

EDITORIAL

TUBERCULOSIS

LECCIONES DERIVADAS DEL CONOCIMIENTO DE SU HISTORIA NATURAL

P. LATORRE

"A menos que la historia natural de una enfermedad durante el curso de la vida sea conocida, es imposible determinar con seguridad la efectividad o ineffectividad de cualquier medida terapéutica o preventiva. Por lo tanto, en un programa diseñado para erradicar una enfermedad es esencial conocer el curso que ella sigue en personas, sin tratamiento específico".

Las anteriores palabras forman parte de una de las más fascinantes descripciones de tuberculosis, escrita por Myers (1) hace más de veinte años.

A semejanza de la sífilis, la tuberculosis comienza con lesión primaria, la que cursa y desaparece rápidamente sin causar mayor deterioro orgánico, pero al no desarrollarse una respuesta inmunitaria adecuada, ambas entidades dan paso a las formas crónicas que usualmente no se presentan sino años y aún décadas después de las primarias. Lo anterior simplemente significa que el período de incubación de la tuberculosis, es indefinido y por lo tanto hace muy compleja su historia natural.

Desde los primeros estudios sobre tuberculosis, se puso en evidencia que solamente una minoría, 2 a 4 % de los niños que la contraían morían por su causa. La respuesta fue hallada al mirar la enfermedad como un proceso de dos etapas. La primera es, la adquisición de la infección y la segunda el desarrollo de la enfermedad. Dos fases tan completamente distintas que parecerían ser causadas por dos gérmenes diferentes.

La tuberculosis se diferencia de otras enfermedades infecciosas en que, además de tener un período de incubación indefinido, la resistencia

que se desarrolla después de pasada la primoinfección, generalmente no es suficiente para librar a la persona del organismo invasor. Como resultado, una desconocida pero significativa proporción de reactores tuberculínicos están en riesgo de reactivación por el resto de su vidas, y uno de los retos actuales de la enfermedad, es que no existe ningún método para identificar con certeza entre los infectados, quiénes desarrollarán la enfermedad.

Desde el punto de vista epidemiológico, los anteriores conceptos son de suma importancia. No hay duda que en muchas enfermedades infecciosas el conocimiento de su historia natural es tan suficiente, que se puede inferir cómo se comporta en la población y los estudios que por las características de persona, tiempo y lugar podrán aplicarse; no habiendo mayor dificultad en el planeamiento y distribución de los recursos de salud. Para la tuberculosis no es tan fácil.

No hay una enfermedad importante en la cual el agente etiológico se haya refugiado en tanta gente en el mundo como lo ha hecho la tuberculosis. La Organización Mundial de la Salud (2) estimó recientemente, que en el mundo se presentan cada año cerca de diez millones de enfermos tuberculosos, de los cuales la mitad tiene el poder de contagiar a sus congéneres, causando la muerte a tres millones aproximadamente, en el mismo período de tiempo. Lo anterior coloca a la tuberculosis en la lamentable situación de ser la entidad que produce más incapacidad y muerte en el mundo. En el informe de la CDC de Estados Unidos en 1983, la tuberculosis sólo es superada en frecuencia entre las enfermedades notificables por la gonorrea, la varicela, la sífilis, la hepatitis y la salmonelosis (3), y no hay duda, que en ese grupo es la principal causa de muerte.

Dr. Pablo LatorreTortello: Profesor Asociado de Medicina y Neumología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios, Bogotá.

No obstante las dificultades para determinar la magnitud epidemiológica del problema en los países subdesarrollados, se considera que la incidencia anual de tuberculosis con confirmación bacteriológica varía entre 80 y 165 por 100.000 habitantes (4). Lamentablemente la brecha entre áreas del mundo se amplía cada día; mientras en los países desarrollados el riesgo de infección disminuye en 10 a 15 % por año, en el resto del mundo la disminución ha sido tan lenta, de 2 a 3 % anual, que se teme que en muchas áreas no haya ninguna disminución sino por el contrario, un aumento. En muchas zonas del mundo, virtualmente toda la población ha sido infectada al llegar a la edad adulta.

