

## VI. Género *Mycobacterium*

### i. Tuberculosis

Por definición, la TB es el padecimiento ocasionado por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, el cual incluye a las especies *M. tuberculosis* (también conocida como bacilo de Koch), *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*. Sin embargo, es conveniente mencionar que otras especies del género *Mycobacterium*, conocidas comúnmente como “micobacterias no tuberculosas” (MNT), ocasionan numerosos cuadros patológicos que resultan clínicamente (con signos y síntomas) indiferenciables de la TB.

### La primoinfección por bacterias de la TB y el origen de la enfermedad

La TB es una enfermedad infecciosa que se transmite por diversas vías, pudiendo involucrar a cualquier tejido del organismo humano; no obstante, la TB pulmonar es la forma más frecuente de TB y se asocia a la inhalación de los agentes causales provenientes de individuos afectados, quienes comúnmente los liberan al ambiente a través del estornudo y de sus numerosos accesos tusígenos.

Una vez que el microorganismo se establece en los pulmones de una persona aparentemente sana, aquél se reproduce muy lentamente (lo cual es característico de las micobacterias), aunque sin impedimentos, dada la ineficacia antimicobacteriana de los leucocitos polimorfonucleares (PMNs), que suelen ser -independientemente del agente causal- las primeras células de defensa que llegan a los tejidos afectados; es decir, no es sino hasta que el organismo del individuo produce suficientes linfocitos sensibilizados (que poseen la información genética para reaccionar específicamente con el invasor), cuando los bacilos de la TB son rodeados por cuatro capas celulares [células epitelioides, células gigantes, linfocitos (sensibilizados) y fibroblastos], para impedir que continúen su multiplicación. A esta respuesta del hospedador se le conoce como primoinfección o lesión granulomatosa y representa la principal herramienta del organismo para “controlar a las micobacterias” (ante casi su imposibilidad de erradicarlas). De esta manera, cuando los mecanismos de defensa del individuo se encuentran en condiciones adecuadas, limitan al mínimo el desarrollo de las bacterias de la TB, pero éstas permanecen vivas durante toda la vida de la persona, “a la espera de que ésta experimente alguna depresión inmunológica” que les permita reanudar su crecimiento y, ahora sí, provocar la enfermedad.

Finalmente, aunque el cuadro clínico de la TB pulmonar puede variar, los síntomas más regulares suelen ser: fiebre, astenia (pérdida de fuerza), hemóptisis (accesos tusígenos a través de los cuales el individuo emite fragmentos de expectoración sanguinolenta), pérdida de peso y disnea (dificultad para respirar).

### Otros aspectos asociados a la TB

#### a) Fenómeno de Koch

Se realizó inoculando a *M. tuberculosis* en cobayos, por vía intradérmica; diez a catorce días más tarde, el tejido involucrado evidenciaba una clásica induración-ulceración y los nódulos linfáticos cercanos manifestaban necrosis caseosa. Seis semanas después, en el mismo animal aunque en diferente sitio, se practicaba una segunda inoculación intradérmica del bacilo de Koch y la respuesta, en esta ocasión, aparecía más rápidamente y se resolvía con singular eficacia: sólo dos días después de la inoculación ocurría la induración-ulceración del tejido implicado, pero su cicatrización iniciaba en algunas horas; además, los nódulos linfáticos no alcanzaban a ser afectados.

Estas observaciones permitieron establecer las claras diferencias entre una infección y la reinfección por *M. tuberculosis*, lo cual a la postre condujo a la elaboración de la vacuna antituberculosa: se pensó que podría provocarse una infección controlada en el humano, para que éste, posteriormente, cuando entrara en contacto con alguna cepa virulenta, se comportara como el cobayo durante la reinfección.

## **b) La vacuna BCG (bacilo de Calmette y Guerin)**

Calmette y Guerin, ambos investigadores del Instituto Pasteur, diseñaron la vacuna antituberculosa vigente, atenuando una cepa de *Mycobacterium bovis* (que es estructural e inmunológicamente parecida a las especies que integran el complejo *M. tuberculosis*), proceso que les llevó aproximadamente trece años, porque la mencionada atenuación requirió de que el microorganismo se subcultivara en doscientos treinta y una ocasiones.

