.000-1.400.000) de huérfanos debido al sida (el mayor número en el mundo).

La Tabla 1 indica las características de los enfermos ingresados en un hospital de referencia durante un período de nueve meses. La Tabla 2 indica los resultados del tratamiento de los enfermos nuevos BK+ diagnosticados durante 2002 y 2003 en tres hospitales de la zona Sud-Este.

Bibliografía

1. WHO Report 2003. Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing. Ginebra: WHO/CDS/TB/2003.316, 2003.
2. HIV/AIDS Surveillance Report 2003. STD/AIDS Control Programme. Ministry of Health, Kampala, Uganda, 2003.
3. Guwatudde D, Zalwango S, Kanya MR, *et al.* Burden of tuberculosis in Kampala, Uganda. *Bull WHO* 2003;81:799-805.
4. UNAIDS. 2004 report on the global AIDS epidemic: 4th global report. Ginebra: UNAIDS/04.16E, 2004.
5. Gisselquist D, Potterat JJ, Brody S, Vachon F. Let it be sexual: how health care transmission of AIDS in Africa was ignored. *Inter J STD & AIDS* 2003;14:148-161.

Reflexiones sobre los proyectos de ayuda externa a los programas de tuberculosis: aprendizaje a propósito del proyecto DFID-PAHO en Nicaragua y Guatemala

Oriol Ramis-Juan. Consultor en salud y servicios sanitarios, Barcelona.

Introducción

Estas reflexiones vienen sugeridas por la participación durante más de 4 años en el proyecto DFID-OPS para el control de las enferme-

dades transmisibles en América Central (2000-2004). El componente más importante del proyecto iba dirigido a coadyuvar en el control de la tuberculosis en Nicaragua y en Guatemala con una inversión de 1250000 libras esterlinas en ambos países que representaba la mitad de todo el proyecto (2600000 libras esterlinas) que también cubría malaria, dengue y actividades generales de vigilancia epidemiológica. Se trataba de un proyecto importante en dos países relativamente pequeños (Nicaragua 4,5 millones hab. y Guatemala 10,5 millones hab.) por unos montos superiores a los habituales y en un momento en el que todavía no se sospechaba la aparición en escena del Fondo Mundial contra la sida, la tuberculosis y la malaria. Los objetivos del proyecto eran reducir la incidencia y mortalidad a través de un aumento de la detección total y de la detección temprana y una mejora de las tasas de curación mediante una gran variedad de actuaciones como la mejora de la calidad laboratorial, mejora en la formación de los trabajadores de salud, facilitación de fondos para apoyar gastos operativos (viajes de supervisión...) y mejor conocimiento y control de las multiresistencias. El proyecto se ejecutaba desde las oficinas nacionales de la OPS que trabajaba con ambos Ministerios de Salud, sus programas nacionales y sus servicios de salud que, como condición de partida, corrían entre otros con los gastos salariales del personal de los programas y el suministro de medicamentos básicos. El proyecto ha sido evaluado muy positivamente en cuanto a la mejora de las capacidades de los distintos dispositivos y del capital humano aunque las cifras de incidencia global no parecen haber mejorado y las de curación han mejorado en las áreas donde se concentraron más recursos.

La reforma del sector salud y los programas nacionales de Tuberculosis

Al menos desde 1977 cuando la OMS aprueba la estrategia de la atención primaria de salud en Alma Atá se observa un divorcio entre aquellos que insistían e insisten en programas centrados en enfermedades específicas, en nuestro caso la tuberculosis, y los que lo hacen en las reformas integrales de los sistemas sanitarios donde los recursos de los programas deberían integrarse. Muchos Programas Nacionales de Tuberculosis dispusieron de estructura, recursos y conocimiento, de experiencia innegable pero quizás faltó capacidad para analizar el fracaso aparente que suponía una mejora muy limitada en la incidencia de la enfermedad. Se partió de la creencia que una aproximación casi militar contra la tuberculosis ("lucha" fue la palabra usada en muchos programas) acabaría por derrotar a un "enemigo" en un combate simplificado donde aquello que se debe combatir está siempre en el otro lado de la trinchera.

La aparición de la ideología de la reforma del sector salud aportó otra visión. Defendían innovaciones en la forma de gestionar globalmente e integradamente los servicios de salud que se autojustificarían, es decir demostrarían su efectividad y los más optimistas añadían su eficiencia, si se comparaban con programas verticales que se consideraban gestionados de forma burocrática y que habrían perdido su efectividad. La visión mental no era tanto la

de un ejército como la de una organización productiva bien engrasada donde la creatividad de sus miembros iba a llevar a un momento de gloria. Sus ideólogos no querían un ejército para ganar la guerra, sino una asamblea de militantes combatientes.

Quizás a los visionarios de ambos momentos les sobró (o les sobra) fe y les faltó (o les falta) reconocimiento realista de las limitaciones de la realidad del sector salud, de la tuberculosis y de su nicho ecológico.

La experiencia de Guatemala y Nicaragua ofrece distintos ejemplos del coste de la defensa a ultranza de estas visiones contrapuestas.

El neocolonialismo sanitario

La ayuda externa genera efectos que el autor caracteriza de "neocoloniales":

- a. la dinámica recompensa/castigo que las sutiles "condicionalidades" acaban provocando,
- b. la disrupción agresiva de los equilibrios existentes
- c. la imposición de culturas organizativas ajenas e inviables que a menudo, además, han fracasado estrepitosamente en sus países de origen.

Omnipotencia o cinismo: realismo

Muchas de las agencias de ayuda al desarrollo y organismos bilaterales y multilaterales tienen la necesidad de poder justificar los resultados de sus inversiones ante quienes suministran los fondos (a menudo el contribuyente) y ello obliga a plantear objetivos que habitualmente acaban convirtiéndose en la explicitación de situaciones deseables sólo posibles mediante la idealización de las condiciones reales. La no consideración de las limitaciones existentes: debilidad de los sistemas de salud, la realidad de la vivencia de la enfermedad en los grupos más afectados, la mala situación económica, las condiciones objetivas y subjetivas de la población puede caracterizarse como omnipotencia. Las fases omnipotentes suelen ser seguidas por la frustración y la depresión.

Si esta frustración no es elaborada apropiadamente puede llevar a una nueva idealización, basada en una nueva imagen mental, en el pasado reciente fue la fe en la reforma de los sistemas de salud, ahora podría ser el Fondo Mundial u otras iniciativas, que llevarían inevitablemente a una nueva frustración.

La repetición del ciclo lleva finalmente al cinismo o creencia en la imposibilidad de ningún progreso, tan habitual también en muchos de los funcionarios de las agencias implicadas en el control de la tuberculosis.

El autor defiende que una elaboración más apropiada del ciclo idealización-frustración puede llevar a un conocimiento más ajustado de la realidad, tal como es, no tal como uno quisiera que fuera, y por tanto a maximizar las posibilidades de influir en la mejora de la situación de la tuberculosis.

Bibliografía recomendada

Berman PA Bossert TJ A Decade of Health Sector Reform in Developing Countries: What Have we Learned? A Data for Decision Making Project, International Health Systems Group, Harvard School of Public Health. A paper prepared for the DDM Synposium (March 15t 2000) accedido en la red el 15 de Septiembre de 2004 en: www1.worldbank.org/hnp/hsd/ViewPoint_BermanJan03.asp.

Luelmo F Frieden T What are the relative priorities for a tuberculosis cotrol programme, and what activities should not be undertaken? in Frieden T (ed) Toman's Tuberculosis: Case detection, treatment, and monitoring - questions and answers, Second edition. Geneva: WHO, 2004.

Obholzer A and Zagier Roberts V (ed). *The Unconscious at work* London: Routledge, 1994.

29 de noviembre, tarde

Mesa 3

Moderadores: **Dra. Paquita Sanchez**
Dr. Xavier Martínez-Lacasa

Historia de la vacuna BCG

Neus Altet Gómez. Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis. Barcelona.

Desde que el 24 de marzo de 1882 Roberto Koch presentó en Berlín el resultado de sus trabajos sobre la "Etiología de la Tuberculosis" comenzó la búsqueda de una vacuna contra ésta enfermedad. Tras numerosos intentos frustrados la vacuna más ampliamente utilizada es la obtenida por Albert Calmette y Camille Guérin en el Instituto Pasteur de Lille: la vacuna B.C.G. En 1906 se iniciaron las investigaciones a partir de una cepa de bacilo bovino aislada por Nocard en la leche de una vaca con mastitis tuberculosa; ésta cepa fue sembrada en un medio de cultivo de patata con bilis de buey, glicerizada al 5% y resembrada durante 13 años. Tras 230 pases se consideró que los caracteres del bacilo bovino eran inmodificables por estar fijados hereditariamente. En 1921 se inició la vacunación infantil por vía oral y el 25 de junio de 1924, Calmette comunicó el resultado de sus experiencias a la Academia de Medicina de París.

A partir de entonces se expandió su uso por Europa, aunque pronto empezaron a surgir críticas basadas en la recuperación de la virulencia por el bacilo vacunal hasta que en 1930 se produjo el desgraciado suceso de Lübeck. En ésta ciudad alemana los cultivos del BCG se contaminaron con cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) humano ocasionando la enfermedad en 103 niños de los que fallecieron 72. Este incidente redujo la utilización de la vacuna BCG hasta que en 1933 se publicaron los resultados obtenidos por Wallgren en Suecia demostrando en los niños nacidos en familias con casos de tuberculosis bacilífera una alta eficacia de la vacuna en la disminución de la tasa de mortalidad. Los datos obtenidos en las enfermeras de Noruega y en niños en Dinamarca, Francia y España que también demostraban la reducción de la mortalidad por tuberculosis en los vacunados terminaron con las reticencias y la vacuna fue aceptada universalmente.

Finalizada la Segunda Guerra Mundial la Tuberculosis se convirtió en una de las mayores preocupaciones de las naciones por lo que se

recomendó el uso masivo de la vacunación con el BCG. Iniciado por la Cruz Roja de Dinamarca en 1947, pronto se unieron Suecia y Dinamarca en la llamada Campaña Tuberculosa Internacional, más conocida como la Empresa Conjunta y en 1949 la UNICEF, y se extendió por todos los países afectados por la Gran Guerra y por los del tercer Mundo. Se recomendó sustituir la administración de la vacuna por vía oral y utilizar la intradérmica o por escarificación. A finales de 1950 comenzaron las vacunaciones en 41 países de África, Asia y Lationamérica. En los años 1970 la vacunación se practicaba en 169 países y se estimaba en 2.000 millones el número de personas vacunadas.

El BCG fue incorporado al Programa Ampliado de Vacunación en 1974 e incluido por la OMS dentro del programa de Salud para Todos en el año 2000. Actualmente existe una cobertura vacunal superior al 80% en la población infantil y se estima que aproximadamente cada año son vacunados unos 100 millones de niños.

La vacunación BCG en España comenzó en Barcelona en noviembre de 1924. El Profesor Luis Sayé la inició en el Dispensario Central Antituberculoso de Barcelona mediante una cepa vacunal proporcionada por Calmette, obteniendo gran aceptación y difusión en Cataluña. En el resto de España la introdujo en 1927 el Instituto de Higiene Alfonso XIII y a partir de 1939 el Patronato Nacional Antituberculoso se responsabilizó de la Lucha Antituberculosa. En 1948 se constituyó la Comisión Nacional de Vacunación Antituberculosa con BCG, que dictó las normas de la campaña de vacunación, basadas en las resoluciones del Primer Congreso Internacional del BCG, aunque España nunca participó en las Campañas Internacionales. En 1965 se puso en marcha el Plan Nacional de Erradicación de la Tuberculosis en el que una de sus estrategias fue la campaña de vacunación BCG masiva en recién nacidos y escolares y adolescentes negativos a la prueba de tuberculina. El Plan de Erradicación finalizó en noviembre de 1973, aunque se hizo la recomendación oficial de mantener la vacunación BCG de los recién nacidos. En febrero de 1974 se suspendió definitivamente en Barcelona y durante los años 1980 en el resto de España, aunque se siguió utilizando en algunas provincias. En 1992 la Conferencia de Consenso para el Control de la Tuberculosis en España recomendó la suspen-

si3n de la vacunaci3n BCG sistem3tica (15), no obstante se ha seguido utilizando en algunas Comunidades Aut3nomas de Espa1a. Se estima que desde 1965 hasta la actualidad se han vacunado en Espa1a unos 16 millones de individuos.

La vacuna BCG es una vacuna viva derivada de una cepa bovina que generalmente se administra por inyecci3n intrad3rmica en la regi3n deltoidea donde deja una cicatriz que en la mayor3a de individuos puede persistir durante gran parte de su vida. No impide la infecci3n con MTB pero ayuda a limitar y retrasar la multiplicaci3n de los bacilos en el foco de infecci3n primaria y previene la diseminaci3n linfohemat3gena masiva evitando las formas cl3nicas de tuberculosis consecutivas a la diseminaci3n hemat3gena del bacilo, como la meningitis y la tuberculosis miliar^{17,18}. Los ensayos cl3nicos controlados, los estudios de casos-controlos y los estudios de contactos han demostrado eficacias vacunales muy dispares, que oscilan entre un 80% y 0% (incluso en algunos se ha comprobado riesgo de enfermedad), lo que impide prever la eficacia de la vacunaci3n en todas las situaciones. Se han comprobado diferencias inmunogen3ticas, f3sicas y microbiol3gicas entre las distintas vacunas que junto factores dependientes del hu3sped, de la t3cnica vacunal y de la infecci3n por *M. tuberculosis* y otras micobacterias explicar3an las diferencias de la eficacia vacunal. Lo cierto es que bas3ndonos en nuestros conocimientos actuales, no somos capaces de predecir cual va a ser la eficacia de una determinada vacuna

BCG en una determinada poblaci3n, por cuyo motivo actualmente los programas de vacunaci3n con BCG deben de adaptarse a la situaci3n epidemiol3gica de cada pa3s.

Bibliograf3a recomendada

- Calmette A, Gu3rin C, Weill-Hall3 B, Bocquet A, N3gre L, et al. Essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse. Extrait du Bolet3n de l'Academ3e de Medicine (S3ance du 24 juin 1924, Tome XCI, N3 26). Ed. Masson et Cie. Par3s 1924.
- Altet G3mez MN. Estudio de casos y controles para evaluar la eficacia de la campaa de vacunaci3n con el BCG en el reci3n nacido en la poblaci3n de Barcelona. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona 1990.
- Say3 L, Domingo P, Miralbell M. Primera serie de observaciones sobre la vacunaci3n antituberculosa de Calmette. Rev M3dica de Barcelona 1927;IX,51:274-302.
- Alcaide J, Altet MN, Salleras LI. Vacuna BCG. En: Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones. Cap. 24. Dir. L. Salleras. Ed. Masson, 2^a Edici3n. Barcelona, 2003.
- Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis en los pa3ses en desarrollo: magnitud, intervenciones y costos. Bol Uni3n Int Tuber Enf Resp (ed. espa1ol) 1990,65:6-26.

