

Tuberculosis



OPS/OMS/HCP/HCT/TUB

El Programa Regional de Tuberculosis ha querido dedicar el boletín No. 2 a destacar algunos estudios que en el campo de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis se vienen realizando en varios países y que constituyen interrogantes al momento actual. La información que les brindamos no procede de publicaciones disponibles, sino avances de estudios que se encuentran en plena ejecución. El futuro control de la tuberculosis requiere de nuevos instrumentos que agilicen el diagnóstico y disminuyan el tiempo de tratamiento en el marco de la estrategia DOTS. El Programa Regional de TB quiere también dejar constancia de la excelente acogida que ha tenido el Boletín de Tuberculosis y reiterar a todos los que trabajan y luchan por el control de la TB en América Latina, nuestra disposición de recibir y publicar los avances y temas de interés en este campo.

Nuevos medicamentos para la TB

El mejor y más reciente medicamento para el tratamiento de la TB ha sido la Rifampicina, introducida en 1972. Su uso fue decisivo en el desarrollo de los tratamientos acortados, columna vertebral de la estrategia DOTS.

Sin embargo, todavía existen limitaciones en el tratamiento de la TB: *a) la duración de los esquemas (mínimo 6 meses), b) los efectos adversos y, c) la aparición de cepas multi-resistentes a los medicamentos anti-TB.*

Los nuevos medicamentos anti-TB, tendrían un impacto significativo, haciendo más fácil y barata la

aplicación de la estrategia DOTS si son mejor tolerados por los pacientes, que permitan la quimioterapia intermitente, y que el efecto curativo se logre en poco tiempo. Usualmente, tres estrategias se utilizan para descubrir o sintetizar nuevos medicamentos:

1. *Mejorar los compuestos ya existentes.*
2. *Incorporar medicamentos anti-bacterianos de amplio espectro.*
3. *Buscar nuevas entidades químicas.*

La mejor estrategia a largo plazo es descubrir y desarrollar medicamentos que actúen sobre un nuevo blanco de la bacteria. Actualmente, varios medicamentos están en proceso de desarrollo, los cuales tienen aplicación en el campo de la TB:

- Rifamicinas de larga duración (RPT, KRM-1648, SPA-S-565, RBT).
- Oxazolidinonas, un nuevo agente anti microbiano de amplio espectro, que actúa en la síntesis proteica, y que también tiene acción anti micobacteriana. La empresa "Pharmacia & Upjohn" informó que está desarrollando el compuesto U-100480.

Contenido

- ☛ Nuevos medicamentos para la TB
- ☛ Nuevos métodos diagnósticos de la TB
- ☛ Los científicos descifran el código del ADN de la *M. TB*
- ☛ Recientes avances en el desarrollo de la vacuna anti-TB
- ☛ El enfoque de género y TB
- ☛ Otras actividades del Programa Regional de TB
- ☛ Cursos de TB en la Región
- ☛ Reunión de alto nivel sobre TB en Washington, (STOP-TB)
- ☛ Esquema referencial de retratamiento para pacientes MDR-TB
- ☛ La enseñanza de la TB en las Escuelas de Medicina de América Latina

- En un ensayo de fase II, la Corporación PathoGénesis está probando TOBI (solución de Tobramicina para inhalaciones).
- También PathoGénesis describió el PA-824 y PA-1343, nuevos Nitroimidazopiranos con actividad contra el *M. tuberculosis*.

No obstante, existen una serie de limitaciones para que las compañías farmacéuticas inviertan en la búsqueda de nuevos medicamentos. Entre esas limitaciones se destacan:

Limitaciones técnicas (control de calidad)

Falta de incentivos comerciales (mercado limitado).

Limitaciones políticas (registro y precios)

La contribución pública y académica (diseño y estudio).

La cooperación internacional (ensayos multicéntricos).

Nuevos métodos diagnósticos en TB

Los elementos para el diagnóstico de la tuberculosis. Estas necesidades deberían ser dirigidas a dos áreas específicas:

1. **Reemplazar o mejorar la baciloscopia de los casos BAAR positivos.**
2. **Mejorar el diagnóstico de los casos BAAR negativos.**

El examen que reemplace o mejore la baciloscopia deberá caracterizarse por el incremento de la sensibilidad, rapidez, facilidad de utilización y seguridad biológica. Los productos ideales también deberían ser capaces de reemplazar la baciloscopia, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, durante y después del tratamiento.