De modo que la vacuna BCG está constituida por bacterias vivas, aunque atenuadas; se aplica intradérmicamente o por multipuntura cutánea, alrededor de cuatro semanas después da lugar a una ulceración en el sitio de inoculación y cerca de las ocho semanas totales, el proceso se resuelve dejando una cicatriz que loide en el tejido implicado.

## **c) Prueba de la tuberculina (Mantoux o PPD)**

### **c.1. Obtención del antígeno**

Varias colonias de *M tuberculosis* (obtenidas en Lowenstein Jensen) se depositan en un recipiente con solución salina isotónica estéril y se destruyen con calor; el contenido del recipiente se filtra y el filtrado se trata con sulfato de amonio para precipitar las tuberculinoproteínas, también conocidas como “derivado proteico purificado” (PPD). Evidentemente este producto se distribuye comercialmente y es el antígeno que se emplea para realizar la prueba de la tuberculina.

### **c.2. Metodología**

La prueba se realiza inoculando 2 U de PPD por vía subcutánea (en un antebrazo), considerándose como positiva, si 48 h después aparece un eritema de por lo menos 5 mm de diámetro en el sitio de inoculación.

### **c.3. Objetivo**

La prueba de la tuberculina puede resultar de utilidad en los siguientes casos:

- Para establecer si una vacunación (realizada por lo menos ocho semanas antes) cumplió con su finalidad de inducir la respuesta inmune; en este sentido, la positividad de la tuberculina no garantizará que dicha respuesta haya alcanzado niveles protectores.
- Para detectar si un individuo no vacunado con la BCG ha adquirido la primoinfección.

Evidentemente, la prueba en cuestión no es útil para establecer el diagnóstico de la enfermedad (ya que el paciente puede haber recibido la BCG o haber adquirido la primoinfección y, en realidad, estar padeciendo alguna otra afección), excepto cuando se trata de niños pequeños.

## **d) Patogenia**

Los bacilos de la TB son parásitos intracelulares facultativos (desarrollan dentro y fuera de las células del hospedador) que se transmiten principalmente por las vías inhalatoria (++++), oral (++) - sobre todo en los niños que ingieren leche de bovinos enfermos-, cutánea (+) y oftálmica (+). Se considera que el microorganismo no produce toxinas, si bien se ha comprobado cierta capacidad leucotóxica en algunos de sus componentes estructurales. En este sentido, los factores de patogenidad detectados hasta ahora en el complejo *M. tuberculosis* se mencionan a continuación:

- d.1.** El factor cordón o factor serpiente, que corresponde al micólido (glucolípid) 6,6'-dimicoliltrehalosa y que, además de ser el responsable de la disposición micobacteriana en paralelo y cadenas (*in vitro*), es altamente tóxico para los leucocitos: les inhibe la acción de la succinato deshidrogenasa, provoca el hinchamiento de sus mitocondrias y separa a los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso.

- d.2. Los sulfolípidos, que actúan como fagolisosomas (impidiendo la fusión lisosoma-fagosoma en los fagocitos) y potencian la capacidad del factor cordón.
- d.3. El complejo superóxido dismutasa (SOD)/catalasa, que neutraliza el poder oxidante de los iones superóxido ( $O_2^-$ ) y del peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), presentes en los lisosomas de los fagocitos.

#### **d.4. Epidemiología**

En la actualidad ocurren al año cerca de 8 millones de casos nuevos de TB, de los cuales 3 millones derivan en la muerte del paciente; dichas cifras reflejan el motivo por el que esta enfermedad es considerada como una de las principales causas de mortalidad asociada a un solo agente etiológico.

En 1989 y 1990, la Unidad de TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS) emprendió un estudio para determinar la naturaleza y magnitud del problema mundial, encontrando que más de 1,700 millones de personas, cantidad equivalente a la tercera parte de la población mundial, estaban infectadas<sup>1</sup> por alguna especie perteneciente al complejo *M. tuberculosis* y que, en las naciones industrializadas, la proporción de individuos enfermos -en relación con los no afectados- mostraba una clara tendencia a alcanzar las cifras procedentes de los países en vías de desarrollo.