Retornando a la historia natural de la tuberculosis, con sus dos etapas, infección y enfermedad, hoy en día se sabe que aún en países tecnológicamente tan desarrollados como Estados Unidos, por muchos factores, pasarán varias generaciones antes de que la tuberculosis sea una enfermedad rara. En teoría, simplemente evitando que la gente contraiga el bacilo (tasa de infección en cero), la tuberculosis podría ser erradicada. Pero debido a que el período de incubación puede durar toda la vida, habría que mantener esas medidas de control hasta que virtualmente todos los reactores tubercúlicos hubiesen muerto, situación que podría prolongarse por, lo menos por tres a cuatro generaciones. Como dice Comstock (5), a menos que se pueda hacer algo más positivo en la prevención de la segunda etapa (desarrollo de enfermedad), decenas de millares serán afectados.

El mismo autor (5), a propósito del modelo del ciclo anual de tuberculosis en Estados Unidos, desarrollado por Ferebee (6), anota que el futuro de la lucha contra la enfermedad es mucho más complejo. En ese modelo, cada año del gran reservorio de personas infectadas con tuberculina positiva (más de 25 millones), y que albergan bacilos vivos en estado durmiente, aproximadamente cuarenta mil desarrollarán la enfermedad, y en una segunda etapa infectarán a más de cien mil personas del grupo mayoritario de la población (cerca de 200 millones) que nunca

había sido infectado (tuberculina negativa), y así en lo sucesivo anualmente se agregarán más enfermos que infectarán a su vez a más gente virgen de infección.

Con base en lo anterior, la feliz aparición de una vacuna perfecta, unida a un tratamiento corto y efectivo, podría bloquear el ciclo en la segunda etapa del modelo, pero probablemente no ejercería ninguna acción para prevenir la salida de nuevos enfermos del grupo infectado, y como se anotó anteriormente, aún con la perfecta y continuada aplicación de esas dos medidas, la tuberculosis no sería erradicada hasta que todas las personas infectadas murieran. No está demás agregar que, el anterior modelo, independiente de las cifras, es aplicable a cualquier situación tuberculosa en cualquier parte del mundo, y como lo identificó el grupo de expertos reunidos hace tres años en Pittsfield (7), se requiere la investigación y puesta en marcha de indicadores inmunológicos que sean capaces de identificar la minoría de personas que albergan bacilos vivos, asociados a un efectivo tratamiento que produzca una segura y rápida muerte de esos bacilos en estado durmiente.

También se requieren avances en los conocimientos epidemiológicos. La historia natural de la enfermedad ha mostrado que los riesgos para desarrollar la infección son muy diferentes de los riesgos para desarrollar la enfermedad. Una alta incidencia de infección tuberculosa en una población, podría producir una insignificante probabilidad de que progrese la enfermedad y al contrario, podría suceder que a partir de una baja tasa de infección, la mayoría de las personas, infectadas desarrollará la enfermedad.

Chapman y Dyerly (8) mostraron en un notable esfuerzo investigativo, que los factores correlacionados con el riesgo de infectarse, como son el grado de contagiosidad y el estrecho y prolongado contacto con el caso fuente, son esencialmente extrínsecos al huésped. Por el contrario, una vez que la infección ha ocurrido, la probabilidad de desarrollar enfermedad varía ampliamente, oscilando desde 600 por 100.000 habitantes por año como sucedía en poblaciones de Alaska,

hasta una mínima cifra en pobladores de Dinamarca (9).

A pesar de que aún son desconocidas las verdaderas causas para esas amplias variaciones de enfermedad tuberculosa entre poblaciones, estudios como el de Ferebee (10) evidenciaron que el tiempo transcurrido después de la infección es uno de los factores bien establecidos; al demostrar que durante el primer año en que el caso fuente fue diagnosticado, uno de cada 100 contactos, tuberculino significativo, desarrolló enfermedad tuberculosa y que diez años más tarde esa tasa había caído a 72 por cada 100.000 por año. También Comstock y Cols (11), en un seguimiento a largo plazo de infectados tuberculosos en Puerto Rico, demostraron que hay un pico de incidencia de enfermedad tuberculosa durante la infancia y otro pico al inicio de la edad adulta. Otros estudios (12-14) han demostrado que variables epidemiológicas como edad, sexo y raza, unidos a desnutrición, alteraciones hormonales e inmunosupresión, están altamente relacionadas con el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa. Como puede observarse, todos son factores de carácter intrínseco del huésped en contraste con los riesgos de infectarse que son extrínsecos.