Recientemente, un número importante de compañías ha iniciado el desarrollo de nuevos productos destinados al diagnóstico de la TB. La mayoría de los nuevos productos para el diagnóstico de la TB están basados en la detección de:

- a) *Los anticuerpos específicos producidos por el huésped infectado.*

- b) *Los antígenos específicos en la sangre o esputo del huésped, o*
- c) *Los organismos viables en la sangre o esputo del huésped.*

Los productos de cada una de las clases arriba mencionadas, adecuados para ser utilizados en los países en desarrollo, han sido perfeccionados y probados en los laboratorios manejando especímenes clínicos. Algunos de esos productos están siendo evaluados en ensayos de campo.

Actualmente, se presentan algunas limitaciones para el rápido desarrollo de nuevos productos:

- **Limitaciones de carácter técnico.** El diagnóstico serológico puede ser configurado para mejorar la sensibilidad, pero a expensas de la especificidad.
- **Limitaciones financieras.** Muchos productos nuevos han llegado al mercado sin el beneficio o ensayos de campo para determinar las características de su desempeño.
- **Limitaciones políticas** relacionadas con los estándares de desempeño para el nuevo diagnóstico, que todavía no existen.
- **Limitaciones concernientes a los especímenes clínicos y los ensayos de campo.** No se cuenta aún con un banco de especímenes y se requiere de asistencia en el diseño y conducción de adecuados ensayos de campo. La OMS está trabajando en ambas direcciones para brindar asesoría técnica a la industria estableciendo un banco de especímenes o muestras.

Los científicos descifran el código del ADN del *M. Tuberculosis*

Este significativo logro fue publicado por la revista científica "Nature" en el mes de junio del corriente año. Este descubrimiento representa nuevos enfoques para el desarrollo de vacunas y medicamentos contra el *M. tuberculosis*, y podría revigorizar los esfuerzos de investigación que se han hecho hasta ahora, en un campo de la ciencia que avanza lentamente.

El éxito fue logrado gracias al trabajo del equipo dirigido por el Dr. Stewart T. Cole, experto en TB del Instituto Pasteur de París y el Dr. Bart G. Barrel, un investigador de la secuencia del ADN en

el Sanger Center, Cambridge, Inglaterra. El equipo tuvo mucho éxito en descodificar los 4,411,529 símbolos que constituyen el genoma, o la secuencia del ADN de la micobacteria.

Disponer de la secuencia del ADN de una bacteria, es como tener en las manos el plan de batalla del enemigo. Aunque el análisis completo de la secuencia tomará años, los equipos del Instituto Pasteur y del Centro Sanger ya han descifrado que la secuencia encierra cerca de 4.000 genes y se ha vislumbrado la forma cómo algunos de ellos pueden ayudar a la bacteria en su hábil ciclo de vida.

Recientes avances en el desarrollo de la vacuna anti-TB

El enfoque más integral para el control de la TB debería incluir la combinación de la estrategia DOTS y un eficaz programa de vacunación anti TB, con los objetivos de garantizar la cura de los pacientes y prevenir la enfermedad.

La única vacuna anti TB es la BCG, que ha sido el biológico más aplicado por los países. La BCG reduce la incidencia de TB extra pulmonar, incluyendo la meningitis TB entre los niños. Sin embargo, tiene una amplia variabilidad en su eficacia contra la TB pulmonar, y por tanto, no es una vacuna suficientemente protectora. Una nueva vacuna debería prevenir la forma pulmonar y también debe evitar las formas extra pulmonares en los niños. Además, el nuevo biológico podría ser administrado junto con la BCG.

Recientemente, los científicos han generado un gran número de vacunas potenciales, las que actualmente están bajo estudio. Estas vacunas candidatas están siendo probadas en su inmunogenicidad. En adición, el modelo animal (predominantemente ratones y cobayos), ha sido utilizado para evaluar tanto la inmunogenicidad y la potencial protección a los animales contra el aerosol de cepas virulentas de *M. tuberculosis*. Los siguientes tipos de vacunas candidatas, han sido sometidas a estudio:

1. Vacunas de BCG modificadas
2. Vacunas de cepas vivas atenuadas de *M. tuberculosis*
3. Vacunas de micobacterias del ambiente no patógenas
4. Vacunas de subunidades del bacilo TB
5. Vacunas del ADN.

