

TUBERCULOSIS – PATOGENIA – SITUACION ACTUAL

Antecedentes históricos:

La tuberculosis es una enfermedad que sigue siendo hoy día la enfermedad infecciosa más prevalente en el mundo, se estima que anualmente produce más de 500.000 muertes en la población infantil y más de 2 millones de muertes en la población adulta.

Desde el punto de vista histórico, existen evidencias de infección TBC en momias del antiguo Egipto (mal de Pott), sin embargo epidemiológicamente se convirtió en un problema grave durante la Edad Media, y sobre todo en los siglos XVIII-XIX, debido al cambio factores socio-económicos (revolución industrial, hacinamiento en las ciudades etc.)

La tuberculosis fue definida como entidad clínica con el término de “tuberculosis” en 1830 y el bacilo fue identificado por Koch en 1882.

Durante el siglo XIX, se produjo en Europa un declive “natural” de la infección, seguramente debido a la mejora de las condiciones socio-económicas, con una disminución de casos de un 5-10 % anual, y a partir del descubrimiento de la estreptomycin en 1946, éste declive se hizo más patente, con disminución de un 12-20 % anual. Sin embargo desde el año 1985 hubo un rebrote de casos, coincidiendo con la epidemia de SIDA.

Históricamente, gracias al estudio de la tuberculosis, se han introducido conceptos nuevos en medicina que han supuesto un avance médico aplicable a otros campos. Como ejemplos, la revolución conceptual que supuso el uso de antimicrobianos en lugar del reposo que había sido el pilar fundamental del tratamiento de esta y de otras enfermedades, el concepto de la hipersensibilidad retardada, la transmisión aérea de los gérmenes, etc.

PATOGENIA:

La transmisión de bacilos tuberculosos se produce básicamente por vía aérea, ya que hoy día la vía digestiva es prácticamente inexistente. Las personas infectantes eliminan bacilos a partir de aerosoles (tos, expectoración) y la infecciosidad depende del número de bacilos eliminados por el caso y de la susceptibilidad del huésped.

Las partículas aerosolizadas que contienen bacilos, son suficientemente pequeñas para eludir la 1ª barrera defensiva (aparato muco-ciliar), para alcanzar los alveolos pulmonares, donde comienza la multiplicación de los bacilos. En la zona de inoculación pulmonar, los macrófagos alveolares actúan destruyendo los bacilos. Secundariamente los bacilos son transportados por los propios macrófagos a los ganglios regionales donde se produce la respuesta inmunitaria mediada fundamentalmente por los linfocitos T (inmunidad celular). El tiempo que transcurre desde la entrada del bacilo al organismo hasta que se establece la respuesta inmunitaria es el período de incubación que oscila entre 6 a 8 semanas.

Puede ocurrir que antes del desarrollo de la respuesta inmunitaria celular se produzca una diseminación vía linfo-hematógena que dé lugar a siembra de bacilos en diversos tejidos: zonas apicales de pulmón, vértebras, epífisis de huesos largos etc. que condicionen la evolución ulterior a enfermedad progresiva tras períodos largos de latencia.

En la mayoría de los casos de infección tuberculosa, hay una destrucción rápida de bacilos y no se produce enfermedad, el único indicio residual es la positividad de la PPD. En general, en los casos en que se produce diseminación linfo-hematógena, el

patrón de la enfermedad depende de la susceptibilidad del huésped y de la cantidad de bacilos infectantes. Habría tres formas:

- 1) Diseminación L-H oculta: puede no manifestarse nunca enfermedad o puede inicialmente ser oculta pero aparecer al cabo de meses o años reactivación del foco de infección: TBC pulmonar, ósea, renal.
- 2) Formas graves: “formas tifoídicas” diseminadas con afectación de piel, coroides, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías generalizadas. Estas formas son raras.
- 3) Otras formas graves: TBC miliar y meningitis que son más prevalentes en niños.

INMUNOPATOGENIA

La infección por micobacterias produce una serie de respuestas inmunitarias :

- Respuesta preinmune o innata
- Respuesta antígeno-específica
- Respuesta mediada por linfocitos y linfoquinas.

Respuesta preinmune: Los macrófagos alveolares actúan fagocitando los bacilos tuberculosos a nivel de los alveolos pulmonares. En esta fase puede ocurrir que los bacilos sean destruidos en su totalidad o que se produzca una persistencia y replicación de los mismos dentro del macrófago alveolar, debido a que las micobacterias poseen mecanismos que les permiten eludir los mecanismos bactericidas de los macrófagos: enzimas hidrolíticos, productos nitrogenados etc.

Los macrófagos además del mecanismo de fagocitosis utilizan otros mecanismos para el control de la infección: producción de Interferones e interleuquinas (IL-12, IL-15, y factor de necrosis tumoral). El factor de necrosis tumoral es fundamental para producir una respuesta granulomatosa adecuada. Las interleuquinas a su vez actuarían reclutando nuevas células defensivas al foco de infección: monocitos, macrófagos y linfocitos.

Esta 1ª respuesta defensiva limita la replicación inicial pero generalmente es insuficiente para eliminar todos los bacilos. Subsecuentemente se produce la migración de macrófagos y células dendríticas infectadas a los ganglios linfáticos regionales, donde tiene lugar la respuesta antígeno específica.

Respuesta antígeno-específica: Depende de una acción coordinada entre los linfocitos T, macrófagos y otras células presentadoras de antígeno, especialmente células dendríticas.