Entre los obstáculos identificados para la erradicación de la tuberculosis en el mundo, se encuentra la expectativa de vida de la cohorte infectada de la población y como ya comentamos tiene que ver con la historia natural de la entidad, al tener un período de incubación que puede ser de toda la vida. Pero ese no es el único obstáculo; además de la imperfección de los actuales métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento, observamos que muchos factores influyen para que la presentación clínica de esta enfermedad cambie, lo que unido a un bajo índice de sospecha entre los médicos, haya llevado a una dramática caída en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Algunos estudios han documentado que más de la mitad de los muertos por tuberculosis no son diagnosticados en vida, a pesar que la mayoría murió en hospitales y de que el promedio de estancia fue de 14.5 días (15). Además, desde que la práctica de autopsias ha disminuido en todo el

mundo, el problema de la tuberculosis fatal no diagnosticada, es mucho más grande. Greenbaum (16) mostró en un estudio retrospectivo de 32 casos de tuberculosis pulmonar en un hospital universitario, que en 50% de los casos no se sospechó la enfermedad al ingreso de los pacientes, y al egreso una tercera parte no tenía diagnóstico. Experiencia similar tuvo Mac Gregor (17). Entre nosotros, un estudio llevado a cabo por Matijasevic y Alfonso, estudiantes de postgrado de Medicina Interna del hospital San Juan de Dios y presentado en el VI Curso Anual de Medicina Interna en Septiembre de 1987, mostró que entre 1985 y 1986 en 31% de 45 casos de tuberculosis pulmonar hospitalizados, no se sospechó la enfermedad al ingreso, y la confirmación bacteriológica en la mitad de los casos sólo se consiguió hasta la tercera o cuarta semana de estancia hospitalaria.

Los patrones radiológicos usuales de la tuberculosis pulmonar, también han variado, implicando un cambio en la historia natural de la enfermedad. La creencia de que las formas primarias de tuberculosis eran patrimonio estricto de la infancia, es errónea actualmente. Autores como Woodring (18) consideran que aproximadamente 25% de los adultos tuvieron formas radiológicas "poco usuales", y que en realidad correspondían a aspectos radiológicos de primoinfección en adultos, como fueron las adenopatías mediastinales, las pleuresías, los infiltrados en segmentos anteriores o lóbulos inferiores, la imagen nodular (tuberculoma) y el infiltrado miliar en ancianos. Por lo tanto, el aumento en la prevalencia de tuberculosis primaria en adultos, ha producido aspectos confusos de la enfermedad, rara vez vistos en el pasado. Debido a la naturaleza infecciosa de la tuberculosis, a la morbilidad del curso natural de la enfermedad y a los excelentes resultados obtenidos con la moderna quimioterapia, todos los clínicos que diagnostican y tratan esta enfermedad, deben tener en cuenta esos aspectos radiológicos, con el fin de mejorar la detección de sus formas activas.

Las formas hematógenas siempre han sido un reto para los clínicos. Desde los estudios de los

ingleses (19), quienes acuñaron la palabra "críptica" para referirse a las formas hematógenas, asintomáticas y aún con Rx del tórax normal, vino a considerarse otra alteración en la historia natural de la tuberculosis como es la presencia de formas miliarias en ancianos. El clásico estudio de Chapman (20) demostró que de los casos autopsiados de tuberculosis hematógena, sólo en 25% ésta había sido diagnosticada en vida. Hoy se sabe, que la frecuencia de formas hematógenas como complicación de primoinfección tuberculosa en niños está disminuyendo en algunos países, mientras su presentación en adultos y ancianos, está aumentando. En esas edades extremas de la vida, casi siempre coexisten enfermedades crónicas debilitantes; la enfermedad tuberculosa a menudo se desarrolla insidiosamente y presenta pocos síntomas y signos característicos. Experiencias como la de Sahn (21) y la de Munt (22) están de acuerdo con ese patrón cambiante, y nosotros en el Hospital San Juan de Dios también hemos podido observar, al revisar 24 casos de tuberculosis miliar en autopsias, que 17 (71%) estaban por encima de la quinta década de vida y cinco de ellos eran mayores de 70 años (23).