Entre las limitaciones encontradas en el trabajo se destacan:

- a) *Poco conocimiento sobre el mecanismo de la respuesta inmune y cómo protege contra la TB.*
- b) *Aspectos referentes al diseño del ensayo, (pre-exposición, post-exposición o ensayos a toda la población).*

El rol de la OMS en estos estudios podría ser asegurar un forum de discusiones y cooperar para coordinar las interacciones entre los países. La OMS debería coordinar activamente el desarrollo de los proyectos de vacunas, para facilitar globalmente la incorporación de las nuevas vacunas a los Programas de Control de TB.

El enfoque de género y la TB

El enfoque de género en la tuberculosis ha sido asunto debatido durante años, debido a que más hombres que mujeres son notificados con TB, pero pocos estudios se han efectuado para establecer si esto es debido a las desigualdades de género.

Este es el punto clave de la actual situación. De acuerdo a las notificaciones a OMS en 1996, hubo 1,7 hombres con TB bacilífera, por cada mujer. Lo anterior significa que existen aproximadamente 70% más de pacientes masculinos respecto a las mujeres.

En 1997 fue solicitado al Programa Global de Tuberculosis de la OMS (GTP), establecer qué diferencias relativas al género pueden intervenir en la incidencia de TB. Como resultado de la solicitud, la OMS co-patrocinó un Taller Internacional sobre Género y TB, efectuado en Suecia, en mayo de 1998. Los objetivos del taller consistieron en revisar el conocimiento actual del enfoque de género y TB, e identificar las brechas en el conocimiento y la necesidad de investigaciones. Las principales conclusiones del taller fueron:

1. *Existen diferencias de género en el acceso y utilización de los servicios de salud.*
2. *Las estrategias de control de la TB requieren adecuarse, de acuerdo a las influencias culturales y sociales que la mujer y el hombre enfrentan, para mejorar la detección y la adherencia al tratamiento.*
3. *La investigación es necesaria para identificar las barreras específicas de género que dificultan el acceso a los servicios de salud, tanto para la detección, como para el tratamiento de los enfermos.*

Basados en las diferencias entre ambos sexos se plantearon las siguientes interrogantes:

- *¿Por qué más hombres que mujeres son diagnosticados con TB?*
- *¿Por qué la dependencia de edad?*
- *¿Por qué la mayoría de los casos de TB entre las mujeres se presenta en edades menores que entre los hombres?*

A raíz de los planteamientos, surgieron una serie de explicaciones centradas en dos aspectos: los factores biológicos y los factores propios del género.

Factores biológicos: Se ha afirmado que los factores biológicos diferencian a los adultos, mujeres y hombres, y que de alguna forma las mujeres podrían estar protegidos de la TB por las hormonas sexuales.

Factores del género: Estos están relacionados con los aspectos sociales y culturales, los que determinan las diferencias entre los hombres y mujeres. En la relación a la interacción social y el riesgo de infección, se sugirió que la incidencia de TB es menor en las mujeres que en los hombres, debido a las diferencias en los modelos de interrelación social (después de la adolescencia), que ubican a los hombres con mayor riesgo de infección por la TB.

La mayor prioridad en los estudios debería ser asignada para investigar sobre los factores y estrategias de intervención hacia lo siguiente:

1. Identificar las barreras relacionadas al género, que dificultarían o demoran el acceso a los servicios para la detección y tratamiento de la TB.
2. Desarrollar y probar las estrategias para minimizar dichas barreras.

3. Evaluar el impacto de las estrategias de intervención.

En el marco de la asistencia técnica a los países, fueron visitados el programa de TB de:

Otras actividades del PCTB

En **El Salvador**, para observar los avances de la aplicación de DOTS, en varias áreas demostrativas. En **Honduras**, el 23 de octubre se hizo el lanzamiento de la estrategia DOTS, por el Ministro de Salud Dr. Marco Antonio Rosa. Fueron asesorados también los programas de **Panamá** y **República Dominicana** países donde existe la voluntad política de mejorar el control de la enfermedad, iniciando la implementación de áreas demostrativas DOTS en lo que resta del año 1998.

Se visitó **México** para observar los progresos alcanzados en la organización e implementación de la estrategia TAES con monitoreo de las actividades en las jurisdicciones sanitarias de varios estados del país.

En **Colombia** se efectuó la Evaluación Conjunta OPS/OMS/Ministerio de Salud del PNT de Colombia, visitando las principales instituciones de salud del país en varios departamentos. El ministro de Salud Dr. Virgilio Calvis hizo patente el compromiso del país en hacer de la TB una prioridad de salud.

