

# Patogenia de la tuberculosis: alteraciones en la regulación de la respuesta inmune

Dr. Roger Carvajal Saravia\*

La tuberculosis, es una de las infecciones cuya patogenia aún no ha sido aclarada y se puede afirmar que este problema radica en el poco conocimiento que se tiene de la relación huésped-parásito, en este proceso. El daño tisular observado en esta enfermedad, no parece estar causado directamente por el bacilo a través de toxinas, a pesar de que algunos autores han comunicado la presencia de ciertos compuestos lipídicos (sulfo y glucolípidos) capaces de causar destrucción de estructuras subcelulares como mitocondrias y ribosomas. Esto por el hecho de que tales compuestos son productos estructurales y no de secreción. En cambio, se ha establecido que el daño tisular propio de las lesiones tuberculosas, se debe, más bien, a la acumulación de células mononucleares alrededor del sitio de proliferación bacteriana; esto induce, a su vez, cambios hemodinámicos locales y eliminación de la arquitectura de los tejidos a través de la modificación de la estructura de la matriz conectiva y celular. Este proceso, que está mediado por la respuesta inmune, va desde la simple acumulación de células, hasta la formación de lesiones cavitarias, pasando por la clásica lesión granulomatosa en sus distintas variedades y estadios. Todos estos tipos de lesiones son una parte del proceso defensivo, mediado por la respuesta inmune celular (R.I.C.)

El daño tisular producido por la respuesta inmune se ha denominado hipersensibilidad y, según algunos autores, se contrapone a la inmunidad, considerando este último término, como el equivalente a la protección otorgada por la respuesta inmune adecuada. Sin embargo, las evidencias acumuladas inducen a aceptar la posibilidad de que ambos fenómenos sean solamente facetas de un mismo proceso, y que para que exista inmunidad,

debe haber en alguna magnitud, cierto daño tisular.

Este daño solo se hará evidente, clínicamente, si el aparato inmune no es eficiente en la eliminación del bacilo y por lo tanto, al persistir el agente inductor de dicha respuesta, se permitirá la acumulación de las células efectoras, los macrófagos, los que, a pesar de la incapacidad para destruir al agresor, se acumulan y ocupan un espacio que es logrado a expensas de la destrucción tisular localizada

Se acepta actualmente que el antígeno, en este caso el bacilo tuberculoso, induce en el huésped una respuesta caracterizada por un mosaico de fenómenos y actividades entre los que destaca la presencia de linfocitos "T" sensibilizados, los cuales producen moléculas denominadas linfocinas, capaces de promover la acumulación de macrófagos en el área de reacción y de activar, la fagocitosis y digestión de microorganismos por un lado y la secreción y liberación de productos flogógenos y líticos por otro.

Sin embargo, en los individuos tuberculosos, este proceso parece estar alterado, lo que se traduce en una falta de eficiencia para la eliminación del parásito, el cual al perpetuarse, inducirá una respuesta sostenida y amplificada con el consecuente daño tisular. La ineficiencia de la R.I. para eliminar al agente infeccioso, no parece estar relacionada con la magnitud, sino con la calidad de tal respuesta. Esta última característica está determinada por la interacción armónica entre los diferentes procesos y fenómenos que constituyen la R.I. adecuada. Para que esto ocurra, el aparato inmune, cuenta con mecanismos de regulación, el cual actúa a diversos niveles, permitiendo que la respuesta tenga la intensidad, extensión y duración necesarias.

Los mecanismos de Regulación de Respuesta Inmune, pueden agruparse de acuerdo

\* Facultad de Medicina, UNAM.

a los factores que intervienen en dicho proceso de la siguiente manera:

#### *Regulación genética*

- » Factores asociados al sistema mayor de histocompatibilidad (genes IR).
- » Factores asociados a otros sistemas de polimorfismo genético. (alotipos, resistencia ligada a X/Y, etc.).