También las formas hematógenas se presentan en los adultos con cuadros clínicos del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (24,25), por lo cual se debe hacer énfasis en la necesidad de sospechar la tuberculosis en pacientes con ese síndrome, sobre todo, si no tienen una causa desencadenante evidente.

El último ataque que ha tenido que soportar la historia natural de la tuberculosis, alterando por lo tanto su presentación clínica, es la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Es conocido, que la inmunodepresión, sea cual sea, altera el equilibrio entre el bacilo tuberculoso y las defensas del huésped, aumentando el riesgo de desarrollar la enfermedad entre los infectados.

La infección con el virus humano de tipo linfotrópico ha sido recientemente identificada como uno de los factores capaces de alterar ese equilibrio (26). Se ha estimado, que un poco más de millón y medio de personas en EE.UU. están

infectadas con el virus del SIDA (HIV), y una desconocida proporción de ellas, está infectada también con el *Mycobacterium tuberculosis*, por lo tanto, esos individuos están en alto riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa. Por ello, la Sociedad Americana del Tórax, ha incluido para quimioprevención con isoniávida a las personas seropositivas para el HIV. Esa política debería ser considerada también en países con alto índice de infección tuberculosa como el nuestro.

Además, los estudios realizados en Nueva York (27) y Florida (28), han demostrado que la tuberculosis en los pacientes con SIDA toma formas clínicas y radiológicas que se desvían de las clásicas. Imágenes radiológicas pulmonares normales hasta en 47% de los casos, compromiso ganglionar mediastinal y en segmentos pulmonares basales en 59 y 29% respectivamente; además, esos pacientes excepcionalmente hacen cavernas y presentan comunmente compromiso extrapulmonar.

Se estima que existen en Estados Unidos aproximadamente 10 millones de personas infectadas de tuberculosis, y que ellas presentan el mayor reservorio para futuros casos de enfermedad bacilar. La magnitud de la futura interrelación de tuberculosis y SIDA no se conoce, pero piensan las autoridades sanitarias de Estados Unidos que dependerá de la extensión en la cual esos dos grupos de personas infectadas, se intercalen. Pero lo llamativo es, que la tasa de disminución de tuberculosis en ese país, que era de 7 a 10% anual, fue alterada en 1985, siendo solamente 0.2% más baja que en el año anterior (29), y se piensa que el SIDA causó ese aumento.

Unas de las formas más graves de localización extrapulmonar de la tuberculosis, como son las del Sistema Nervioso Central, también han variado su historia natural, sobre todo en países desarrollados en donde ya no es una complicación postprimaria en los niños sino una enfermedad de los adultos. En algunas áreas, no necesariamente desarrolladas tecnológicamente, pero sí con un verdadero propósito oficial de erradicar la enfermedad (30), hace años que no se observa una presentación infantil de meningitis tuberculosa.

En nuestro país coexisten esas formas tuberculosas en ambos extremos de la vida. El grupo de neurólogos del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, ha sido pionero en la revisión amplia de un gran número de casos en adultos. Vergara y cols (31) hace más de diez años publicaron 165 casos. En el presente número de *Acta Médica Colombiana*, Palma, Lizarazo y el resto del equipo neurológico de San Juan de Dios (32), actualizan el problema al presentar aspectos interesantes derivados del estudio de 86 nuevos casos, destacando factores de riesgo como embarazo, puerperio, drogadicción, alcoholismo y diabetes, los cuales unidos a otros observados en diferentes latitudes -inmunosupresión y SIDA- seguirán contribuyendo al aumento de la prevalencia de esa terrible enfermedad.

Indudablemente, las enseñanzas derivadas del conocimiento de la historia natural de la tuberculosis deberán ayudar al clínico a entenderla mejor y por consiguiente, a combatirla más eficazmente.