En **Perú** se participó en la evaluación semestral del programa realizado en la ciudad de ICA. Se dieron los pasos iniciales para la elaboración de un proyecto de tratamiento a los pacientes MDR-TB, con la organización "Socios en Salud" de Perú y la Universidad de Harvard, USA.

En **San Salvador** se organizó y desarrolló el I Taller Subregional de Módulos de Gerencia OMS para los Laboratorios de Tuberculosis. Participaron docentes de OPS/OMS/UICITER y los Jefes de la Red de Laboratorios de México, Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, Panamá, Haití, Rep. Dominicana y Venezuela.

En **Argentina**, Provincia Santa Fe, en el mes de noviembre se realizó la Reunión Nacional del evaluación del PNT (Confederal) y la segunda versión del Taller OMS sobre el "Manejo de la

- **Primero**, ayudar a los países para expandir el DOTS, asegurando que los medicamentos más eficaces sean utilizados adecuadamente. Así se ha actuado en Corea, Argelia, Chile, Tanzania y la ciudad de Nueva York, para prevenir la emergencia de la MDR-TB.
- **Segundo**, incrementar la investigación en la implementación de la versión ampliada del DOTS, conocida como "Algo más que DOTS", que podría tratar los casos ya existentes con MDR-TB.
- **Tercero**, desarrollar una visión a largo plazo para investigaciones de TB que puedan impulsar nuevos instrumentos y permitan que algún día se pueda eliminar la amenaza de la TB.

Desde octubre del año pasado, el PCT del Perú está aplicando un régimen de tratamiento estandarizado

Esquema referencial de re-tratamiento para los pacientes MDR-TB, Perú, Octubre 97-98

En tres meses diaria, excepto los domingos, con Kanamicina, Ciprofloxacina, Ethionamida, Pirazinamida, y Etambutol (K, Cx, ET, Z y E). La segunda fase es de 15 meses con cuatro medicamentos: Cx, Et, Z y E., administrados diariamente.

Después de un año de la implementación del esquema, un total de 391 enfermos están recibiendo el tratamiento de forma ambulatoria y con observación directa en boca. De los pacientes, el 82% (321) presentaron cultivo positivo y en el 18% (70) los cultivos están en proceso. Por otro lado, la drogosensibilidad mostró resistencia, a dos o más medicamentos anti TB, en 154 enfermos. El patrón de la resistencia indicó que la mayoría de las cepas aisladas incluye resistencia a Rifampicina e Isoniacida (143 casos).

En adición, la conversión negativa al tercer mes del tratamiento en 87 casos mostró que, el 84% fueron negativos a la baciloscopia, mientras que de 66 casos evaluados al sexto mes, el 71% mostró conversión negativa.

De los enfermos evaluados hasta la fecha, podría obtenerse un porcentaje de curación (eficiencia), cercana al 80%, el abandono rondaría por el 3% y los fallecidos alrededor del 4%. Las reacciones adversas se observaron en 68 enfermos (17%), sin embargo, solamente el 9% de las reacciones fueron graves.

La experiencia del PCT del Perú nos muestra que la atención del paciente con MDR-TB, puede ser ambulatoria, acompañada de la administración del tratamiento directamente observado en las unidades de salud locales y con el apoyo de agentes comunitarios. Una vez que esta experiencia se consolide, el PCT del Perú publicará los resultados para el conocimiento de las instituciones que atienden pacientes con esa categoría.

La enseñanza de la TB en las Escuelas de Medicina de América Latina

que nos fue conocer aspectos básicos de la enseñanza de la TB (tiempo, forma, años de la carrera en que se imparte, etc.). Las conclusiones de esta encuesta fueron:

1. Pese a la gravedad que tiene la TB en muchos países de la Región, el tiempo que se asigna a la enseñanza de la TB es mínimo.
2. La integración de la enseñanza a diversas cátedras ha determinado restar importancia a la TB en la mayoría de las escuelas.
3. Predomina el tiempo para clases teóricas (aspectos clínicos).
4. En su gran número no se dedica atención a los aspectos epidemiológicos y programáticos.
5. El apoyo bibliográfico no corresponde a las necesidades del control de la TB.

Este boletín será publicado cada cuatro meses, por el Programa Regional de Tuberculosis de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Para mayor información dirigirse a:
Dr. Rodolfo Rodríguez Cruz

Asesor Regional Programa de Tuberculosis
Tel: (202) 974-3494; Fax: (202) 974-3688
E.mail: rodrigro@paho.org



ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
525 Twenty-Third Street, N.W.
Washington D.C. 20037 USA