Tabla 1. Utilidad de los Programas de Vacunaci3n BCG en el marco de las estrategias de Prevenci3n y Control de la Tuberculosis seg3n la situaci3n epidemiol3gica de un pa3s

| Prevalencia de la Infecci3n | Riesgo Anual Infecci3n | Objetivos del Programa | Estrategias |
|-----------------------------|------------------------|--|---|
| Alta | > 1 | Reducir Mortalidad Diagn3stico 100% Casos B(+) Aumentar Tasas Curaci3n | BCG masiva B3squeda pasiva de casos con Baciloscop3a de esputo. Quimioterapia con TDO* y drogas de alta calidad. |
| Media | 0,2-1 | Diagn3stico todos casos TB Aumentar Tasas Curaci3n (>85%) Prevenci3n Enfermedad | B3squeda pasiva B3squeda activa en grupos de alto riesgo Quimioterapia con TDO (¿Grupos BCG en grupos de riesgo de riesgo?) Tratamiento Infecci3n Latente en grupos de riesgo. |
| Baja | <0,2 | Diagn3stico precoz Curaci3n 100% casos Prevenci3n de la enfermedad Prevenci3n de la infecci3n | B3squeda pasiva B3squeda activa en grupos de riesgo Quimioterapia con TDO Tratamiento Infecci3n Latente Tratamiento Infecci3n Probable |

* T.D.O, Tratamiento Directamente Obervado. Fuente: Referencia num. 4. Elaboraci3n propia.

Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century

Ajit Lalvani, *Wellcome Senior Clinical Research Fellow, Honorary Consultant Physician, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Level 7, John Radcliffe Hospital.*

AL's research programme is funded by the Wellcome Trust. AL is a Wellcome Senior Clinical Research Fellow

Conflict of interest statement: AL is a named inventor on patents relating to T cell-based diagnosis filed by the University of Oxford. Regulatory approval and commercialisation of ELISPOT is being undertaken by a spin-out company of the University of Oxford (Oxford Immunotec Ltd), in which AL has a share of equity and to which he acts as a non-executive scientific advisor.

Tuberculosis (TB) control is based on prevention as well as prompt diagnosis and treatment of active TB. Since the latter is accomplished quite effectively in developed countries, and since BCG vaccination is of limited effectiveness, better TB control will require improved diagnosis and preventative treatment of latent tuberculosis infection (LTBI). The reservoir of latently infected people is much larger than the number of active TB cases, and includes recently infected contacts of pulmonary TB cases and immigrants from high prevalence regions who acquired infection in their country of origin. This latter group is becoming increasingly important because over half the burden of TB in many low-prevalence countries is carried by immigrants, and because several higher prevalence countries will soon join the European Union.

Prophylactic treatment of LTBI is highly effective in preventing the subsequent development of active TB; the difficulty lies in identifying who is harboring latent bacilli. TB control programmes rely exclusively on the century-old tuberculin skin test (TST) for diagnosing LTBI in asymptomatic individuals with known or suspected TB exposure. The success or otherwise of TB control and elimination in the developed world thus hinges on the oldest diagnostic test in medicine and the multiple limitations of the TST constitute a major roadblock to better TB control.

The TST's main drawback is its poor specificity, because of false-positive results in BCG-vaccinated individuals due to antigenic cross-reactivity of purified protein derivative (PPD) with BCG; this confounding effect persists for 15 years after vaccination. This is a widespread problem as most of the world's population is BCG-vaccinated and, even in low-prevalence countries that have ceased BCG vaccination, most TB cases and their contacts are BCG-vaccinated immigrants. The problem is so significant that the British Thoracic Society Code of Practice for Control and Prevention of TB no longer recommends performing TST on BCG-vaccinated adults with recent TB exposure.

The recent identification of genes that are present in *M. tuberculosis* but absent from BCG raises the possibility of developing a more

specific diagnostic test. Detecting an immune response to one of these gene products could, in theory, indicate *M. tuberculosis* infection as distinct from BCG vaccination. However, humoral immune responses in LTBI are generally weak, and this has proved to be an insurmountable barrier to the development of a useful serological test. Individuals with LTBI (and most patients with active TB) do, however, mount a strong cellular immune response to *M. tuberculosis*. Fortunately, two of the proteins that are absent from BCG are major targets of the T cell response to *M. tuberculosis*: early secretory antigenic target 6 (ESAT-6) and culture filtrate protein 10 (CFP10).

Measurement of T cell responses has traditionally been confined to the research laboratory as it required specialised sterile tissue culture facilities, technical expertise and radioisotopes. However, the most sensitive assay for detecting antigen-specific T cells was recently modified to enable rapid and convenient detection of T cells directly from a blood sample. The rapid *ex vivo* enzyme-linked immunospot (ELISPOT) assay counts individual antigen-specific T cells. T cells from *M. tuberculosis*-infected individuals become sensitised to ESAT-6 or CFP10 *in vivo*; when the T cells re-encounter these antigens *ex vivo* in the overnight ELISPOT assay, they release a cytokine, interferon-gamma¹. By the next morning, each such T cell gives rise to a dark spot, which is the "footprint" of an individual *M. tuberculosis*-specific T cell. The read-out is thus the number of spots, which are counted using a magnifying lens or automated reader. The principle that underpins ELISPOT is that a highly sensitive T cell assay using highly specific *M. tuberculosis* antigens should result in a test with high diagnostic sensitivity and specificity. So what happens in the clinic?

ELISPOT was first validated and compared with TST in patients with culture-confirmed active TB and control patients with non-tuberculous illnesses; its sensitivity was over 90%, significantly higher than the 69% for TST¹. Importantly, non-tuberculous illnesses did not cause false-positive results. Unlike TST, ELISPOT is not susceptible to false-negative results in patients with disseminated TB, and it maintains its high sensitivity in HIV-infected TB patients². ELISPOT may thus prove clinically useful in the diagnostic assessment of patients with suspected active TB in low-prevalence regions; in particular, its high sensitivity could help clinicians to 'rule out' a diagnosis of TB³.

Demonstrating superiority of a new test for LTBI is more difficult than for active TB because there is no gold standard reference test. Thus, it is not possible to measure directly the sensitivity and specificity of a new test for LTBI. However, as airborne transmission of *M. tuberculosis* is promoted by increasing duration and proximity of contact with an infectious case, a key determinant of infection is the amount of time spent sharing room air with the source case. Hence, if ELISPOT is indeed a more sensitive and specific test, it should correlate more closely with level of exposure to *M. tuberculosis* than the TST and should be independent of BCG vaccination status.

A community study of 50 recent TB contacts at risk of LTBI found that ELISPOT correlated with the extent of recent exposure to ca-

ses of pulmonary TB, as judged by exposure history, whereas unexposed people were uniformly ELISPOT-negative⁴. Unlike TST, ELISPOT was not confounded by BCG-vaccination status⁴. However, proving a statistically significant better correlation with exposure is a major challenge, as it would require simultaneous screening by ELISPOT and TST of large numbers of people with a wide range of precisely quantified exposure to *M. tuberculosis*. In 2001, the UK suffered its largest outbreak of TB since the Second World War. It occurred in a secondary school and resulted from a single infectious source case with several hundred contacts; school timetables permitted precise quantification of the amount of time each child spent sharing room air with the source case. 535 students were tested by ELISPOT and TST in a blinded, prospective study, and correlation of each test with degree of exposure to the source case, and BCG vaccination status, was compared. Although agreement between the tests was high (89% concordance), ELISPOT correlated significantly more closely with *M. tuberculosis* exposure than TST, based on pre-defined measures of proximity and duration of exposure to the source case⁵. TST was significantly more likely to be positive in BCG-vaccinated students whereas ELISPOT was independent of BCG vaccination. Thus, although direct quantification of sensitivity and specificity of ELISPOT or TST for LTBI is not possible in the absence of a gold standard, the unique circumstances of this outbreak made it possible to rank the tests according to their diagnostic accuracy⁵.

4,000 individuals in seven countries have been tested by ELISPOT to date; results from the first 1,000 are already published, and indicate that ELISPOT is a more accurate marker of LTBI than TST. What more do we need to know before we can use ELISPOT to guide the management of LTBI? Notwithstanding the TST's numerous limitations, several decades of long term follow-up studies have shown that a strongly positive TST in exposed, asymptomatic individuals has some predictive value for subsequent development of active TB. Thus, the cross-sectional data indicating that ELISPOT is more accurate than TST should be supplemented by some longitudinal data to confirm that exposed individuals with a positive ELISPOT result really are at risk of subsequent active TB. Despite the long incubation period of tuberculosis, clinical outcome data of this sort are already beginning to emerge from several ongoing longitudinal studies around the world. In addition, we need to know how reliably ELISPOT performs in high throughput routine hospital laboratories. ELISPOT only requires a centrifuge, incubator and microscope and has been successfully transferred to several rudimentary laboratories in resource-poor settings; thus we already know that it is simple and robust. Nonetheless, commercial development of the assay through to regulatory approval, which is already underway, is making ELISPOT even faster and better suited to high throughput laboratories. Once ELISPOT enters routine practice, how will it impact on TB control? We can try to predict this on the basis of its three key attributes: high specificity; high sensitivity; and the fact that it is an *ex vivo* blood test, rather than an *in vivo* skin test. The improved specificity of ELISPOT will mean that in BCG-vaccinated populations screening and treatment for LTBI could be performed more widely and vigorously, without anxiety about false-positive results due to prior BCG vaccination. ELISPOT

would also avoid unnecessary chemoprophylaxis and its attendant toxicity. This ability to screen out false-positive TST results will become increasingly important as the prevalence of LTBI falls in low-prevalence countries. This is likely to be an enabling step for control programmes that aim to eliminate TB, such as that of the United States Centers for Disease Control and the European Working Group on Control and Elimination of TB.

Although the sensitivity of TST for LTBI cannot be directly quantified, we know that false-negative results are common in at least two important groups: HIV-infected individuals and people on immunosuppressive drugs. This is a significant problem because it is precisely these people who, once infected, are at highest risk of progression to active TB. Comparative studies to date indicate that ELISPOT has a higher sensitivity than TST in people with HIV-induced² or iatrogenic immunosuppression⁶. False-negative TST results also occur in contacts who already have active TB at the time of screening. The higher sensitivity of ELISPOT for active TB will help to minimise this problem. Thus, the improved sensitivity of ELISPOT over TST in these groups should help to reduce the burden of active TB.

The fact that ELISPOT is a blood test will have three major consequences. First, the problem of people not returning to have their skin tests read will be circumvented and this should increase the yield of contact investigations and screening for LTBI. Second, repeated testing of high risk individuals, such as health care workers, would not be confounded by the booster phenomenon, where repeated skin testing eventually induces false-positive TST results. Third, test results will be issued by hospital laboratories instead of being read by contact clinic nurses. This will increase workload in laboratories while decreasing workload in contact clinics; the operational consequences of this are hard to predict, but it could allow overburdened contact clinic personnel to focus on contact tracing and adherence with preventative treatment, rather than administering and reading TST.

Since TST is cheap, introduction of ELISPOT would initially increase the cost of TB control. However, the cost savings that would follow from avoiding unnecessary chemoprophylaxis and from lessening the number of cases of active TB could make ELISPOT very cost-effective in the long term. The World Health Organisation is undertaking a quantitative cost-benefit health economic analysis of the recent use of ELISPOT to prevent a potential outbreak of multidrug resistant TB in northern Italy.

For high-burden countries, improving prompt diagnosis and treatment of active disease remain the immediate priorities. However, better diagnosis of TB infection by ELISPOT could help TB control in high-burden countries in three ways: by improving diagnosis of asymptomatic infection (and active TB) in children; by improving diagnosis in HIV-infected people²; and by enhancing epidemiological surveys to assess the effect of TB control measures⁷. Thus, although ELISPOT's greatest impact will initially be on TB control in the developed world, it is likely that countries with a high burden of TB and HIV will also stand to benefit from this new approach to spotting TB infection.

Bibliografía

1. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):824-8.
2. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. *Aids* 2002;16(17):2285-93.
3. Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: the 100-year upgrade. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):807-8.
4. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001;357(9273):2017-21.
5. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361(9364):1168-73.
6. Richeldi L EK, Losi M, Hansell D, Roversi P FL, Lalvani A. Early diagnosis of multidrug resistant tuberculosis. *Annals of Internal Medicine* 2004;140:709-13.
7. Lalvani A, Nagvenkar P, Udawadia Z, et al. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis* 2001;183(3):469-77.

Nuevas vacunas contra la tuberculosis

Pere-Joan Cardona. *Unitat de Tuberculosi Experimental. Servei de Microbiologia. Institut per a la Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona*

Introducción

El diseño actual de las vacunas profilácticas contra la tuberculosis se basan en un modelo idealizado que nada tiene que ver con la patogenia en humanos.

El diseño de vacunas contra la infección por *M. tuberculosis* se ha basado esencialmente en el desarrollo de una respuesta inmune específica capaz de generar linfocitos Th1 capaces de sintetizar interferón-gamma (IFN- γ) y con ello activar a los macrófagos infectados, que serían los responsables principales de la destrucción del bacilo. Para ello se utilizan mayoritariamente, antígenos de bajo peso molecular presentes en el "pool" de péptidos generados con el crecimiento exponencial "in vitro" de *M. tuberculosis*. A principios de los años 90 se observó que estos antígenos eran los que podían generar esta respuesta. Esencialmente se están utilizando las proteínas ESAT-6 y Ag85, unidas a adyuvantes químicos, integradas en vectores como el virus del *small pox* o insertadas en células del hospedador mediante DNA.

Este diseño es la síntesis perfecta de toda una serie de dogmas e ideas sobrevaloradas referentes a la patogénesis de la tuberculosis.

Estas ideas se resumen en la Tabla 1 y, paradójicamente, parecen volver la espalda a una gran multitud de otras evidencias científicas, que no han podido ser defendidas con tanto énfasis. Muestra de ello son la característica patogenia de la tuberculosis en humanos y las características del bacilo, tal como se reflejan en la Tabla 2, hechos que habitualmente no parecen tener importancia en la valoración de modelos experimentales, hecho paradójico teniendo en cuenta que el ser humano desarrolla una resistencia muy importante contra *M. tuberculosis*: tan solo un 10% de los individuos infectados enferman, y de estos "tan solo" en un 40% ocasiona la muerte. Contrariamente, todos los ratones (el hospedador experimental seleccionado) infectados desarrollan un proceso progresivo de infiltración del parénquima pulmonar que se traduce en la ocupación total y en la muerte del hospedador. La estadística es clara: de 100 humanos que se infectan, acaban muriendo 4; de 100 ratones que se infectan mueren 100.

Fuera de esta crítica se sitúan las vacunas atenuadas, como el mutante de *M. tuberculosis* que carece del regulador *phoP*, y que potencialmente son capaces de generar la respuesta inmune global desarrollada por la cepa salvaje.