De hecho, de 1985 a 1991, la frecuencia de TB en E.U.A. se incrementó en más de 18 %, y aún continúa creciendo, considerándose, entre las razones más trascendentes vinculadas a dicho país, al aumento de la inmigración proveniente de áreas endémicas y al deterioro del sistema nacional de salud pero, sobre todo, a la muy progresiva frecuencia de la enfermedad en los individuos que padecen SIDA y a la cada vez más alarmante cantidad de cepas multirresistentes a los fármacos antituberculosos tradicionales.

Por lo que respecta a México, la tasa de morbilidad (el número de nuevos enfermos anuales por cada 100,000 habitantes) asociada al padecimiento ha permanecido estable desde hace aproximadamente 20 años; sin embargo, aquí ocurren el 7 % de los casos mundiales de TB, la afección es la quinceava causa de muerte (con más de 5,300 decesos al año) y sus principales formas clínicas son la TB pulmonar (83 %) y la meníngea (1.2 %); por otra parte, los individuos menos afectados son los menores de 15 años de edad y la incidencia en el sexo masculino es mayor en proporción de 1.3/1.

Finalmente, en nuestro medio también se ha manifestado una muy clara relación entre la TB y el SIDA: las patologías oportunistas que más afectan a los pacientes que padecen esta última enfermedad son: candidiasis (37.6 %), neumonía por *Pneumocystis carinii* (12.2 %) y TB, tanto pulmonar como diseminada (11.5 %); en respuesta, se ha observado que en los enfermos de TB existe cierta predisposición a la adquisición de infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

#### **La nueva TB y la problemática de la multirresistencia a las drogas antituberculosas**

En E.U.A., el actual fenómeno epidemiológico asociado a esta enfermedad ha dado lugar al surgimiento del término “la nueva tuberculosis”, por cuanto que ha sido necesario realizar algunos ajustes a los conceptos que se venían manejando acerca de la TB y del SIDA. En este sentido: **a)** se ha comprobado que los enfermos de SIDA pueden fungir como importantes incubadores y diseminadores de la TB, lo cual hace factible que finalmente sí se decida aislarles del resto de la población (en cuanto les sean detectados los signos y síntomas correspondientes); **b)** buena parte de los casos actuales de TB no se deben a la reactivación del microorganismo que colonizaba desde tiempo atrás al individuo (en forma de primoinfección latente), sino a otra(s) cepa(s) adquirida(s) recientemente [la(s) cual(es) suele(n) mostrar cierta multirresistencia a los antifímicos]; **c)** la notable

---

<sup>1</sup> De acuerdo con los diagramas 1 y 2, así como con otros conceptos manejados en Infectología, infección no siempre implica enfermedad; como se recordará, existen numerosos individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que no muestran signo o síntoma alguno de SIDA.

propagación de numerosas cepas multirresistentes<sup>2</sup> a las drogas antituberculosas está disminuyendo seriamente la efectividad de los regímenes preventivos y terapéuticos dirigidos contra la TB.

Sin lugar a dudas, lo mencionado en los incisos “a” y “b” lleva consigo graves implicaciones, tales como el probable incremento de las penosas discriminaciones a que son sometidos los enfermos de SIDA y la infortunada posibilidad de que las cepas actuales del complejo *M. tuberculosis* posean una mayor virulencia, capaz de superar los mecanismos de defensa de un mayor número de individuos; no obstante, la multirresistencia a los fármacos antituberculosos también representa un motivo de alerta mundial: hoy en día, dependiendo de la región geográfica en estudio, 15 a 33% de los aislamientos clínicos son resistentes al menos a una droga antituberculosa de primera línea<sup>3</sup> y 3.3 a 19% lo son tanto a la isoniacida (INH) como a la rifamicina (RIF), consideradas las más eficaces en la terapéutica de la TB.

Tradicionalmente, el tratamiento de la TB se ha basado en el empleo de más de una droga antituberculosa -en el mismo paciente-, previendo que la cepa implicada pueda resultar resistente a alguna de ellas; sin embargo, la problemática ha alcanzado tales niveles, que en la actualidad se viene trabajando intensamente en la búsqueda de nuevos esquemas terapéuticos dirigidos contra la TB pero, sobre todo, se ha estado difundiendo la recomendación de establecer el tratamiento -para cada enfermo-, con base en el aislamiento de la cepa correspondiente, a fin de someterla a las pruebas de susceptibilidad que revelen su eventual resistencia a uno o más de los agentes antituberculosos.