#### *Regulación por interacciones celulares*

- » Presentación del antígeno (interacción macrófago-linfocito).
- » factores solubles del macrófago.
- » Sistema T<sub>S</sub>/T<sub>H</sub> (específico, no específico)
  - Sobre linfocitos B,
  - Sobre linfocitos T<sub>E</sub>/T<sub>DTH</sub>
  - Sobre linfocitos citóxicos,
  - Sobre células N K (*natural killer*),
  - Sobre granulocitos.*

#### *Regulación por anticuerpos*

- » Inhibición por retroalimentación ("feed back").  
Anticuerpos linfocitotóxicos.
- » Anticuerpos bloqueadores (enmasacramiento del antígeno).
- » Complejos inmunes inhibidores de la reactividad celular.

#### *Modulación por el antígeno*

- » Dosis.
- » Eliminación no inmune.
- » Distribución en el huésped.
- » Antígenos no digeribles por el S.F.M.N. (sistema fagocítico de mononucleares).
- » Estímulo repetitivo.
- » Efectos sobre células (supresión, activación policlonal).
- » eliminación de efectores).
- » Mecanismos de evasión (mimetismo antigénico, daño al aparato inmune, etc.).

#### *Modulación por factores no inmunológicos*

- » Hormonas.
- » Prostaglandinas.
- » Factores de crecimiento celular.
- » Moléculas que intervienen en la inflamación.
- » Fármacos.
- » Condiciones nutricionales del huésped.
- » Otros trastornos sistémicos (fatiga, hipoxia, "stress", etc.).

Las fallas en cualquiera de estos pasos, conducirá a alguno(s) de estos sucesos:

- » Daño tisular:
  - Por hipersensibilidad,
  - Por reacciones autoinmunes.
- » Persistencia del antígeno.
- » Trastornos sistémicos.

En la tuberculosis, sea cual fuere su forma clínica, se han detectado algunas fallas en la regulación de la respuesta: esto explicaría aunque sea parcialmente, la no eficiencia a la respuesta inmune. De acuerdo a la clasificación propuesta y siguiendo el mismo orden, se puede remarcar sobre varios hallazgos.

#### **Regulación genética:**

Existen pocos datos, no confirmados, sobre la existencia de una relación entre la predisposición a la tuberculosis y algunos de los antígenos asociados al complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). La predisposición racial aportada por algunos autores, no ha sido confirmada. La alta incidencia en algunos grupos étnicos, parece estar más bien, asociada a cierta predisposición adquirida, determinada por condiciones socio-ambientales. A pesar de lo anterior, algunos autores han establecido, experimentalmente, diferencias importantes en cuanto al manejo de la infección por diferentes cepas de animales.

### **Regulación por interacciones celulares:**

La regulación por células, está determinada por la relación entre la actividad supresora y ayudadora del sistema de linfocitos "T". Parece que ambos fenómenos se encuentran afectados en los pacientes tuberculosos. Así, Lenzini y col. al agrupar a los pacientes tuberculosos en cuatro grupos (fig. 1) a semejanza de la clasificación de los individuos afectados con lepra, ha permitido discurrir sobre la existencia de grupos de pacientes con diferente capacidad de respuesta inmune celular. Esta diversidad de respuesta ha sido atribuida a la existencia de fenómenos supresores celulares, en los que intervienen células mononucleares adherentes, las cuales presumiblemente activan a las células "T" supresoras de manera específica. Estas células adherentes, probablemente ejercen su efecto a través de la producción de prostaglandina E<sub>2</sub>; se las ha identificado en circulación y en mayor proporción en el área de la lesión. Esta supresión, aparentemente, solo afecta a la respuesta inmune celular, ya que estos mismos pacientes cuentan con anticuerpos en altos títulos, sobre todo, cuando la respuesta celular está abatida, lo que a su vez indica un mal pronóstico. En cambio, cuando la reactividad celular es evidente, los títulos de anticuerpos anti-*M. tuberculosis*, son mínimos o ausentes y el pronóstico y la respuesta a la terapia es favorable. Sin embargo, a pesar de existir reactividad en este último grupo de individuos (hipersensibilidad retardada) es poco frecuente la curación espontánea y la eliminación total de los bacilos; esto solo es posible cuando la carga bacteriana es relativamente baja, como en los inicios de la afección.