El mecanismo de acción de las vacunas profilácticas Th1 olvida las características fisiológicas del bacilo: crecimiento lento, inducción de necrosis y desarrollo de latencia, y el recambio celular en el parénquima pulmonar.

El diseño de una vacuna capaz de generar linfocitos de tipos Th1 tiene un riesgo importante. Una vez el bacilo ha invadido el macrófago del hospedador no inmunizado y este es incapaz de destruirlo, el bacilo empieza a multiplicarse hasta el punto en que un macrófago o una célula dendrítica procesa y presenta sus antígenos a un linfocito específico. Entonces este linfocito se desplazará hasta el foco infectivo para iniciar el reconocimiento de los macrófagos infectados y sintetizará IFN- γ para activarlos.

En este momento podemos lanzar al menos 2 preguntas: ¿Los macrófagos activados por IFN- γ son capaces de destruir al bacilo? y ¿Todos los macrófagos infectados pueden ser activados? La respuesta es: no.

Si bien es verdad que la activación del macrófago mediante IFN- γ genera una respuesta bactericida importante contra *M. tuberculosis* que, de otra manera, y mediante la inhibición de la unión fagosoma-lisosoma, se multiplica tranquilamente, también es verdad que un cierto porcentaje de estos bacilos son capaces de resistir a condiciones de estrés importantes y desarrollar un estado de latencia. Por otra parte, los componentes de la pared celular de *M. tuberculosis*, son capaces de inducir la generación de óxido nítrico (NO) en el interior de los macrófagos. En este caso, al sintetizar NO, el macrófago infectado que presenta los antígenos al linfocito específico le provoca una inmunosupresión, con lo que no podrá activarlo.

De todas maneras, este escenario es demasiado sencillo. El hospedador humano tiene una extraordinaria intolerancia ante los antígenos de *M. tuberculosis* y genera una respuesta inflamatoria extraordinaria, la denominada "reacción de Koch" (similar a la reacción de Shwartzmann) en este punto, desarrollando una necrosis intra-

granulomatosa. Tenemos aquí otro elemento bactericida, aunque también de generación de bacilos latentes.

Generado pues el granuloma ante los diferentes focos infectivos, de una magnitud muy inferior a la que podríamos encontrarnos en un hospedador no inmune, y que por tanto ha dejado pasar un periodo de tiempo importante para poder desarrollar linfocitos Th1 específicos. ¿Qué pasa en el interior de este granuloma? Hay al menos dos posibilidades en virtud de la magnitud espacial de este. En el caso que la necrosis sea reducida, los macrófagos penetrarán en su interior para limpiar los detritus generados con la respuesta inmune. En el caso que sea importante, sufrirá un proceso de limpieza, pero a la vez de fibrosis y de calcificación del tejido.

En ambos casos, algunos de estos macrófagos fagocitarán además bacilos latentes, incapaces de multiplicarse, y por tanto imposibles de distinguir entre los detritus de los bacilos destruidos. Estos macró-

fagos, denominados espumosos debido a su aspecto hinchado y vacuolado, generan NO y por tanto no pueden ser activados por ningún linfocito específico. Al contrario, una vez repletos de detritus abandonarán el granuloma a través del espacio intraalveolar.

A su vez, la lenta velocidad de crecimiento de *M. tuberculosis* permite que pueda iniciar su multiplicación en el interior del escenario privilegiado que es el macrófago espumoso, pero cuando este está situado en el exterior del granuloma. Este hecho da garantías a *M. tuberculosis* de volverse a multiplicarse de nuevo, puesto que si iniciara inmediatamente su crecimiento, lo haría en el interior del granuloma dónde, al destruir el macrófago, podría ser fagocitado por nuevos macrófagos que si serían capaces de volverse a activar y generar una respuesta bactericida intensa.

De esta manera, el proceso vuelve a repetirse, y el bacilo vuelve al estadio inicial, en el espacio intraalveolar, dispuesto a generar un nuevo foco infectivo.

Tabla 1. Distorsiones y dogmas sobrevalorados en el diseño de vacunas contra la infección por *M. tuberculosis*.

1. El ratón genera una respuesta ante la infección similar a la humana.
2. El ratón no genera necrosis intragranulomatosa, y genera una DTH muy débil. Su respuesta se basa en los linfocitos de tipo Th1 (respuesta de tipo Th1), que mediante la síntesis de IFN- γ activan a los macrófagos infectados. Es la respuesta "Listeria-like".
3. El cobaya es más susceptible a la infección por *M. tuberculosis*. Genera una gran DTH y una necrosis intragranulomatosa (o reacción "Koch-like" importante).
4. La necrosis intragranulomatosa se vincula a la DTH, que se califica de respuesta celular "débil".
5. La positividad de la prueba de Mantoux (basada en la DTH) no implica protección ante la infección por *M. tuberculosis*.
6. En el modelo experimental de infección por *Leishmania*, los ratones que generan una respuesta de tipo Th2 (BALB/c), en que predomina la respuesta humoral, son más susceptibles que los que generan una respuesta de tipo Th1 (C57Bl/6).
7. Extrapolación de la patogénesis de la lepra en humanos. Esencialmente dos polos opuestos: La Lepra Tuberculoide, con menor destrucción de tejidos y que mantiene una población bacilar limitada se basa en la generación de una buena respuesta celular y mala respuesta humoral. En la Lepra Lepromatosa sucede todo lo contrario.
8. La respuesta de tipo Th2 es contraria a la Th1.
9. La respuesta de tipo Th2 es responsable de la necrosis intragranulomatosa.
10. Los bacilos de *M. tuberculosis* muertos son incapaces de generar una respuesta inmune protectora. El modelo de infección experimental en macaco es el que mejor reproduce la patología en humanos.

IFN- γ : Interferón gamma; DTH: Hipersensibilidad retardada

Tabla 2. Características de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*

1. Propiedades de *Mycobacterium tuberculosis*:
 - 1.a. Es un patógeno intracelular capaz de evitar la unión fagoso malisoma.
 - 1.b. Induce una respuesta necrótica en los tejidos infectados.
 - 1.c. Es capaz de adaptarse al estrés ambiental.
 - 1.d. Tiene una velocidad de crecimiento lenta.
2. Respuesta inmune del hospedador humano infectado:
 - 2.a. La respuesta inespecífica se caracteriza por el estímulo de TNF, que induce la formación de granulomas y de necrosis intragranulomatosa y por el continuo "turnover" de las células, que permite "limpiar" constantemente el parénquima pulmonar.
 - 2.b. La respuesta específica es estimulada primordialmente por antígenos sintetizados durante el crecimiento del bacilo de bajo peso molecular (ESAT-6, CFP-10 y Ag85). Actúa cuando la concentración bacilar traspasa cierto umbral. Podemos diferenciar:
 - 2.b.1. Activación de los macrófagos infectados mediante IFN- γ sintetizado por linfocitos CD4 (esencialmente) y CD8.
 - 2.b.2. Generación de DTH, reacción artificial generada confines diagnósticos que traduce la capacidad de los linfocitos CD4 para identificar un rango amplio de antígenos y desarrollar un granuloma a su alrededor.
 - 2.b.3. Respuesta humoral importante, contra un amplio abanico de antígenos, siendo los más importantes los de 14,19 y 38 kDa.
 - 2.b.4. Destrucción de macrófagos infectados mediante células citotóxicas, esencialmente CD8 (su magnitud es relativa).

TNF: Tumor necrosis Factor; IFN- γ : Interferón gamma; DTH: hipersensibilidad retardada.

Cuando hay una necrosis de cierta magnitud, este proceso puede repetirse durante bastante tiempo. Una vez este bacilo pueda desarrollarse en un tejido que le permita un crecimiento más importante (léase el ápex pulmonar), la enfermedad podrá generarse.

Es decir, que con el planteamiento actual, las vacunas que se están diseñando no asegurarían la inmunidad del hospedador. Este hecho no hace sino corroborar un concepto antiguo inmunológico: la naturaleza local de la respuesta inmune celular. Por ello quizás, la evidencia que todavía no hay en el mercado ninguna vacuna que sea solo de tipo Th1. Por otra parte, ¿qué pasa con la respuesta Th3? Nadie parece darle importancia, aunque se trate de un tipo de respuesta antiinflamatoria.

El cribaje de las nuevas vacunas profilácticas no permite predecir su efectividad en el ser humano

La evaluación de nuevas vacunas se ha basa en el modelo de ratón y en que al menos sean capaces de igualar la protección generada por la vacuna BCG es decir, la reducción de $1 \log_{10}$ de la concentración bacilar en la fase aguda de la infección, a la semana 3 post infección. En todos los casos se sigue generando la infección crónica, y por tanto los animales acaban sucumbiendo. Esto no quiere decir que no pueda funcionar en el ser humano, simplemente significa que los resultados obtenidos en el modelo del ratón no tienen valor predictivo porque, tal como hemos analizado previamente, se basan en la inducción de una parte de la respuesta inmune protectora que debe generarse ante *M. tuberculosis*.

¿Qué modelo experimental deberá utilizarse? Probablemente el cobaya, puesto que tiene mayor capacidad para responder con intensidad contra *M. tuberculosis*. Este hecho tiene una explicación muy sencilla: el volumen del cobaya es hasta 50 veces mayor al del ratón, y por ello puede permitirse una reacción inmune más intensa, incluyendo la generación de un abundante tejido necrótico. Actualmente, este modelo también se utiliza, una vez pasado el cribaje del modelo del ratón, pero no para valorar la calidad y la intensidad de la respuesta inmune que genera, sino para probar la utilidad de la vacuna en un "hospedador susceptible". Tan solo se monitoriza la pérdida de peso en el tiempo.

Como episodio final, si la vacuna ha demostrado su utilidad en ratones y cobayas, se acaba valorando en primates no humanoides. En este sentido cabe considerar en primer lugar al enorme coste sentimental y social que implica la utilización de este animal. Por otro lado, este tipo de animales, *Rhesus* y *Cynomolgus*, tienen una envergadura demasiado pequeña (de 3 a 5 kg) como para poder hacer paralelismos en relación a su capacidad para generar reacciones inflamatorias suficientemente intensas contra *M. tuberculosis*. Por ello, nuestro grupo está trabajando para utilizar mamíferos de mayor envergadura, omnívoros y con una gran similitud con la fisiología humana como los cerdos (de unos 30 kg de peso). Volviendo al modelo del Macaco, se da además la paradoja que tras ser vacunados con BCG, el *Rhesus*, que es capaz de generar una importante producción de IFN- γ , no obtiene ninguna protección tras la vacunación, mientras que el *Cynomolgus*, con una producción mucho menor, sí.

Finalizar este apartado con el apunte que la mayoría de terapias contra tuberculosis han sido ensayadas directamente en seres humanos, sin confiar demasiado en los modelos de infección experimental. ¿Estamos repitiendo de nuevo este error?

El diseño de las nuevas vacunas terapéuticas contra *M. tuberculosis* deberá tener en cuenta necesariamente la presencia de tejido necrótico infectado y el volumen del hospedador

Una vez más, la estrategia planteada para valorar la utilidad de estas vacunas, se basa en un planteamiento que entendemos erróneo puesto que en este caso se ha implantado el modelo de Cornell, es decir, después de un tratamiento prolongado de 8 semanas con isoniacida-rifampicina, se empieza a valorar la utilidad de la vacuna, en un momento en que prácticamente no hay lesiones pulmonares en el hospedador. La crítica se basa en que no se tiene en cuenta que en los humanos, al menos en las infecciones recientes, se encuentran lesiones de cierta envergadura y perfectamente estructuradas. Siguiendo esta estrategia, ya se ha propuesto un candidato, basado en antígenos genuinamente relacionados con la latencia o la respuesta al estrés de *M. tuberculosis*, como el antígeno de 16 kDa, la alfa-cristallin, después de haber certificado el fracaso de la utilización terapéutica de vacunas como la basada en la inoculación de ESAT-6. Igualmente se ha planteado la utilización de una vacuna recombinante de BGC que integra la listeriolisina procedente de *Listeria monocytogenes*, que permite al bacilo escapar del fagosoma al citoplasma y con ello conseguir una mejor estimulación de linfocitos CD8 y con ello potenciar la respuesta citotóxica. También se ha utilizado la inoculación de *M. vaccae* y la de una vacuna de DNA codificando para la proteína de choque térmico Hsp60. Esta última demostró una gran eficacia, sin embargo en ambos casos se demostró la inducción de una toxicidad excesiva.

En nuestra opinión, la vacunación terapéutica deberá tener dos fases perfectamente definidas. En primer lugar, un corto periodo de tratamiento antibiótico para destruir los bacilos activos y favorecer la desaparición de la inflamación y la respuesta inmune local, y con ello reducir el tamaño de los granulomas y favorecer la reabsorción del tejido necrótico. En segundo lugar la inmunización con una vacuna poliantigénica, que no contenga tan solo los péptidos liberados con el crecimiento del bacilo sino que también contengan antígenos estructurales de su pared celular. Esta inmunización debe ser amplia y intensa, induciendo una respuesta celular y humoral que permita el hospedador la detección de todos los bacilos independientemente de su fase metabólica.

Siguiendo estas premisas, nuestro grupo ha optimizado una vacuna terapéutica, la RUTI, formada por la fragmentación en pequeñas partículas (de unos 100 nm de diámetro) de células de *M. tuberculosis* cultivadas en situación de estrés (con un pH bajo y en microaerobiosis) que ya ha demostrado su eficacia en el tratamiento de ratones en los que se ha inducido una infección crónica experimental en un modelo humanizado en ratón que sí genera necrosis intragranulomatosa.

Nuevos experimentos están en marcha para valorar esta vacuna en cobayas y cerdos.

Bibliografía

1. Agger EM, Andersen P. A novel TB vaccine; towards a strategy based on our understanding of BCG failure. *Vaccine* 2002;21:7-14.
2. Cardona PJ, Gordillo S, Díaz J, Tapia G, Amat I, Pallarés A, Vilaplana C, Ariza A, Ausina V. Widespread bronchogenic dissemination makes DBA/2 mice more susceptible than C57BL/6 mice to experimental aerosol infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 2003;71(10):5845-54.
3. Cardona PJ, Ruiz-Manzano J. On the Nature of *Mycobacterium tuberculosis* latent bacilli. *Eur J Respir* 2004. In Press.
4. Cardona PJ, Amat I, Gordillo S, Arcos V, Guirado E, Díaz J, Tapia G, Ausina V. RUTI, a useful new immunotherapeutic vaccine for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Vaccine* 2004. In Press.
5. Olsen AW, Andersen P. A novel TB vaccine; strategies to combat a complex pathogen. *Immunol Lett* 2003;85:207-11

Nuevos sistemas diagnóstico microbiológico de tuberculosis

Manuel Casal. *Centro de Referencia de Micobacterias. Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba. España*

En la última década del siglo XX debido a la afectación de Países desarrollados por el SIDA y la Tuberculosis se produjo un gran avance tecnológico en los sistemas de diagnóstico microbiológico de la Tuberculosis que ha hecho que se haya avanzado más que los anteriores cien años desde que R. KOCH describió el *M. tuberculosis* en 1882.