REFERENCIAS

1. MYERS JA. The natural history of tuberculosis in the human body. *JAMA* 1965; 194:184-190.
2. JOINT IUAT WHO. Study group. Tuberculosis control. Technical report Series 671. Geneva: WHO 1982.
3. Center for Disease Control. Annual summary 1983: morbidity and mortality in the United States. *MMWR* 1984; 32: (54) 3-62.
4. STYBLO K, ROUILLON A. Estimated global incidence of smear-positive pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1981; 56:118-126.
5. COMSTOCK GW. Tuberculosis- A bridge to chronic disease epidemiology. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 1-16.
6. FEREBEE SH. An epidemiological model of tuberculosis in the United States. *NTA Bull* 1967; 53: 4-7.
7. Supplement on future research in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; (134) 401-423.
8. CHAPMAN JS, DYERLY M. Social and other factors in intrafamilial transmission of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1964; (90) 48-60.
9. COMSTOCK GW. Frost revisited: The modern epidemiology of tuberculosis. *Am J Epidemiol* 1975; 101: 363-382.
10. FEREBEE SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1969; 17: 28-106.
11. COMSTOCK GW, LIVESAY VT, WOOLPERT SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 131-138.
12. HORWITZ O, WILBEK E, ERICKSON PA. Longitudinal studies on the risk of tuberculosis in the general population of a low-prevalence area. *Bull WHO* 1969; 41: 95-113.
13. EDWARDS LB, LIVESAY VT, ACQUAVIVA FA, PALMER CE. Height, weight, tuberculosis infection and tuberculosis disease. *Arch Environ Health* 1971; 22:106-112.
14. REICHMAN LB, FELTON CH, EDS ALL JR. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch Intern Med* 1979; 39:337-339.
15. GRZYBOWSKI S. Epidemiology of tuberculosis and the role of BCG. *Clin Chest Med* 1980; 1:175-187.
16. GREENBAUM M, BEYT E, MURRAY P. The accuracy of diagnosing pulmonary tuberculosis at a teaching hospital. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:477-481.
17. MACGREGOR RR. A year's experience with tuberculosis in a private urban teaching hospital in the postsanatorium era. *Am J Med* 1975; 58: 221-228.
18. WOODRING JH, VANDIVIERE HM, FRIED AM, DILLON ML. Update: The radiographic features of pulmonary tuberculosis. *AJR* 1986; 146:497-506.
19. PROUDFOOT AT, AKHTAR AJ, DOUGLAS AC. Miliary tuberculosis in adults. *Br Med J* 1969; 2: 273-276.
20. CHAPMAN CB, WHORTON CM. Acute generalized miliary tuberculosis in adults. *N Engl J Med* 1946; 235:239-248.
21. SANH SA, NEFF TA. Miliary tuberculosis. *AM J Med* 1974; 56: 495-505.
22. MUNT PW. Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 american adults. *Medicine* 1972; 51:139-155.
23. LA TORRE P. Aspectos cambiantes de la tuberculosis pulmonar. CHALEM F, ESGUERRA R, HERNANDEZ CA. Eds *Actas, I Curso Bi-anual del Departamento de Medicina Interna Universidad Nacional de Colombia*. Bogotá. 1982; 146-157.
24. HUSEBY JS, HUDSON LD. Miliary tuberculosis and adults respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1976; 85: 609-611.
25. MURRAY HW, TUAZON C, KIRMANI N, SHEAGREN JN. The adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis. *Chest* 1978; 73: 37-43.
26. American Thoracic Society. Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136: 492-496.
27. LOUIE E, LOUIS R, HOLZMAN RS. Tuberculosis in non-haitian patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1986; 90: 542-545.
28. PITCHENIK AE, RUBINSON HA. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with AIDS and Pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:393-396.
29. RIEDER HL, SNIDER DE. Tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome. Editorial. *Chest* 1986; 90-469.
30. PEREZ-STABLEEJ, PEDRAZA RO. Pulmonary Perspective. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 520-523.
31. VERGARA I, SARAVIA J, TORO G, et al. La infección tuberculosa del Sistema Nervioso Central: Estudio de 165 casos. *Acta Med Colomb* 1976; 1:33-52.
32. PALMA R, LIZARAZO J, VERGARA I, et al. La infección tuberculosa del sistema nervioso central en el Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá 1975-1986: Estudio de 86n casos. *Acta Med Colomb* 1988; 13.