En cuanto al estudio de nuevos esquemas antimicobacterianos, los analizados hasta ahora incluyen fármacos que venían siendo utilizados contra otra clase de microorganismos; por ejemplo: clofazimine, azitromicina, claritromicina, rifabutina, doxiciclina, minociclina, trimetoprim-sulfametoxazol, etc. Sin embargo, su eficacia contra el complejo *Mycobacterium tuberculosis* ha resultado prácticamente nula (lo cual difiere de lo observado en diversas MNT).

## ii. *Mycobacterium leprae*

Este microorganismo es un parásito intracelular obligado que desarrolla en diversas células de su hospedador, pero principalmente dentro de los macrófagos, incluyendo a los del sistema nervioso; muestra mayor afinidad por los tejidos fríos del cuerpo, tales como nariz, lóbulos de las orejas, nuca, cejas, testículos y espinillas. Por otra parte, no desarrolla *in vitro* y sólo se le ha podido cultivar en el armadillo y el cojinete plantar del ratón.

Con respecto a la lepra, se considera que sólo el 10 a 15 % de la población mundial es susceptible de contraerla y que su transmisión tiene lugar a través de emisiones nasales de los enfermos que son inhaladas, o bien, que penetran por escoriaciones de la piel de los individuos en riesgo.

Es crónica, mutilante, de evolución lenta y su período de incubación varía entre los ocho meses y los treinta años, después de los cuales aparece una mácula hipopigmentada en la piel implicada que, con el tiempo, es sustituida por numerosos lepromas (eritemas de aproximadamente 1 cm de diámetro, con aspecto granular, que semejan los bordes de las verrugas); dado que se afecta principalmente a los tejidos cutáneo, subcutáneo y cartilaginoso, además de la característica anestesia local (cuyo origen

---

<sup>2</sup> El complejo *M. tuberculosis* sólo adquiere la multirresistencia a través de mutaciones cromosómicas espontáneas y no mediante plásmidos R (de resistencia) o bacteriófagos temperados. Algunos genes cuyas mutaciones conducen a la aparición de resistencia hacia alguna droga antituberculosa específica, son: el *katG* (que codifica para la catalasa y peroxidasa) y el *inhA* (implicado en la síntesis de ácido micólico) se relacionan con la resistencia a isoniacida y el *rpoB* (que produce la subunidad beta de la RNA polimerasa) con resistencia a rifamicina.

<sup>3</sup> Las principales drogas antituberculosas de primera línea son isoniacida, etambutol, rifamicina, estreptomina y pirazinamida; los fármacos de segunda línea son el ácido p-aminosalicílico, cicloserina, capreomicina y etionamida, y son más tóxicas y menos eficaces.

tiene que ver con la afectación del tejido nervioso), suele desaparecer el tabique nasal; esta anomalía y la presencia de lepromas en la cara, provocan que el enfermo evidencie el signo conocido como *fascies leonina*.

Desde el punto de vista de la gravedad de la afección, los dos extremos corresponden a: la lepra tuberculoide, que es la menos grave y se caracteriza histológicamente por la presencia, en las zonas afectadas, de algunos linfocitos, macrófagos y escasos de “células lepra” (macrófagos en cuyo interior se evidencian BAAR dispuestos en paralelo y ácidos grasos intracitoplásmicos, acumulados aparentando espuma); la prueba de la lepromina resulta positiva. Por su parte, la lepra lepromatosa es la de mayor gravedad, no manifiesta una citología en la que se evidencien linfocitos y las “células lepra” son abundantes; la prueba de la lepromina es negativa, lo que confirma la ausencia de inmunidad celular en contra del bacilo de Hansen.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza con base en la detección de los signos clínicos correspondientes y en biopsias del tejido afectado teñidas por Ziehl Neelsen. En cuanto al tratamiento, los fármacos adecuados son la diamino difenil sulfona (dapsona o DDS) y la rifamicina, administrados durante tres a cinco años en los casos de lepra tuberculoide y, por toda la vida, en los de la lepromatosa.