Así hasta el desarrollo del SIDA en conjunción con la Tuberculosis los sistemas de diagnóstico microbiológico se basaban en la microscopía y el cultivo en medio sólido de manera directa con el complemento indirecto de la reacción de la tuberculina.

En estos últimos años han aparecido los medios de cultivo líquidos automatizados, la tecnología genética de amplificación, PCR, AMTD y similares para diagnóstico directo.

Las aplicación de esta tecnología a la identificación de las micobacterias (Accu Probe, Genotype, secuenciación complementada con la HPLC o bien aplicada al diagnóstico microbiológico epidemiológico (Spoligotyping, RFLP, VNTR - MIRU, etc).

También el diagnóstico de las resistencias a los fármacos antituberculosos bien con medios líquidos automatizados ó mediante tecnología genética de detección de genes de resistencia se ha desarrollado en gran manera.

Por su parte el diagnóstico de la infección sigue siendo un capítulo en desarrollo.

30 de noviembre, mañana

Mesa 4

Moderadores: **Dr. José Antonio Iribarren**
Dr. Andrés Marco

¿La Tuberculosis acelera el curso de la infección por VIH?

Federico Pulido. *Unidad VIH. Hospital 12 de Octubre. Madrid.*

La infección por el VIH ha tenido un claro impacto sobre la tuberculosis, tanto desde el punto de vista epidemiológico como clínico, habiéndose convertido en el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad tuberculosa. Sin embargo, el efecto de la tuberculosis sobre la progresión de la infección por VIH es más controvertido¹.

Existen múltiples evidencias que apoyan la existencia de una influencia de la tuberculosis sobre la patogenia de la infección por el VIH, fundamentalmente facilitando la replicación viral². Este efecto es mediado por la activación celular y consiguiente liberación de citocinas (IL-1, IL-6 y TNF-alfa) que se origina en respuesta a la multiplicación de las micobacterias. El incremento de la replicación viral conlleva un incremento de la carga viral, que es a su vez uno de los principales factores predictivos de progresión de la infección VIH. Diversos estudios confirman el incremento de la carga viral en paciente con tuberculosis³. Day *et al.* encontraron que la carga viral era significativamente mayor en pacientes con tuberculosis tanto en el momento del diagnóstico como al final del tratamiento³.

Clínicamente, la tuberculosis se comporta como otras infecciones oportunistas y se asocia con una menor supervivencia de los pacientes con sida. Sin embargo, cabe destacar que la mayor parte de los pacientes coinfectados desarrolla la enfermedad tuberculosa (sea por reactivación o por infección reciente) cuando se encuentran en situación de inmunodeficiencia franca (con recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 200/ml). En esta situación es difícil discernir si el mal pronóstico de estos pacientes se debe a la existencia de una tuberculosis o es, por el contrario, la inmunodeficiencia avanzada la que favorece la tuberculosis y marca el mal pronóstico de los pacientes.

Un estudio epidemiológico europeo (CASCADE collaboration)⁴, estudiando pacientes con fecha de seroconversión conocida, no en-

contró diferencias entre la supervivencia de los pacientes con tuberculosis con la de otros pacientes que habían desarrollado otras enfermedades oportunistas, como el sarcoma de Kaposi, la candidiasis esofágica o la neumonía por *P. jiroveci*. Sin embargo, la supervivencia sí era menor que en los pacientes sin infecciones oportunistas.

La tuberculosis, no obstante, no puede considerarse una enfermedad oportunista más, ya que, en poblaciones de alta prevalencia, puede producirse también en personas infectadas por el VIH que aún no han desarrollado inmunodeficiencia. Es en este subgrupo de pacientes donde, teóricamente, el impacto negativo de la tuberculosis podría modificar el curso de la enfermedad por el VIH.

Nosotros hemos podido estudiar la progresión a largo plazo de una cohorte de 28 pacientes con infección VIH a los que se les diagnosticó un tuberculosis mientras sus CD4 permanecían en cifras elevadas (> 500 cel/ml), a los que se les realizó seguimiento en la época previa a la generalización del uso del tratamiento antirretroviral combinado (TARGA)⁵. Su evolución se comparó con la de una cohorte control compuesta por 56 pacientes con infección por VIH, emparejados por el número de CD4 y fecha de inicio del seguimiento. Los pacientes con tuberculosis presentaron una mayor progresión hacia cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 (RR 2,94; IC95% 1,46-8,6), mayor riesgo de presentar otras enfermedades definitorias de sida (RR 4,01; IC95% 1,66-9,69) y mayor mortalidad (RR 3,89; IC95% 1,53-9,87). La época de diagnóstico de tuberculosis (1989-1992) no permitió analizar si todo este efecto quedaría explicado por el incremento en la carga viral que origina la tuberculosis, pero es probable que sea así.

En todo caso, la utilización de tratamientos antirretrovirales potentes, capaces de controlar la replicación viral, se ha convertido en la mejor herramienta para evitar la progresión de la infección VIH. Esto es así también en el caso de los pacientes coinfectados con tuberculosis⁶. Es, por tanto, prioritario, garantizar el acceso al tratamiento antirretroviral a los pacientes que han desarrollado una tuberculosis. No existen evidencias de que en estos pacientes deban de utilizarse criterios de indicación de inicio del tratamiento antirretroviral diferentes a los empleados en la población general,

pero sí de que, al disminuir más rápidamente los recuentos de linfocitos CD4, los pacientes coinfectados necesitarán iniciarlo en un menor intervalo de tiempo.

Bibliografía

1. Del Amo J, Malin AS, Pozniak A, *et al.* Does tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology. *AIDS* 1999;13:1151-8.
2. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on Human Immunodeficiency Virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2003;188:1146-55.
3. Day JH, Grant AD, Fielding KL, *et al.* Does tuberculosis increase HIV load? *J Infect Dis* 2004;190:1677-84.
4. CASCADE Collaboration. Impact of tuberculosis on HIV disease progression in persons with well-documented time of HIV seroconversion. *JAIDS* 2003;33:184-90.
5. Mañas E, Pulido F, Peña JM, *et al.* Impact of tuberculosis on the course of HIV-infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:451-7.
6. Leonard MK, Larsen N, Drechsler H, *et al.* Increased Survival of persons with tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2002;34:1002-7.

Efecto del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) sobre la incidencia de la infección tuberculosa en los enfermos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Alejandra Biglia, Meritxell Nomdedeu, Alex Soriano, Agathe Leon, Josep M^a Gatell. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción

En nuestro medio, la tuberculosis sigue siendo la primera infección oportunista en cuanto a incidencia en enfermos infectados por el VIH¹. Esta incidencia se incrementa paralelamente al grado de inmunosupresión, pero incluso en pacientes con estado inmunitario más conservado se observa un mayor riesgo de padecer una infección tuberculosa muy superior a la observada en la población general².

La introducción del TARGA ha conducido a una espectacular disminución en la incidencia de otras enfermedades oportunistas³, pero parece que este efecto es menos marcado sobre la incidencia de la infección tuberculosa⁴.

Con el objetivo de entender mejor las características de la co-infección por *M. tuberculosis* y el VIH, hemos realizado un análisis

retrospectivo de su evolución durante 10 años (1991-2001) en la cohorte de enfermos VIH positivos controlada en el Hospital Clínic de Barcelona, poniendo especial énfasis en el análisis de la incidencia en el período pre-TARGA (1991-1996) en contraposición en la observada en el período post-TARGA (1997-2001).

Material y métodos

La información analizada en el presente estudio ha sido obtenida de la Base de Datos de SIDA de nuestro centro, que desde 1985 recoge las siguientes variables para cada enfermo incluido: fecha de inclusión, datos de filiación del enfermo, número de linfocitos CD4+ circulantes, fecha de diagnóstico de la tuberculosis, respuesta al test cutáneo de la tuberculina (TST) y localización de la enfermedad tuberculosa. En el momento en que se ha llevado a cabo el estudio se encuentran en activo 2286 enfermos (mínimo una revisión en el último año).

Se ha diagnosticado enfermedad tuberculosa cuando se ha obtenido crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* en medio de Löwenstein-Jensen, en presencia de granulomas tuberculosos en el examen histológico de tejidos obtenidos por biopsia de un órgano afecto, o bien cuando se ha obtenido respuesta clínica a tuberculostáticos. La tuberculosis extra-pulmonar se define como aquella forma de enfermedad en la que al menos un órgano distinto de los pulmones se encuentra afecto. El TST se considera positivo ante cualquier diámetro de induración.

La incidencia de co-infección por *M. tuberculosis* y VIH se analiza en base al número de linfocitos CD4+ circulantes y localización de la enfermedad tuberculosa. La incidencia de enfermedad tuberculosa latente se analiza en base al número de linfocitos CD4+ circulantes, práctica del TST en el período pre-TARGA y post-TARGA, y sexo del enfermo.

Se ha considerado período pre-TARGA desde 1991 hasta 1996, y período post-TARGA a partir de 1997 (generalización del uso de fármacos Inhibidores de la Proteasa).

Resultados

- Incidencia de enfermedad tuberculosa: la evolución de la incidencia de co-infección por el VIH y *M. tuberculosis* en el período pre-TARGA mostró una reducción de 61%, y de un 54% a partir de 1997 (Figura 1). La mayor incidencia se obtuvo en pacientes con menos de 200 linfocitos CD4+, y es en este mismo grupo de pacientes en el que observamos una menor reducción de dicha incidencia por la introducción de TARGA. La incidencia en función de la localización de la enfermedad tuberculosa (pulmonar o extra-pulmonar) muestra un descenso en ambas formas de la enfermedad, aunque de manera más marcada en el caso de las formas extra-pulmonares.
- Incidencia de tuberculosis latente: se obtuvo respuesta positiva al TST en un 13,26% de los enfermos testados en la era pre-TARGA, y en un 16,03% de los enfermos testados en el perio-

do post TARGA (Figura 2). Las variables asociadas a desarrollar una respuesta positiva a TST fueron: número de linfocitos CD4+ circulantes superior a 200 células/mm³ (OR: 3,12, IC 95% 2,34;4,14), y encontrarse en el periodo post-HAART (OR: 1,75, IC 95% 1,36;2,22).

Discusión y conclusiones

La incidencia de enfermedad tuberculosa ha descendido de forma muy importante en la última década gracias a:

- medidas globales de control de la enfermedad: seguimiento de los contactos de cada caso y uso de profilaxis con isoniacida.
- generalización del uso del TARGA: aunque su efecto sobre la incidencia global de enfermedad tuberculosa en la población co-infectada por el VIH ha sido menos espectacular que las medidas comentadas en el anterior punto, el presente estudio muestra que desde 1997 se ha reducido la incidencia de enfer-

medad tuberculosa incluso en aquellos enfermos con mayor grado de inmunosupresión, y especialmente de las formas extra-pulmonares de la enfermedad.

- Se encuentra una mayor incidencia de enfermedad tuberculosa latente desde 1997 gracias a una mayor tasa de respondedores a TST, que se explica por la mejoría del estado inmunitario de los enfermos desde la introducción de TARGA. Este dato sugiere la necesidad de repetir el TST a todos aquellos enfermos que previamente fueron negativos o anérgicos para el mismo, con lo que se podría detectar y tratar un mayor número de casos de infección latente.

Figura 1. Incidencia anual de tuberculosis en enfermos infectados por VIH en la cohorte del Hospital Clínic

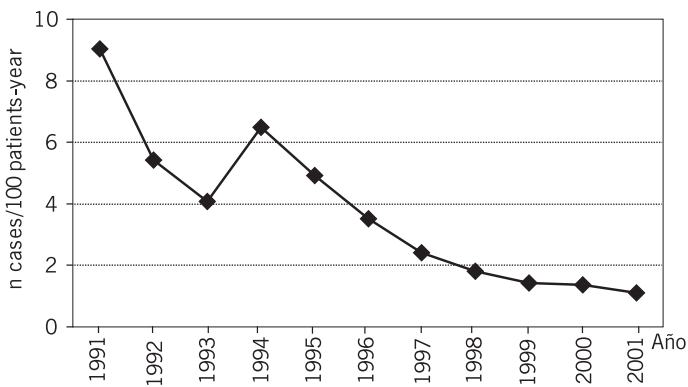


Figura 2. Incidencia de positividad para el test de la tuberculina en la era pre-y post-TARGA

| | Pre-HAART 1991-1996 TST+/total (%) | Post-HAART 1997-2001 TST+/total (%) | P |
|------------------------------|--|---|------|
| Global | 95/692 (13,72) | 171/983 (17,39) | 0,04 |
| <200CD4/mm ³ (%) | 21/275(7.6) | 24/278(8.6) | |
| >200 CD4/mm ³ (%) | 74/417(17.7) | 147/705(20.8) | |
| P | 0.0002* | ≤0.0001* | |

Bibliografía

1. Vigilancia epidemiológica del Sida en España. Situación a 30 de junio de 2002. Boletín epidemiológico. *Centro Nacional de epidemiología*. Semana 22. 2002 vol10,n 12/121-128.
2. Miro JM, *et al.* CD4+ lymphocytes and opportunistic infections and neoplasm in patients with human immunodeficiency virus infection. *Med Clin(Barc)* 1994;23;102(15):566-70.
3. Palella FJ, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
4. Garcia de Olalla, *et al.* Influence of highly active anti-retroviral therapy (HAART) on the natural history of extra-pulmonary tuberculosis in HIV patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(12):1051-1057.

Estudio 26

Cecilia Tortajada. Agencia de Salud Pública de Barcelona.

El objetivo de la ponencia es presentar el Estudio 26 : “Estudio de la eficacia y tolerancia de una dosis semanal de rifampina+isoniacida durante tres meses frente a una dosis diaria de isoniacida durante nueve meses para tratar la infección tuberculosa latente”, promovido y financiado por el *Center for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Trial Consortium. U.S. Public Health Service*, y hacer una llamada a todos los posibles centros interesados en participar en el estudio.

Actualmente se disponen pocas alternativas a la terapia clásica con isoniazida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL), especialmente en pacientes VIH-negativos. La alarma generada acerca de la tolerabilidad de la pauta 2RZ ha limitado el uso de esta posible alternativa. El estudio 26 pretende evaluar la eficacia y tolerancia de RPT/H semanal durante 3 meses en la prevención de la TB, tanto en adultos VIH-negativos como VIH+ a riesgo de desarrollar tuberculosis (TB) activa. Si 3RPT/H es tan bien tolerado como eficaz como 9H, 3RPT/H podría ser considerada como una alternativa aceptable con la ventaja de su duración y su posología semanal que permitiría administrarla mediante DOT (terapia directamente observada).