### **Papel de los anticuerpos como probables factores de regulación en TB:**

El papel de los anticuerpos anti-*M. tuberculosis* en la enfermedad, parece no ser protector, por el contrario, podría asignársele un papel inhibitorio de la respuesta inmune celular protectora, tal como ocurre *in vitro*, según se reportó recientemente en lepra, histoplasmosis y en nocardiasis *in vivo*. Sin embargo,

no existen aún suficientes datos experimentales que permitan rechazar la interpretación que sostiene que la elevación en el título de anticuerpos es simplemente el resultado de la estimulación constante dada por la persistencia y tal vez circulación de los antígenos de la micobacteria y no les asigna papel en la regulación.

#### *Papel del antígeno en la regulación:*

Recientemente se ha reportado que un compuesto polisacárido de la pared de *M. tuberculosis*, la D-galacto, D-arabinosa es capaz de promover la presencia de células adherentes supresoras. Este compuesto, aparentemente está presente en el plasma de los individuos tuberculosos. Por otro lado, se ha demostrado que la inoculación experimental de protoplasma de *M. tuberculosis* es capaz de inducir inhibición de la reactividad celular al PPD e inhibir, además, la formación de granulomas aumentando así la susceptibilidad a contraer la infección si se reta con la bacteria en aerosol.

La localización intracelular del bacilo tuberculoso y su probable capacidad para interferir con la capacidad digestiva de los macrófagos inhibiendo la fusión del fagosoma con el lisosoma, también pueden ser consideradas como eventos moduladores de la respuesta inmune, ya que permitirán la persistencia de moléculas antigénicas y consiguientemente la estimulación permanente del aparato inmune.

Por otro lado, se sabe que el PPD es activador policlonal (linfocitos B) e inmunosupresor por lo cual se podría esperar que en la infección tuberculosa se generen trastornos en la producción de anticuerpos.

Otro mecanismo por el cual el antígeno juega un papel importante en la regulación de la respuesta —en el caso de las infecciones, esto parece ser especialmente importante— es la dosis, en este caso la carga bacteriana. Es sabido que en la relación huésped-parásito la proporción entre ambas entidades es determinante para el curso de esta relación; una adecuada capacidad defensiva podrá controlar y manejar determinada carga bacilar, por lo que si la proporción es altamente ventajosa para el huésped, la relación H/P no tendrá

**Fig. 1. Espectro de la tuberculosis humana según Lenzini y col.**

	Reactivos (RR)	Reactivos intermedios (RI)	No reactivos intermedios (UI)	No reactivos (UU)
Prueba dérmica al PPD (%) (reacción tardía típica)	100	30	5	---
Inhibición de la migración leucocitaria en presencia de PPD	+++	++-	+---	----
Anticuerpos humorales anti-PPD (%)	5	70	98	100
Micobacteria: en esputo	----	----	++-	+++
en tejidos	----	+---	+++	+++
Respuesta al tratamiento antifímico (%)	100	90	33	0
Lenzini L., Rottoli P. y Rottoli L. Clin. Exp. Immunol. 27:230 (1977)				

expresión clínica. En cambio, una superinfección tendrá siempre, y necesariamente, efectos patogénicos a pesar de la existencia de una capacidad defensiva normal, esto es, que esté adecuadamente regulada. Para un huésped disminuido en su capacidad de manejo del agresor o en su capacidad defensiva global (inmunosuprimido). Una dosis infectante relativamente baja será suficiente para permitir la instalación y tal vez proliferación del agente infeccioso. Si esta inmunodepresión fuera circunstancial y coincidente con la llegada y penetración de la carga bacteriana o con una infección, el curso consiguiente del proceso dependerá de la recuperación de la capacidad defensiva del huésped y/o el procedimiento terapéutico que se instituya; este último, simplemente tenderá a disminuir la carga bacilar hasta hacerla manejable por la células fagocíticas. En este mismo contexto los anticuerpos específicos podrían jugar un papel facilitador de la infección intercelular mediante la opsonización de las bacterias y dado que éstas son resistentes a la acción lítica del complemento,

el anticuerpo promovería la endocitosis de un alto número de microorganismos por macrófagos con lo que se pasaría del evento fagocitosis de *M. tuberculosis* al evento infección intramacrofágica, por no poderse manejar esta gran cantidad de bacilos. Este proceso será más patente si la respuesta inmune celular, está deprimida (como ocurre en los casos en que hay altos títulos de anticuerpos) y los mecanismos de activación de los macrófagos no se llevan a cabo.