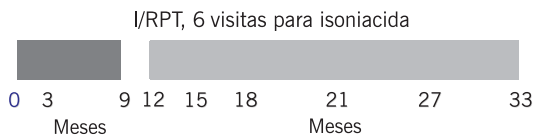
Diseño del estudio

Estudio abierto, randomizado, prospectivo.

Los pacientes que presentan riesgo elevado de desarrollar TB activa (convertores de la tuberculina, contactos reciente de personas con TB pulmonar activa y individuos VIH +) se aleatorizan a:

- (RPT 900 mg y H 15 mg/kg) / vez por semana/ 3 meses. Administrado mediante DOT, o
- H 5 mg/kg / diario / 9 meses. Autoadministrado.

Seguimiento



- Fase de tratamiento: 3 visitas para I/RPT, 9 visitas para isoniacida
- Fase de seguimiento*: 11 visitas para

Frecuencia de visitas con los pacientes en el Estudio 26, por fase de protocolo y por brazo de estudio.

Las visitas en fase de seguimiento pueden ser por teléfono ó por persona, la última visita (m33) deberá ser en persona.

También se hará una búsqueda pasiva de casos en registros de TB

El objetivo principal de este ensayo clínico es comparar la eficacia de ambos regímenes para prevenir TB activa.

Muestra: El número de sujetos requerido es de 8.000. A fecha de septiembre de 2004 hay 3600 sujetos incluidos.

Actualmente participan 28 centros en USA, 1 centro en Brasil , 1 centro en Africa. En Barcelona participan 4 centros (Hospital Clínic, Hospital del Mar, Mutua Terrassa y Hospital de Sant Pau) coordinados por la UITB.

Todos aquellos interesados en participar pueden dirigirse a Dra. P. Sánchez (psanchez@aspb.es) o Dra. Tortajada (ctortaja aspb.es)

30 de noviembre, mañana

Mesa 5

Moderadores: **Dr. Rafael Vidal**
Dr. Joan Ruiz Manzano

Adherencia al tratamiento en el medio penitenciario

Jesús Javier García Jiménez. *Enfermero del C.P. Murcia.*

Introducción

La adherencia al tratamiento antituberculoso es la pieza clave en el control y erradicación de esta patología. Conseguir que todo afectado se tome el tratamiento a diario correctamente y con una participación activa en todo su proceso, es nuestro objetivo como Equipo de Salud.

El medio penitenciario posee todas las características para ser el caldo de cultivo ideal para el desarrollo de esta infección, los motivos son numerosos, aunque se deben de resaltar los cuatro siguientes:

- El estado de salud precario con el que ingresan.
- El espacio físico limitado donde conviven.
- Los continuos abandonos del tratamiento por la puesta en libertad.
- Las características psicopatológicas de muchos de los reclusos.

Estas circunstancias a hecho que los Equipos de Salud de los Centros Penitenciarios estén continuamente perfeccionando las estrategias para abordar este problema. Los resultados óptimos se están consiguiendo gracias a la perfecta coordinación e implicación de todo el equipo en el proceso: diagnóstico precoz, screening, contactos, tratamiento, adherencia, seguimiento, etc.

La actuación de Enfermería ha ido evolucionando en estos años, desde el simple técnico dispensador de tratamientos directamente observados (TDO), a la del profesional que a través de su consulta programada, además de dar el tratamiento observado, es capaz de involucrar al paciente en todo su proceso, informando, motivando y con una adecuada relación empática. Este cambio de acción ha

sido progresivo, como también ha ido progresando el concepto de salud/enfermedad, según el cual una persona sana no es aquella que no posee ninguna enfermedad, sino, aquella que es capaz de identificar precozmente los problemas que le surgen y poner activamente solución a ellos.

Inclusión en programa. Valoración inicial

El proceso se inicia con la inclusión en el programa de Adherencia a todos los internos que estén en tratamiento, a través de la entrevista inicial.

Esta entrevista poseerá los siguientes objetivos:

- Identificar la motivación y los conocimientos iniciales.
- Programar las actividades adecuadas.
- Iniciar la relación de confianza.

Las actividades de enfermería en esta fase se centran en tres pilares:

- Recogida de información.
- Informar de las características del proceso del TDO.

Esta entrevista inicial es básica para garantizar el éxito, una adecuada exposición al interno de los objetivos de la consulta, y un inicio de relación enfermero-cliente positiva, es fundamental.

Ahí que ser conscientes del prototipo de pacientes que hay en prisión, ellos nos ven como parte del sistema represor que los han encarcelado, y es más, no suelen entender que acudan a una consulta programada, sin ellos haberlo requerido y de forma periódica.

En esta fase valoraremos las perspectivas de éxito que se tienen para la adherencia, conociendo que depende de factores como:

- La características de la enfermedad, la cual puede estar sin clínica.
- Las características psicopatológicas del paciente.

- Las pautas y tipos de medicamentos.
- La situación social, etc.

Con esta información programaremos las actividades de Educación para la Salud más adecuadas, que irán desde simples folletos descriptivos, charlas informativas, y como herramienta más eficaz en nuestro medio, haciendo uso de la formación entre iguales, están los Mediadores en Salud, equipos de reclusos específicamente preparados en estos temas.

Técnica del tratamiento directamente observado (TDO)

La definición de esta técnica es el comprobar que realmente el paciente ingiere su medicación. Un hecho tan sencillo como este, en el medio penitenciario no lo es tanto. Como es de imaginar existen unos inconvenientes de horarios, dependencias, incluso de recursos humanos para facilitarlos. Por estos motivos cada Centro Penitenciario ha elaborado sus propias estrategias para realizar esta técnica, en función de las variables antes citadas.

Existen unos principios comunes a todos los Centros:

- Realización exclusiva por profesional especializado.
- Perfecta coordinación del Equipo Sanitario.
- Adecuada información al paciente de las características de la técnica.
- Máxima confidencialidad.
- Charlas informativas del Programa al resto del personal del Centro.

Consulta programada

Una vez captado en la consulta inicial, al interno se les programa una serie de encuentros en consulta para continuar la labor. La periodicidad de estas consultas las van ha ir marcando en función de las necesidades detectadas.

La actuación de enfermería se centrará principalmente en los siguientes aspectos:

- Investigar los problemas que surgen al ingerir la medicación, dándoles solución, para que no provoque el abandono del tratamiento. Problemas gastrointestinales, hepáticos, alérgicos, etc.
- Reforzar las razones que motivan a la adherencia como continuación de la primera entrevista. El no presentar clínica manifiesta es el principal problema que te plantean, siendo su abordaje el informativo y motivacional.
- Promocionar la relación empática.
- Premiar la adherencia es una estrategia utilizada en ciertos dispensarios comunitarios de tratamiento, sus particulares características así lo aconsejan. Pero, en nuestro medio es un tema muy complicado por muchos motivos, el primero que

comercializarían con el premio, y segundo, que si fueran trasladados a otro Centro o puestos en libertad, también lo exigirían para seguir adheridos, lo cual sería contraproducente. Informar y motivar son las actividades en las que hay que centrarse, sabiendo que cada paciente necesita una estrategia específica a sus características.

Actuación ante la excarcelación

Ante la excarcelación de todo interno en tratamiento se debe de informar a los siguientes servicios:

- Dirección General de Instituciones Penitenciarias.
- Servicio de Salud Autonómico.
- Juzgado si fuera preciso, en función del momento evolutivo de su patología, como por ejemplo si fuera altamente bacilífero.

Conclusiones

La eficacia de estos programas en adherencia está más que demostrada, siendo considerados la mejor estrategia para el correcto abordaje de esta patología, y de cualquier otra de tratamientos prolongados en el tiempo.

Ante esta evidencia, los Equipos de Salud de los Centros Penitenciarios, por una parte deben exigir a la Administración los medios materiales, humanos y formativos necesarios para llevarlo a cabo. Por otra parte, deben implicarse en esta forma de trabajar, a través de consultas programadas, con una metodología específica, la cual, está instaurada en los Servicios Comunitarios, demostrando sobradamente su valía.

Esto requiere un esfuerzo en formarse, y una motivación diaria adecuada para realizarla, pero no se puede discutir, es la mejor forma posible de actuar para conseguir la adherencia al tratamiento, y con esto contribuir a controlar esta pandemia.

Bibliografía recomendada

- Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Medio Penitenciario. 2001.
- Alfaro-Lefevre R. Aplicación del proceso enfermero. Guía paso a paso. Barcelona: Springer-verlag Ibérica, 1999.
- Anton MV. Enfermería y Atención Primaria de Salud. Madrid: Díaz de Santos. 1989.

El papel de la enfermería en el control de la tuberculosis

Antonia Ferrer Bosch por el Equipo de Enfermería del Programa Tuberculosis de Barcelona y Grupo de Enfermeras del Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis de Drassanes. Servicio de Epidemiología de la Agencia de Salud Pública

Desde 1987, se realiza una vigilancia epidemiológica activa basada en que los médicos notifiquen los casos, en el control de los resultados microbiológicos y de las altas hospitalarias. En cada paciente se efectúa un seguimiento para conseguir una buena adherencia al tratamiento y se estudian sus contactos.

También se realiza una educación sanitaria sobre TBC, proporcionando información sobre los recursos disponibles (sociales y sanitarios) y facilitando los trámites para la obtención de la tarjeta sanitaria, a la vez que se favorece el Tratamiento Directamente Observado.

Se han seguido unos 13.776 pacientes residentes en Barcelona y sus contactos (más de 36.000). En el 2003 se siguieron 480 casos y más de 1600 contactos, el cumplimiento del tratamiento fue del 95%. El 30% de los casos fueron inmigrantes, y en el seguimiento de estos pacientes y de sus contactos se ha contado con agentes de Salud de diversos países. No obstante el porcentaje de contactos estudiados de los pacientes bacilíferos es menor entre los inmigrantes que entre los autóctonos (82% vs 65%; $p < 0,01$), aunque es de resaltar que se está mejorando en el estudio de contactos en inmigrantes ya que el año precedente se estudiaron solo el 56%.

La prevención y control de la tuberculosis debe basarse en equipos multidisciplinarios y multicéntricos. Los equipos de enfermería de salud pública y de centros especializados deben tener un papel fundamental, y actualmente es preciso incorporar agentes de salud que ayuden a contactar con la población inmigrante.

El seguimiento de los enfermos se basa en realizar una muestra al caso detectado. Inmediatamente se realiza una encuesta con los datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos. Una vez confirmado el diagnóstico, se fomenta el cumplimiento del tratamiento por parte del enfermo.

Paralelamente, se realiza un estudio de contactos que posibilita mediante el diagnóstico precoz, la identificación de nuevos casos y/o nuevos infectados, lo que permite aplicar, en caso necesario, un tratamiento preventivo.

Existe una especial coordinación entre los equipos de enfermería del Programa de Tuberculosis y del Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis, centro en que cada año se diagnostican muchos casos y donde se efectúa un seguimiento de los contactos de los casos diagnosticados tanto en este centro como en otros.

Por otra parte, el Equipo del Programa de Tuberculosis realiza reuniones cada lunes con el agente de salud que hace el seguimiento de algunos pacientes, en su mayoría inmigrantes, y una vez al mes, con el Dr. Maldonado de Serveis Clínics para hacer una valoración de la situación.

A su vez se conciertan entrevistas con los médicos de los hospitales y ABS responsables del caso para efectuar un seguimiento del paciente hasta el cumplimiento del tratamiento y su curación.

Para concluir se considera, en relación al estudio de contactos, que la detección de un caso tiene que comportar el estudio inmediato

de sus contactos a fin de descartar enfermos o infectados. Es importante que la enfermería de Salud Pública verifique si todos los contactos han estado estudiados o no y derivarlos al centro de referencia si conviene, ya que un retraso diagnóstico o en el estudio de contactos puede favorecer un brote epidémico. En ocasiones es necesario practicar cribajes tuberculínicos en empresas, escuelas, etc. Así mismo, la enfermería de Salud Pública debe también facilitar una mejor coordinación de los profesionales y centros implicados en el control de la tuberculosis.

Factores de contexto que afectan la salud de los enfermos extranjeros con TB. Una propuesta para la acción

Jesús E. Ospina. *Licenciado en Pedagogía Social. Agencia de Salud Pública de Barcelona.*

Es bien sabido que la calidad de la atención y la importancia que se debe proporcionar al seguimiento de los enfermos con TB, son dos aspectos esenciales y determinantes para el exitoso cumplimiento del tratamiento y para la reducción misma de los riesgos que supone la infección. Sin embargo, existen unos aspectos de contexto que influyen en los patrones de comportamiento de las personas enfermas (casos índices) o posibles contactos (casos secundarios), afectando de forma directa la adherencia y correcta gestión del tratamiento así como las acciones preventivas o de contención que desde el sistema sanitario se quieran llevar a cabo.

Empecemos planteándonos los siguientes interrogantes:

¿Qué hace el enfermo cuando ha sido dado de alta en el hospital respectivo? ¿asume las prescripciones dadas por el médico al pie de la letra? ¿regresa con facilidad a las próximas consultas? ¿continúa trabajando y se cambia de domicilio para no ser detectado?.

¿Qué hace el enfermo de TB cuando la depresión o los episodios de melancolía o soledad irrumpen en su estado de ánimo? ¿cuando se está sin trabajo, mal alimentado y se comparte con 8 ó 10 personas más un reducido espacio de 60 ó 50 metros cuadrados? ¿Qué podrá pasar por la cabeza de ese hombre o esa mujer, enfrentados a una enfermedad que sólo han oído mencionar de soslayo en programas de radio o televisión? Una enfermedad que sólo asocian a los pulmones, a una gripe fuerte o a una tos producto del frío que ha afectado los bronquios... ¿Qué pensará el enfermo o el posible infectado cuando tiene que proporcionar información sobre su vida privada, social o laboral y lo único que le acompaña es un ajado pasaporte que a lo mejor ya hace meses se encuentra caducado (si es que aún lo posee)? ¿A qué trabajos y en qué condiciones laborales se someterá esa persona infectada por el bacilo o ese probable caso secundario que difícilmente convendrá en hacerse un mantoux por si acaso? ¿Conoce la persona infectada lo que ocurre? ¿Comprende qué es la enfermedad? ¿Cómo se propaga? ¿Sabe que el tratamiento es gratuito pero al mismo tiempo largo y con importantes efectos secundarios? ¿Es racionalmente consciente de lo que significa pre-

venir, reducir los riesgos, disminuir los daños particulares y sociales?...

Podríamos emborronar muchas cuartillas intentando enumerar con exhaustividad muchos otros interrogantes alrededor de lo que representa la TB para los seres humanos, sobre todo si estas personas, además, provienen de países empobrecidos en que la acción del báculo es endémica y en los que la cultura sanitaria responde a construcciones de carácter asistencial hospitalaria y no preventiva, países en que el concepto de atención primaria ni siquiera existe y en los que la percepción de la enfermedad dista mucho de ser la europea porque sencillamente estar enfermo es no poder trabajar, es decir, no poder siquiera levantarse de la cama. En fin, un tema que sin caer en reduccionismos, sí que termina resumiéndose en gran medida en lo que acertadamente en su momento expresará el doctor José A. Caminero cuando concluía que el futuro de la TB estaba sujeto a la pobreza en el mundo "...la distribución mundial de los casos de TB es tremendamente desigual, y así, los países más pobres soportan el 95% de los casos de enfermedad y el 98% de los de muerte...". Y es que el concepto pobreza no sólo, para nuestro caso, debe aplicarse a países de tercero y cuarto mundo, hablar de pobreza significa también hablar de vida en condiciones precarias al margen de vivir en un país desarrollado, es hablar de incomunicación social (y no precisamente porque se hable en lenguas diferentes al del país receptor), es hablar de un estado de bienestar que no llega a todos de forma equitativa.

Pues bien, como hablar de TB es también hablar de todo lo anterior, deberíamos buscar la solución de igual manera en todos los aspectos asociados que en últimas están determinando patrones de comportamiento, emociones y actitudes no sólo ante el nuevo entorno de referencia, sino y más preocupante aún para nuestro caso, ante una enfermedad que requiere del máximo y efectivo control cuando tantas comunidades, procedentes de diferentes culturas y áreas geográficas cohabitan en un mismo radio urbano o rural.

Muchos casos de extranjeros con TB son controlados sin mayores problemas por los colegiados respectivos, inclusive se pueden llegar a estudiar los contactos con gran facilidad, no obstante, las dificultades que aún existen para hacer los seguimientos de forma adecuada y los inconvenientes planteados en la realización del ECC con muchos otros extranjeros, sugieren la puesta en marcha de estrategias desde un enfoque comunitario de la salud. El presente modelo supone desarrollar acciones que permitan promover cambios en la conducta, variaciones en los patrones de comportamiento que no sólo incidan en el ámbito sanitario, sino que estén encaminadas a dar soporte a la persona desde y para la comunidad de origen y la comunidad receptora. No hay que olvidar que eliminar las barreras que impiden el cambio o favorecen el mantenimiento de ciertas conductas, es un cometido que trasciende sobre el sujeto individual y se enmarca en un espacio-acción comunitario; es conveniente subrayar que los conceptos y percepciones colectivas de la comunidad, influyen de forma importante sobre los patrones de comportamiento humano a nivel individual.

El Agente Comunitario de Salud se constituye dentro de este marco de ideas, en una herramienta de efectos muy positivos para el desa-

rollo de una serie de acciones que escapan al ámbito intrasancitario de la consulta. El Agente Comunitario como herramienta está encaminado a dar apoyo al resto de personal de los equipos asistenciales para solucionar posibles dificultades de comunicación con el paciente; para complementar la tarea del personal médico y de enfermería (explicando posibles dudas, realizando consejos asistidos, explicando desde una perspectiva cultural adecuada las razones e importancia del tratamiento) o para colaborar en la estructuración del servicio de forma que se reduzcan posibles efectos negativos (adaptación de materiales, análisis de necesidades...). Por otra parte y en relación a las tareas de información sanitaria y desarrollo de habilidades, la

Tabla 1.

| Necesidades del Usuario | Acciones a Desarrollar |
|-------------------------|--|
| Administrativas | <ul style="list-style-type: none"> - Derivación a entidades u organismos pertinentes - Acompañamiento (en ocasiones) a la dependencia idónea - Asesoría en relación a determinados trámites administrativos - Padró Municipal, tarjeta sanitaria, certificados consulares |
| Laborales | <ul style="list-style-type: none"> - Derivación a Bolsas de empleo - Boca a boca con la comunidad del área geográfica de origen - Elaboración de C.V. - Primera orientación profesional |
| Psico-sociales | <ul style="list-style-type: none"> - Derivación a entidades formales de atención social (cuando la persona está regularizada). - Derivación a entidades no formales (cuando la persona no está regularizada) - Contacto con las asociaciones de origen - Consejo asistido, o derivación a entidades especializadas en campos específicos (desplazados, torturas, violencia física...) - Resolución de conflictos dentro de la comunidad de origen y con la sociedad receptora - Orientación para búsqueda de vivienda - Orientación sobre sistema educativo |
| Sanitarias | <ul style="list-style-type: none"> - Orientación sobre estructura del Sistema Sanitario en España - Resolución de conflictos - Explicación de diagnóstico, tratamientos y prescripciones médicas - Sesiones informativas de grupo en relación a la TB (sensibilización, prevención) - Acompañamiento a la dependencia correspondiente |

tarea del agente está orientada a mejorar ambos aspectos en su comunidad. Para esto se realizan acciones sobre la enfermedad y el sistema sanitario tanto a nivel individual como de grupo. Este trabajo en muchas ocasiones se realiza fuera del centro de salud y tiene como escenario asociaciones, casas particulares u otros espacios de referencia habitual para los extranjeros. Una de las grandes ventajas de la figura del agente comunitario de salud es que permite acceder a las personas en su propio espacio. Esta adaptación de la acción al grupo y no del grupo a la acción, elimina posibles dificultades y permite además contextualizar más las actuaciones. Estas acciones por supuesto, y como lo refleja el siguiente cuadro (que describe de manera sucinta sólo algunas pautas), son producto de una serie de necesidades experimentadas por el usuario y que tienen importantes consecuencias para la gestión de su propia salud.

El modelo propuesto es en síntesis un modelo de comunicación social en el que deben estar implicados todos los actores, pero en el que deben existir puentes, facilitadores, agentes sociales que contribuyan a facilitar la integración, sobre todo en un Estado como España que aún no define un modelo claro de convivencia sociocultural.

El Agente Comunitario de Salud es una parte vital en el desarrollo de la estrategia para el social-change, es una pieza necesaria en el modelo de comunicación como estrategia de campo comportamental y social en que las personas destinatarias no se constituyen en objetos de cambio sino en sujetos para el cambio social, y para ello que mejor que expresarlo en palabras de Gray-Felder y Deane.

La comunicación para el cambio social se define, por otra parte, como un proceso de diálogo tanto público como privado a través del cual las personas definen quienes son, qué quieren y cómo pueden obtenerlos.

El cambio social se define como el cambio en la vida de las personas a partir de la definición que ellas mismas hacen de dicho cambio.

Este trabajo busca especialmente mejorar las vidas de los marginados a nivel político o económico, y se estructura a partir de principios de tolerancia, autodeterminación, equidad, justicia social y participación activa de todos.

Bibliografía recomendada

- Caminero JA. Futuro de la tuberculosis en España y en el mundo. *Enfermedades Emergentes*. 2003;5(4):206-251.
- Gray-Felder D, Deane J. Communication for Social Change: A position Paper and Conference Report. p.8 Rockefeller Foundation 1999.
- Werner D, Bower B. Aprendiendo a promover la salud. Fundación Hesperian. 1984
- Singhall A, Rogers E. (1999). Entertainment Education. A Communication Strategy for Social Change. LEA Publishers.
- Ospina Valencia JE. Hacia un Modelo que pueda gestionar la Diversidad. *Revista Clínica Electrónica en Atención Primaria*. 03.2003.

Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tuberculosa latente como estrategia para el control de la tuberculosis en inmigrantes

Rogelio López-Vélez. *Medicina Tropical y Parasitología Clínica. Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.*

Premisas

La situación actual de la TB refleja las diferencias socio-económicas entre los países desarrollados en comparación con los más pobres, con prevalencias de infección tuberculosa del 36-44% y con tasas de incidencia de enfermedad tuberculosa cercanas a 250 y 300 casos/100.000 habitantes en el sudeste de Asia y África respectivamente, mientras que en es inferior a 25/100.00 habitantes en el conjunto de la Unión Europea.

La TB es más frecuente en la población inmigrante que en la población autóctona de los países industrializados donde emigran y contribuyen de forma significativa al aumento del número de casos¹. En los países de Europa occidental, los casos de tuberculosis en inmigrantes representan el 30% de los casos totales notificados, variando desde más del 60% en países como Suecia, Dinamarca y Holanda a menos del 15% en países como Finlandia, Grecia, Portugal y España². La epidemiología de la tuberculosis en España se había visto hasta ahora poco afectada por el fenómeno migratorio³, pero la afluencia reciente de inmigrantes (residen unos 2.7000.000 personas de otros países, lo que supone un 6% de la población) ha cambiado la realidad de la tuberculosis, especialmente en las grandes ciudades, donde llega a suponer el 34% de todos los nuevos casos diagnosticados^{4,5}.

El control de la tuberculosis en este colectivo plantea todo un reto a la Salud Pública que tiene que hacer frente a este problema creciente. Por supuesto, las prioridades han de centrarse en la detección y tratamiento precoz de los enfermos bacilíferos y en el estudio de contactos, pero sin olvidar el tratamiento de la infección latente que reportaría unos beneficios a largo plazo que se tienen poco en cuenta en el presente. En España no existe ninguna guía nacional para cribar personas procedentes de países con alta endemia tuberculosa ni se aplica tampoco ninguna medida a la entrada.

La estrategia de cribado de la infección tuberculosa latente se basa en la realización de la prueba de la tuberculina (PPD) y en la radiografía de tórax (Rx) a aquellos con reacción positiva (la interpretación de la tuberculina como positiva varía según diferentes supuestos). El tratamiento consiste en la administración de isoniacida al menos durante 6 meses, reservando las pautas cortas para situaciones excepcionales, ya que se asocian a una mayor toxicidad y no mejoran el cumplimiento⁶.

El beneficio de esta estrategia ha sido claramente demostrado en los contactos conversores recientes, en los niños infectados <5 años, en los pacientes con TB residual inactiva no tratada y en los pacientes VIH+/sida. En el resto de la población hay un amplio

debate sobre su indicación, habiéndose abandonado esta estrategia en la población general y habiéndose extendido a la población inmigrante, sin evidencia concluyente.

La tasa de PPD ≥ 10 mm en adultos inmigrantes es del 43-45% (con cifras que llegan hasta el 73% en africanos subsaharianos y marroquíes). Al menos, el 2-3% de los infectados desarrollarán una enfermedad tuberculosa en el futuro y lo harán en los primeros años tras la llegada. No obstante, a pesar de esto no se recomienda de rutina el cribado/tratamiento de la infección tuberculosa latente (TILT) por considerarse una medida poco eficiente: considerando que el 45% son PPD+, que riesgo de desarrollar una enfermedad tuberculosa es del 2,5%, que la eficacia del tratamiento es del 80% y que sólo un 40% lo terminarán, se precisaría cribar a 277 y poner en TILT a 125 para evitar un solo caso de enfermedad tuberculosa.

Los estudios realizados en los años 50 y basados en seguimientos de pacientes durante sólo 10 años, y antes de que se instituyera la rutina del TILT, concluyeron que el riesgo a lo largo de la vida de desarrollo de la enfermedad tras la infección era del 10% (la mitad durante los primeros años y con una disminución del 10% anual). Es evidente que este riesgo calculado claramente sobreestima el de unos e infraestima el de otros, ya que varía muy considerablemente de acuerdo a la edad, el diámetro de la induración de la tuberculina y la existencia o no de condiciones médicas de base. Desde entonces se han producido muchos cambios sociales, los patrones epidemiológicos no son los mismos y la pirámide poblacional ha variado (el riesgo de enfermedad, el período de incubación y el intervalo serial son factores dependientes de la edad); además, hoy día disponemos de mejores herramientas de epidemiología molecular. Todo esto nos obliga a que hoy día nos volvamos a preguntar acerca de la probabilidad de que un infectado desarrolle enfermedad tuberculosa a lo largo de la vida, del intervalo entre la infección y la enfermedad y de la precocidad de contagio y que reconsideremos TILT como una estrategia de control de la tuberculosis en el colectivo de inmigrantes.

Razones para el diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente en los inmigrantes

Reactivaciones vs reinfecciones

La creencia clásica era que la gran mayoría de todos los casos de TB en países industrializados se debía a reactivaciones de primoinfecciones adquiridas en el pasado, pero cada vez hay más evidencia del papel que juegan las reinfecciones exógenas. Estudios actuales de genotipado indican que hasta el 20-50% de todos los casos en áreas urbanas de países industrializados se deben a infecciones recientes (el riesgo de transmisión en contactos casuales es mucho mayor que el creído) y que las reinfecciones causan segundos episodios de tuberculosis⁷.

Si se compararan muchas cepas de tuberculosis aisladas en distintos años y en diversas áreas geográficas se revelaría una mayor similitud genética entre ellas: en un estudio llevado a cabo en una zona de baja endemia (Lombardia, Italia, 17,5/100.000 habitan-

tes) durante 1995-1999 y sobre 2.454 casos de 2.127 enfermos de TB confirmados por cultivo, reveló que un grupo de 32 pacientes (lo que supuso el 1,5% del total de pacientes) sufrió un segundo episodio tras la curación documentada de uno previo, resultando ser 4 veces más frecuente en los inmigrantes en comparación con los nativos⁸. Además, los inmigrantes podrían contribuir a la diseminación de cepas resistentes^{9,10}.

Riesgo de enfermedad tras la infección

Se considera que el riesgo final es el producto de varios riesgos¹¹ y muchos inmigrantes tienen un riesgo incrementado de todos ellos: de exposición (contactos recientes); de infección (en sus países de origen altamente endémicos, vagabundos, excluidos sociales, albergues, casa de acogida, asilos, orfanatos)...y además cuando visitan a familiares y amigos en sus países^{12,13} y de enfermedad (niños, convivientes con caso activo, malnutridos, VIH+).

Los inmigrantes vienen de países de alta endemia (algunos, además con alta prevalencia de VIH), son jóvenes, tienen una elevada tasa de fecundidad (las mujeres se quedan embarazadas) y conviven con muchos niños; muchos han sufrido un periplo migratorio complejo y prolongado que les ha podido exponer a la TB (como el hacinamiento durante los viajes y la estancia en centros de acogida saturados); una vez en el país de destino sufren de malas condiciones de vida que les empuja a comedores sociales, albergues y otros lugares de riesgo y se re-exponen periódicamente al visitar a sus familiares y amigos en sus países de origen.

Una revisión reciente y exhaustiva de los estudios prospectivos americanos desde 1949 hasta 2003 ha demostrado que el riesgo de los inmigrantes PPD+ es similar a los conversores recientes, estimándose en un 10-20% (3-4 veces mayor del hasta ahora considerado)¹⁴.

Nuevas estrategias

La instauración de programas específicos y adecuados a los distintos colectivos de inmigrantes puede resultar en una mejora sustancial en la adherencia a los tratamientos (llegando a más del 70%), como los equipos móviles a domicilio o la participación de agentes de salud¹⁵.