*Factores sistémicos que afectan la regulación de la respuesta inmune*

Existen eventos extrainmunológicos que influyen a veces de manera determinante, en la eficiencia de la R.I. Así, se sabe que un factor predisponente muy importante en la TB es el estado nutricional del huésped, lo cual es compatible con el conocimiento de que un factor inmunosupresivo importante, principalmente a nivel de la R.I. celular es la desnutrición. En forma semejante influyen otros factores que determinan modificaciones en la capacidad defensiva del huésped a dife-

rentes niveles; entre estos podemos citar: el "stress", la fatiga, la medicación con efecto inmunosupresor, fallas endocrinológicas como la diabetes, etc. Además deberán también considerarse a aquellos factores que alteran la integridad tisular como el ozono y otros agentes tóxicos, la silicosis, otras infecciones, etc. Todos estos factores pueden actuar temporal o permanentemente permitiendo así la instalación del proceso infeccioso. Probablemente todos los factores enumerados antes, y sobre todo aquellos que su funcionamiento se tienen fuertes evidencias, no actúan solos sino que algunos de ellos deben coincidir para ser determinantes.

El proponer que las alteraciones en la regulación de la R.I. sean las responsables del curso de la tuberculosis, permite explicar, en parte, la existencia de individuos con proceso tuberculoso activo y lesionante, pero con R.I.C. demostrable *in vivo* e *in vitro* o sea, la existencia del fenómeno de hipersensibilidad pero no inmunidad. En los individuos tuberculosos con hipersensibilidad no demostrable (PPD negativo), mal pronóstico y con lesiones diseminadas, dada la ineficiencia de la R.I.C. para localizar y circunscribir el foco, debe pensarse con cierta razón en la existencia

de fallas habitualmente inducidas en la regulación de la respuesta inmune. □

#### Bibliografía

1. Bahr G.M., Rook G.A.W. y Stanford J.L. Prostaglandin-dependent regulation of the *in vitro* proliferative response to mycobacterial antigens of peripheral blood lymphocytes from normal donors and from patients with tuberculosis or leprosy. Clin. exp. Immunol. 45: 646. (1981).
2. Dannenberg A.M. y Higuchi S. Chronic Inflammation involving cellular hypersensitivity. CHEST 75: 2 (suplement): 265. (1979).
3. Deodato F., Cetrangelo C., Bertini M., Cicconetti J.S., Portella E., Socorro R., Slobodianik N., Rio M.E., De Portella M.L.P.M., Friedman S., D Orto R. Interacción entre estado nutricional e infección tuberculosa. Medicina (Bs. As.) 40:15 (1980).
4. Ellmer J.J. Suppressor adherent cells in human tuberculosis. J. Immunol. 121: 2573 (1978).
5. Ellner J.J., Spagnoulu P.J. y Schachtner B.Z. Augmentation of selective monocyte functions in tuberculosis. J. Infect. Dis. 144: 391 (1981).
6. Katz P., Goldstein R.A. y Fauci A.S. Immunoregulation in infection caused by *M. Tuberculosis*: the presence of suppressor monocytes and the alteration of subpopulations of T lymphocytes. J. Infect. Dis. 140: 12 (1979).
7. Lenzi L., Rottoli P., Rottoli L. The spectrum of human tuberculosis. Clin. Exp. Immunol. 27: 230 (1977).
8. Lefford M.J. Delayed hipersensitivity and Immunity in tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis. 111: 243 (editorial) (1975).
9. Thoen C.O. Factors associated with pathogenicity of mycobacteria in "Microbiology" D. scheessinger (Ed) pp. 162 (1979).