Gasto

El cribado en Atención Primaria resulta eficaz y económico¹⁶, mientras que el tratamiento generalmente requiere la participación hospitalaria. Estudios de coste llevados a cabo en el Reino Unido han estimado que para los años 1995-2000 el tratamiento de un caso de enfermedad tuberculosa sensible es de 7.250-8.700 • (5.000-6.000 £)¹⁷ y de 9.720-10.530 • (12-13.000 \$) en EEUU¹⁸, siendo diez veces mayor en los casos de multirresistencia.

Sufrimiento de los pacientes y familiares

Ni medido ni valorado, pero evidente y con repercusiones sobre la actividad laboral (riesgo de pérdida de trabajos en situación de precariedad laboral)

Conclusiones

Los inmigrantes representan un grupo con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa tras la infección que el estimado y la aplicación de estrategias adecuadas aumentaría el cumplimiento de TILT. Con estas premisas hay que recalcular la eficacia: considerando que el 45% son PPD+, que riesgo de desarrollar una enfermedad tuberculosa es del 15% (y no del 2,5%), que la eficacia del tratamiento es del 80% y que un 70% lo terminarán (en vez del 40%), se precisaría cribar a 26 (en vez de 277) y poner en TILT a 12 (en vez de 125) para evitar un solo caso de enfermedad tuberculosa, es decir, se multiplicaría por 10 veces la eficacia del cribado. Si a estas razones añadimos las económicas y las personales del propio inmigrante concluimos, al igual que otros¹⁹, que el cribado y el tratamiento de la ITL en los nuevos inmigrantes merece la pena: en vez de tratar a los futuros enfermos, a la larga se ahorraría dinero y se mejoraría la Salud Pública.

Proponemos: -Una estrategia integral diseñada por Salud Pública, que considere el acceso al Sistema de Salud de manera confidencial y gratuita. -El examen de salud y cribado en Atención Primaria, donde se investigará los factores de riesgo de exposición, se buscará la enfermedad tuberculosa y se instruirá a los pacientes para que sepan reconocer los signos y síntomas de la enfermedad, con el objetivo de que acudan al médico y acorten el retraso diagnóstico. -Realizar una prueba de tuberculina a todo inmigrante procedente de zona de alta endemia, especialmente a los inmigrados recientes, a los contactos con caso activo, a aquellos con enfermedad de riesgo aumentado, al regreso de un viaje a sus países en aquellos con una prueba de tuberculina negativa y sobre todo a los niños hijos de inmigrantes nacidos en España y a todo niño adoptado. -En los PPD+ se descartará enfermedad activa, se hará una RX de tórax, se considerará la serología del VIH en los africanos subsaharianos o en aquellos con factores de riesgo de VIH y se solicitarán pruebas de función hepática en aquellos con riesgo de hepatopatía. -Administrar TITL con isoniacida durante 6 meses (ó 180 dosis en un período de 9 meses) - 9 meses (ó 270 dosis en 12 meses) y excepcionalmente con pautas cortas. -Enseñar a reconocer los signos y síntomas de toxicidad a los que realicen TILT, monitorizando la función hepática en sólo aquellos con riesgo de toxicidad. -Reforzar el cumplimiento mediante la participación de agentes de salud y en otras estrategias adecuadas. -Creación de un sistema de información para compartir datos y cepas.

Bibliografía

1. Tuberculosis among foreign-born persons entering the United States. Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39 (RR-18):1-21
2. EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. *Report on tuberculosis cases notified in 2000*. March 2003.
3. Díez M, Huerta C, Moreno T, Galoto T, Guerra D, Pozo H, et al. Tuberculosis in Spain: epidemiological pattern and clinical practice. *Int Tuberc Lung Dis* 2002;4:295-300.

4. Programa regional de prevención y control de la tuberculosis en la Comunidad de Madrid 2000-2003. Documentos Técnicos de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, nº 64.
5. Vallés X, Sánchez F, Pañella H, García de Olalla P, Jansá JM, Caylá JA. Tuberculosis importada: una enfermedad emergente en países industrializados. *Med Clin (Barc)* 2002;118:376-8
6. CDC. Recommendations for the prevention and control of tuberculosis among foreign born persons. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47(RR6): 1-29
7. Barnes PF, Cave MD. Molecular epidemiology of tuberculosis. *N Engl J Med* 2003;349:1149-56
8. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Degli Esposti A, Marchetti G, Molteni C, Ferrario G, Codecasa L, Penati V, Matteelli A, Franzetti F. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001;39:2213-8.
9. Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodríguez JC, Garcia I, Cabrera P, Lafoz C, Samper S, Takiff H, Afonso O, Pavon JM, Torres MJ, van Soolingen D, Enarson DA, Martin C. 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;164:1165-70.
10. Lari N, Rindi L, Bonanni D, Tortoli E, Garzelli C. Beijing/W Mycobacterium tuberculosis in Italy. *Emerg Infect Dis* 2004;10:958-9.
11. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860-6.
12. McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis -the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest* 1984;78:248-53
13. Ormerod LP. Directly observed therapy (DOT) for tuberculosis: why, when, how and if? *Thorax* 1999;54:S42-5
14. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:2060-7.
15. I Clavería, et al. IV Congreso de la SEMTSI. Valencia, 2004.
16. Bothamley GH, Rowan JP, Griffiths CJ, Beeks M, McDonald M, Beasley E, van den Bosch C, Feder G. Screening for tuberculosis: the port of arrival scheme compared with screening in general practice and the homeless. *Thorax* 2002;57:45-9.
17. White VL, Moore-Gillon J. Resource implications of patients with multidrug resistant tuberculosis. *Thorax* 2000;55:962-3
18. Moore RD, Chaulk CP, Griffiths R, Cavalcante S, Chaisson RE. Cost-effectiveness of directly observed versus self-administered therapy for tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1013-9.
19. Khan K, Muennig P, Behta M, Zivin JG. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med*. 2002;347:1850-9.

Tratamiento de la infección tuberculosa en inmigrantes. Posición en contra

José A. Caminero Luna. Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrín". Las Palmas de G.C. España.

Los fenómenos migratorios humanos han tenido siempre un papel histórico trascendental en la diseminación de la tuberculosis (TB) de unas culturas a otras¹. Así, mientras en el siglo XVIII y XIX la emigración de los pobladores de la Europa Occidental condicionó el inicio de la epidemia de TB que aun hoy azota al Sur de Asia y las Américas, en la actualidad son los Europeos los que están sufriendo el impacto de la TB que le están trayendo los pobladores de estos lugares². Y es que en los últimos 20 años los movimientos migratorios humanos han alcanzado un incremento sin precedentes³. Además, la mayoría de los emigrantes suelen viajar de países donde la incidencia de TB es mayor de 40 / 100.000 (elevada incidencia) a otros donde la incidencia es menor de 25 (baja incidencia)⁴. Esto ha provocado que la tendencia decreciente de TB que los países ricos llevaban experimentando desde hace décadas, se haya parado, o incluso haya revertido su evolución. Y ha generado tal grado de preocupación que, desde hace más de 20 años, se han ideado múltiples estrategias³ para intentar controlar el impacto de la inmigración en el problema de la TB.

Sin embargo, una revisión crítica del impacto que han podido tener todas estas estrategias en el control de la TB evidencia que la gran mayoría de ellas han tenido un impacto muy limitado y sin una probada costo-eficacia³. O sea, que se ha invertido demasiado para el escaso o nulo impacto objetivado. Pero a pesar de la evidencia, se sigue insistiendo en programas masivos de screening entre los inmigrantes para la detección de casos nuevos de enfermedad o de infectados, con el fin de poder administrarles un tratamiento curativo o preventivo. En este contexto es necesario recordar que los programas de screening masivos sólo se justifican si la enfermedad es relativamente común en la comunidad y además se puede tratar. Y aunque la TB es potencialmente curable y es más frecuente en los inmigrantes, nunca en ellos llega a cifras del 1%, escasa frecuencia que ya claramente comprometerá la relación costo-eficacia de cualquier intervención³⁻⁵. En el caso de la Infección Tuberculosa (IT), esta puede estar presente hasta incluso en el 50% de los inmigrantes, dependiendo de la edad y el país de origen. Además, el screening ideal debería ser barato, fácil de realizar, que no produzca malestar al enfermo y con alta sensibilidad y especificidad³⁻⁶.

Por lo tanto, los programas de screening masivo en el caso concreto que se está analizando, pueden ir orientados a detectar la enfermedad tuberculosa, o sólo la IT. En el primero de los casos es obvio que los enfermos detectados se beneficiarán de un tratamiento curativo, que además cortará la cadena de transmisión. Sin embargo, los posibles métodos de screening masivo para la detección de enfermedad tienen todos una serie de limitaciones importantes. La primera es que, tal como se ha expuesto, incluso en el peor de los supuestos, menos del 1% padecerá la enfermedad, lo que motivará que el screening siempre resulte muy caro. Pero además es que para este screening sólo puede utilizarse o la radiografía, técnica con una sensibilidad aceptable, pero poco específica, o la baciloscopia (poco sensible) y el cultivo. Por ello, una revisión crítica³ de los trabajos que han realizado estos screening masivos, para la detección de casos de TB, evidencia como los que han utilizado radiografía de tórax apenas si han tenido impacto y en absoluto han mostrado ser costo-eficaces. El uso de pruebas alternativas como el culti-

vo de esputo tan sólo ha conseguido mejorar muy escasamente la costo-eficacia³. Dasgupta *et al*³ han realizado un estudio excelente sobre lo que costaría detectar un caso de TB activa en inmigrantes en Canadá, asumiendo el estudio de una cohorte hipotética de 1.000 inmigrantes con un 1% de tasa de incidencia de TB. La mejor rentabilidad la obtenían con el cultivo del esputo (6.757 Dólares canadienses -4.309 •- invertidos por cada caso detectado), seguida por los métodos serológicos (7.122 Dólares -4571 •-), la radiografía de tórax (9.898 Dólares -6.311 •-), la PCR del esputo (10.990 Dólares -7.008 •-) y la PT (12.407 Dólares -7.911 •-). Este elevado costo para todas las pruebas analizadas no justificaría la intervención, en términos de costo-eficacia³, de detección masiva de TB en inmigrantes.

La situación es aún más compleja en el caso de querer detectar IT en personas sanas. Porque aquí, además, se suma la dudosa eficacia de la intervención a realizar, el tratamiento de la infección tuberculosa (TIT). Además, la única prueba posible a utilizar para detectar esta IT es la prueba de la tuberculina (PT), una técnica con muchas limitaciones, tanto en su administración y lectura, como por el importante número de condiciones que pueden dar falsos negativos o falsos positivos⁷. Hay que recordar que incluso un 10-20% de los pacientes con TB activa tienen una PT negativa y que a la cabeza de los falsos positivos se encuentra la vacunación con BCG, masivamente utilizada en todos los países que están generando la emigración. Pero, aún obviando estas tremendas limitaciones y asumiendo que todas las PT interpretadas como positivas corresponden a personas con IT (difícil de asumir), esto sólo supondría que se trata de una persona infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, de entre los infectados sanos, sólo los que se han infectado en los 2 años previos (convertidores recientes) son los que se pueden beneficiar de una TIT⁸⁻¹⁰. Por lo tanto, sólo aquellos inmigrantes, que en el screening masivo realizado a su entrada en el país, aporten una PT positiva y que se hayan infectado en los últimos 2 años, serían los únicos beneficiarios de una intervención con TIT sobre ellos. Sin embargo, lo lógico es asumir que esta situación es poco frecuente al tratarse de ciudadanos procedentes de países con alta endemia, con elevados riesgos de haberse infectado en su primera infancia. Y no hay que olvidar que, en última instancia, la eficacia de la intervención con TIT va a depender de la adherencia a este largo tratamiento en este segmento poblacional marginado de la sociedad.

Un reciente estudio realizado en Estados Unidos (Menzies) sobre una hipotética cohorte de inmigrantes que entrarían en el país, demostró que el screening masivo con PT y TIT podía resultar costo-eficaz, pero este trabajo no tuvo en cuenta ni los costos administrativos, ni los costos derivados de implementar este programa de screening, y asumió que todos los inmigrantes bajo TIT se tomaron el tratamiento. Y es bien conocido que sólo un 11-30% de las personas con una PT positiva completan un TIT⁵⁻¹¹. Por el contrario, en un buen trabajo realizado en Canadá³, interviniendo con radiografía de tórax y sólo PT a los que tenían alteraciones en esta, evidenció que el costo por TB activa prevenida era de 39.409 Dólares, incluyendo aquí todos los costos derivados de la intervención.

De todas las intervenciones realizadas sobre los inmigrantes para la detección de IT y administración de TIT, el estudio de los contactos de los casos de TB, especialmente aquellos pertenecientes a determinados grupos étnicos, es el que ha demostrado tener la mejor relación de costo-eficacia, además de ser el menos agresivo para esta población³⁻¹².

Por lo tanto, a pesar de la preocupación que genera el impacto de la inmigración en el problema de la TB de los países desarrollados y de que se han intentado múltiples intervenciones, el problema es tan complejo que ninguna de estas intervenciones ha demostrado una aceptable relación costo-eficacia. Por lo tanto, aunque suene a utopía, el mejor camino seguirá siendo el intentar integrar lo mejor posible a esta población y no someterla a condiciones de marginalidad, que son las ideales para el desarrollo y diseminación de la TB. Y no engañarse sobre el impacto que esta TB de los inmigrantes puede estar teniendo en la población autóctona, pues estudios recientes de biología molecular han demostrado una escasa transmisión de TB de estos inmigrantes a la población general³⁻¹³⁻¹⁴. E, incluso un estudio de Estados Unidos, ha demostrado que la transmisión es más frecuente de la población autóctona a los inmigrantes que al revés¹⁵. Por lo tanto, si a los países ricos les preocupa el incremento que están teniendo en sus tasas de TB ligada a la inmigración, esta preocupación debe ser más por la población inmigrante que por la autóctona, hecho que se confunde con demasiada frecuencia.

Bibliografía

- Daniel TM. The origins and pre-colonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:395-400.
- Davies PD. Tuberculosis and migration. The Mitchell Lecture 1994. *JR Coll Physicians Lond* 1995;29(2):113-8.
- Dasgupta K, Menzies D. Cost effectiveness of tuberculosis control strategies among immigrants and refugees. *Eur Resp J* 2004 (in press).
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. *Thorax* 2000;55:887-901.
- Blum RN, Polish LB, Tapy JM, Catlin BJ, Cohn DL. Results of screening for tuberculosis in foreign-born persons applying for adjustment of immigration status. *Chest* 1993;103:1670-4.
- Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical Epidemiology*. Toronto: Little, Brown, 1985.
- American Thoracic Society. Tuberculin skin test. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
- Camirero JA. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis. *Med Clin* 2001;116:223-9.
- Ferbee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:490-521.
- Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel Isoniazid Studies. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:827-30.
- Adhikari N, Menzies R. Community-based tuberculin screening in Montreal: A cost-outcome description. *Am J Public Health* 1995; 85(6):786-90.
- Underwood BR, White VL, Baker T, Law M, Moore-Gillon JC. Contact tracing and population screening for tuberculosis--who should be assessed? *J Public Health Med* 2003;25(1):59-61.
- Dahle UR, Sandven P, Heldal E, Caugant DA. Continued low rates of transmission of Mycobacterium tuberculosis in Norway. *J Clin Microbiol* 2003;41(7):2968-73.
- Chin DP, DeRiemer K, Small PM, Ponce de Leon A, Steinhart R, Schecter GF et al. Differences in Contributing Factors to Tuberculosis Incidence in U.S.-born and Foreign-born Persons. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1797-803.
- Jasmer RM, Ponce dL, Hopewell PC, Alarcon RG, Moss AR, Paz EA, et al. Tuberculosis in Mexican-born persons in San Francisco: reactivation, acquired infection and transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1(6):536-41.

30 de noviembre, tarde

Mesa 6

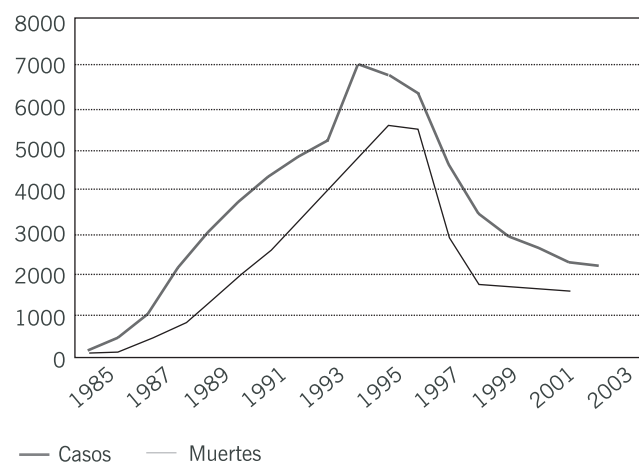
Moderadores: **Dr. Rafael Blanquer**
Dr. José M^a García

Situación de la epidemia VIH/SIDA en España

Isabel Noguera. *Plan Nacional de Sida*

La epidemia de VIH y sida en España ha seguido un curso muy favorable en la segunda mitad de los 90, con descensos importantes en las nuevas infecciones y caídas pronunciadas en la incidencia de sida y de fallecimientos. Sin embargo, siguen produciendo nuevas infecciones, el número de personas vivas infectadas y potencialmente transmisoras del virus es elevado y en los últimos años se han registrado cambios en las principales vías de transmisión y en el perfil de las personas afectadas. En conjunto, estos acontecimientos sitúan al control de la epidemia ante nuevos retos.

Figura 1. Evolución de la incidencia de sida y de la mortalidad en España. Casos de sida corregidos por retraso en la notificación. Actualización a 30 de junio de 2004



Fuente: Registro Nacional de casos de Sida (CNE) / INE

La introducción de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad a finales de 1996 tuvo un impacto muy importante en la incidencia de sida y la mortalidad. Tan sólo entre 1996 y 1997 los nuevos diagnósticos de sida disminuyeron un 27% y la mortalidad un 47%. Tras estos importantes descensos y otros progresivamente menores más adelante, la evolución comienza a mostrar signos de estabilización, que afectan principalmente al número de personas que desarrollan sida y al de fallecimientos por causas relacionadas con el VIH (Figura 1).

El número de personas que viven con el VIH en España se sitúa entre 110 y 150.000, alrededor de 3 por 1000 habitantes. En grupos de población con conductas de riesgo las proporciones de infectados son mucho mayores. Así, en un estudio anónimo en pacientes que consultaron por sospecha de infecciones de transmisión sexual en distintas comunidades autónomas en 2000-2002, la seroprevalencia encontrada en usuarios de drogas inyectadas (UDI) fue del 34%, en hombres con prácticas homosexuales del 11%, en personas que son pareja heterosexual de un VIH positivo del 10%, y en mujeres que ejercen la prostitución del 0,6%. Otra población monitorizada de forma específica son las madres de recién nacidos de diferentes comunidades autónomas. Las prevalencias de VIH encontradas en 2003 oscilaron entre 1 y 2.3 por mil, con un patrón desigual entre comunidades autónomas¹.

A pesar de la evolución favorable, España continúa registrando una de las mayores incidencias de nuevos diagnósticos de VIH, produciéndose nuevas infecciones que afectan a personas con características diferentes de las que ya llevan años viviendo con la infección. En un principio, la epidemia se concentró en poblaciones con prácticas de riesgo relativamente identificables, fundamentalmente usuarios de drogas intravenosas y su entorno. Sin embargo, el fuerte impacto del VIH entre ellos y el importante descenso en la prevalencia de usuarios activos de drogas inyectadas, ha hecho que la epidemia de VIH concentre su mayor potencial de expansión en la vía sexual, en sectores más amplios de la población y clínicamente menos diferenciados. Este nuevo panorama de transmisión, unido al hecho de que la infección por VIH requiere un diagnóstico de laboratorio, configura un nuevo perfil de las personas infectadas en

España : Aquellas que aún no fueron diagnosticadas de VIH, las que viven con el VIH en cualquiera de sus estadios y las que actualmente se están infectando o diagnosticando de VIH. La dimensión y el perfil de estos grupos constituyen un punto de partida para el establecimiento de nuevas estrategias destinadas al control de la epidemia.

Perfil de las personas infectadas por VIH en España²

En conjunto, las personas que viven con el VIH se componen de una elevada proporción de UDI o ex-UDI (50-60%), seguido de hombres con prácticas homosexuales de riesgo (15-25%) y personas con riesgo heterosexual (20-30%). Dos tercios son hombres y menos del 1% menores de 13 años. En conjunto, entre el 20 y el 25% de estas personas ya habrían desarrollado sida. Se estima que en torno al 75% de las personas infectadas por VIH ya fueron diagnosticadas y la mayoría de ellas permanecen en contacto con el Sistema Nacional de Salud para el seguimiento y tratamiento de su infección VIH y condiciones asociadas.

Por el contrario, un 25% de las personas vivas e infectadas por VIH desconocen su estatus y muchas no llegan a saberlo hasta alcanzar estadios avanzados de inmunodeficiencia o hasta ser diagnosticadas de sida. Es difícil identificar el perfil y la evolución de estas personas más que a través de intervenciones que aumenten la frecuentación del test del VIH y la notificación de nuevos diagnósticos, sin embargo, entre los casos de sida recientemente diagnosticados, una proporción que en 2003 asciende al 38% recibieron simultáneamente el diagnóstico de VIH y el de sida. Esta proporción supera el 50% entre aquellos que contrajeron el VIH por relaciones sexuales no protegidas. Este grupo no pudo beneficiarse a tiempo de los efectos del tratamiento antirretroviral en términos de calidad de vida, de retraso en la aparición de sida y probablemente de reducción de las tasas de mortalidad.

Las personas infectadas en contacto con el sistema sanitario, se caracterizan por un envejecimiento progresivo, una frecuencia creciente de originarios de otros países y de la proporción de personas infectadas por vía sexual. La mayor parte se infectaron por VIH hace muchos años. Su situación clínica mejoró mucho coincidiendo con la extensión de los tratamientos antirretrovirales, un indicador indirecto de ello es la alta frecuentación hospitalaria de pacientes ambulatorios, frente a la hospitalización de años precedentes. En los últimos años las pautas de inicio del tratamiento antirretroviral se han hecho más conservadoras y en 2003 un 72% de las personas infectadas en contacto con el SNS estaría recibiendo tratamiento. Sin embargo, en los últimos años todo apunta hacia una estabilización de las condiciones clínicas. Otro hecho destacable entre los adultos en contacto con el SNS es la amplia proporción de personas infectadas con prácticas sexuales de riesgo.

Incidencia de sida: En 2003 se diagnosticaron en España 2.190 casos de sida, que en comparación con los 2.311 estimados en 2002, suponen un 5,2% de descenso. Por sexos, se observó un descenso del 4,2% en hombres y del 9% en mujeres. Se identificó

un ligero aumento en el número de casos entre hombres homo/bisexuales (8,2%).

En torno a la mitad de las personas que han desarrollado sida en 2003 contrajeron la infección por compartir material de inyección para la administración parenteral de drogas (49%), lo que afectó al 50,5% de los hombres y al 43% de las mujeres. Los casos que contraídos por relaciones heterosexuales no protegidas ascendieron al 27,9%, con especial relevancia en las mujeres, donde representan el 50,2%. La tercera vía de transmisión más frecuente fue el sexo no protegido entre hombres, que supone el 15,1% de todos los casos y el 18,9% de los que afectan a hombres. Las personas originarias de otros países supusieron un 12,9 % de los casos notificados en 2003, con una tendencia ascendente en los últimos años. La mayor parte de ellos (80%) procedentes de África y Latinoamérica.

La tuberculosis sigue siendo la enfermedad diagnóstica de sida más frecuente. En conjunto, la incidencia de sida en España es aún muy elevada, lo que nos sitúa entre los países europeos más afectados³.

Perfil y tendencias de los nuevos diagnósticos de infección VIH

La cobertura de los sistemas de notificación de casos de infección por VIH es aún escasa en España, a pesar de constituir la principal fuente de información con base poblacional para estimar la progresión de la epidemia en el conjunto del Estado. Las fuentes de información actualmente disponibles señalan desde principios de los 90 un progresivo retroceso en las nuevas infecciones por VIH, lo que refleja el impacto positivo de las intervenciones de prevención entre otros factores. La incidencia de nuevos diagnósticos de VIH ha disminuido más de un 70% en los últimos 10 años. A pesar de ello, la tasa media de nuevos diagnósticos de VIH anuales se estima entre 75 y 95 casos por millón de habitantes en 2003, cifra todavía alta en relación a otros países de Europa occidental.

El descenso ha sido mucho más acusado en las infecciones transmitidas por uso compartido de material de para la inyección de drogas, que en las debidas a transmisión sexual, de forma que en 2001 más de dos tercios de los nuevos diagnósticos de VIH se debieron a transmisión sexual.

Al igual que se ha descrito en otros países de Europa occidental, en España está adquiriendo importancia creciente el diagnóstico de VIH en personas originarias de otros países. En 2001 estos diagnósticos supusieron más del 20% de todos los nuevos diagnósticos de infección y en adelante es previsible que esta proporción aumente. Así por ejemplo, en la corona metropolitana de Madrid se estimaba en ese mismo año que más de un tercio de los nuevos diagnósticos de infección recayeron en personas originarias de otros países.

Conclusión

- El riesgo de infección por VIH en la población persiste a través de los mecanismos de transmisión conocidos, por lo que es

necesario seguir promoviendo conductas saludables para evitar nuevos repuntes en la epidemia.

- Una proporción importante de la población infectada por VIH y en contacto con el SNS mantiene prácticas sexuales de riesgo, lo que unido a su condición de reservorio del virus, la convierte en una de las poblaciones prioritarias para la prevención.
- La existencia de una proporción considerable de personas infectadas por el VIH no diagnosticadas tiene varias implicaciones sobre el curso de la epidemia. Pueden tener un papel relevante en la transmisión actual del VIH, y además no se benefician de los tratamientos antirretrovirales. Por tanto, es necesario potenciar el diagnóstico precoz del VIH en todas las personas con prácticas de riesgo, y en particular en toda mujer embarazada.
- La proporción creciente de diagnósticos de VIH en personas originarias de otros países hace necesario intensificar las acciones preventivas culturalmente adaptadas y las medidas para facilitar el acceso al diagnóstico precoz y al tratamiento.
- Es preciso extender los sistemas de notificación de nuevos diagnósticos con la finalidad de guiar las intervenciones para el control de la epidemia.

Bibliografía

1. Grupo para el estudio anónimo y no relacionado de la seroprevalencia en centros de ETS. <http://cne.isciii.es/sida/vih.htm>
2. VIH y Sida en España. *Situación Epidemiológica* 2001. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.
3. HIV/AIDS Surveillance in Europe. Mid-Year report 2003. *European Centre for The Epidemiological Monitoring of AIDS*, 2004. http://www.eurohiv.org/reports/report_69/pdf/rapport_eurohiv_69.pdf

Estrategias de consenso en problemas de salud pública

Jaume Estany. *Corporació Sanitaria de Barcelona*

¿Qué entendemos por salud pública?

- Sanidad pública *versus* comunidad de proveedores de la red pública, independientemente de la titularidad.
- La salud pública como elemento mediático, problemático, el "incidente" como expresión de su importancia.
- El día a día no es espectacular pero es la garantía de la seguridad al sistema.
- "Angustias distintas" según el responsable: lo que es normal para el hospital, es incidente para la agencia de salud pública sujeto a intermediación; para un gestor es un tema de preocupación y político si sale en la prensa.

Diversidad de tradiciones y culturas entorno al concepto de salud pública en cada organización y nivel asistencial atención primaria

- Tradición histórica de los sanitarios locales (APD).
- Diversidad de fórmulas de implantación en el nuevo modelo de atención primaria.
- La declaración de enfermedades de declaración obligatoria: entre el hecho asistencial y las mecánicas del sistema burocrático de declaración (papel y circuitos).

Hospitales

- Desarrollo desigual de los servicios de Medicina Preventiva.
- Puede mejorarse su relación con el entorno territorial.
- Compromiso de la dirección vinculada a problemáticas con impacto mediático.

Sociosanitario

- Escaso desarrollo de políticas.

Corporaciones legales

- Tradición de responsabilidad compartida con escasos recursos.
- Estrategias de colaboración con niveles autonómicos.

Agencias de salud pública

- Nuevas fórmulas de organización para el abordaje de los problemas.
- Problemática con su relación con la red de servicios asistenciales.

Concepto de "autoridad/inspección" versus responsabilidad de los trabajadores

- Una misma realidad con distintas responsabilidades.
- Quien es responsable? "la salud pública es mía" o "el problema es de todos".
- Nos ayudamos sin esconder lo esencial?

Concepto de red virtual de salud pública

- Hacia una organización en redes.
- Nucleo duro y trama difusa.
- Todas las personas son importante, hacia un liderazgo compartido.
- Los órganos de gobierno, de dirección y los profesionales.
- Los objetivos deben ser consensuados en los órganos de gobierno.
- Los profesionales actúan por delegación de la dirección, pero con autonomía.

Principales líneas de coordinación y cooperación en salud pública

- Enfermedades de declaración obligatoria.
- Prevención de infecciones nosocomiales.
- Sistema de alerta.
- Adicciones.

La corporación sanitaria de Barcelona como experiencia de "club" de entidades

- Descripción de la Corporación Sanitaria de Barcelona.
- Órganos de gobierno versus líneas profesionales.
- No hablamos de dinero.
- Planteamiento de problemas reales y soluciones operativas.
- Protagonismo de los profesionales.
- Transparencia como objetivo y como método.
- El Observatori de Tendències de Serveis Sanitaris (BOTSS)
www.csbcn.org/botss: como instrumento de cooperación.