La respuesta antígeno-específica se produce en los ganglios linfáticos regionales. El desarrollo de inmunidad protectora frente al bacilo tuberculoso es críticamente dependiente de los linfocitos T- CD4 . La respuesta de hipersensibilidad retardada depende de estas células (células memoria), que darán lugar a la respuesta de hipersensibilidad retardada (PPD). Así los sujetos con déficit inmunitario de linfocitos CD4, como los infectados por el virus VIH, tiene mayor riesgo de padecer esta infección.

Citoquinas: Los linfocitos T y los macrófagos elaboran citoquinas (IL-12, IL-15), que permiten el reclutamiento de células defensivas al foco de infección y el aumento de la actividad microbicida. La citoquinas a su vez, inducen la elaboración de factor de necrosis tumoral (NTF) e interleuquinas por los macrófagos cerrando el círculo. El Interferón Gamma en concreto es un factor clave para el control de la infección. Se han descrito familias con mutaciones del gen implicado en la síntesis de cadenas de IFN Gamma que presentan infecciones diseminadas por micobacterias tuberculosas y atípicas.

Situación inmunológica en el niño:

Muchos de los componentes del sistema inmune que controlan la infección por micobacterias son diferentes en los niños con relación a los adultos, tanto cualitativa como cuantitativamente. Esta situación en conjunción con otros factores genéticos,

ambientales, grado de exposición a la infección, pueden llevar a que la infección progrese a enfermedad y esta sea más severa.

-Fase de respuesta preinmune: Los macrófagos alveolares de los niños, sobre todo lactantes, tienen disminuida su capacidad bactericida, la quimiotaxis y el reclutamiento de monocitos y macrófagos en tejidos. Se ha objetivado que hasta los seis años de edad no se alcanzan los niveles de respuesta del adulto. Además en niños pequeños, dichas células tienen menor capacidad de producir citoquinas en respuesta a la infección.

Todo ello lleva a que la carga bacteriana, antes de que se produzca el inicio de la respuesta inmune (respuesta antígeno específica y elaboración de citoquinas) sea elevada, por lo que la probabilidad de diseminación de los bacilos está aumentada, serían niños con PPD negativas y formas clínicas severas: TBC miliar y/o meningitis tuberculosa.

-Fase de respuesta antígeno-específica: En los niños hay una capacidad de respuesta de células dendríticas disminuida tanto cuantitativa como cualitativamente. Esto se traduce en que a nivel del ganglio linfático la respuesta está retrasada, con menor capacidad de respuesta inmunitaria celular (PPD -), por lo que aumenta la probabilidad de diseminación de los bacilos.

La eficacia de BCG en proteger frente a formas diseminadas de tuberculosis (miliar, meníngea), sugiere que una inmunidad parcial preexistente es suficiente para proteger frente a formas diseminadas de la infección.

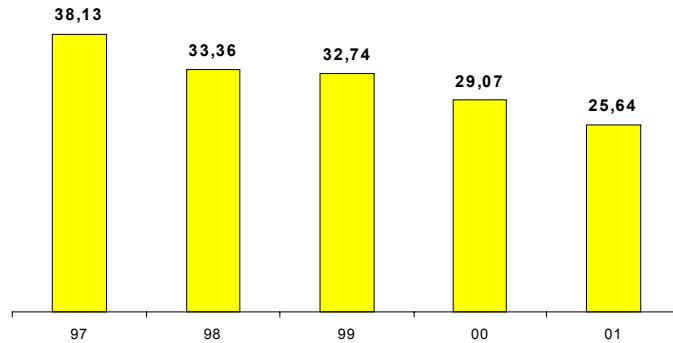
-Linfoquinas: Los linfocitos T (CD4) tienen menor capacidad para producir linfoquinas, en concreto en los niños hay una menor respuesta en la producción de IFN Gamma y FNT que son elementos esenciales para una respuesta vigorosa frente a la infección por micobacterias.

SITUACION DE LA TBC ACTUAL

En el año 1995 se puso en marcha en la CAPV el Programa para el control de la TBC, con objeto de mejorar los múltiples aspectos esenciales para el control de esta enfermedad: declaración de casos, estudio de contactos, valoración del cumplimiento de tratamiento etc. En la figura 1, se aprecia que la tasa global de TBC en la población general ha disminuido desde 38,13 casos /100.000 habitantes en el año 97, hasta un 25,64/100000 casos en el año 2001. Es evidente que desde el punto de vista epidemiológico, la situación en nuestra Comunidad ha mejorado ostensiblemente y se puede decir que nos acercamos a las tasas de otros países europeos con baja endemia de TBC que tienen tasas de tuberculosis menores o iguales a 20/100000.

Figura 1

Tasas de TBC - CAPV



En relación a la población pediátrica, en un estudio multicéntrico realizado en España en el año 97, se puede apreciar en la figura 2, que las tasas en niños de nuestra Comunidad son inferiores al resto del país, en concreto si comparamos nuestras tasas con las de Cataluña, Comunidad similar desde el punto de vista socio-económico, podemos apreciar que nuestras tasas en el grupo de edad pediátrico son inferiores, mientras que en el resto de grupos de edad son similares. Los datos concretos de TBC en niños en nuestra Comunidad, están reflejadas en la figura 3.

Figura 2

Proyecto Multicéntrico Investigación sobre TBC Tasas por grupos de edad

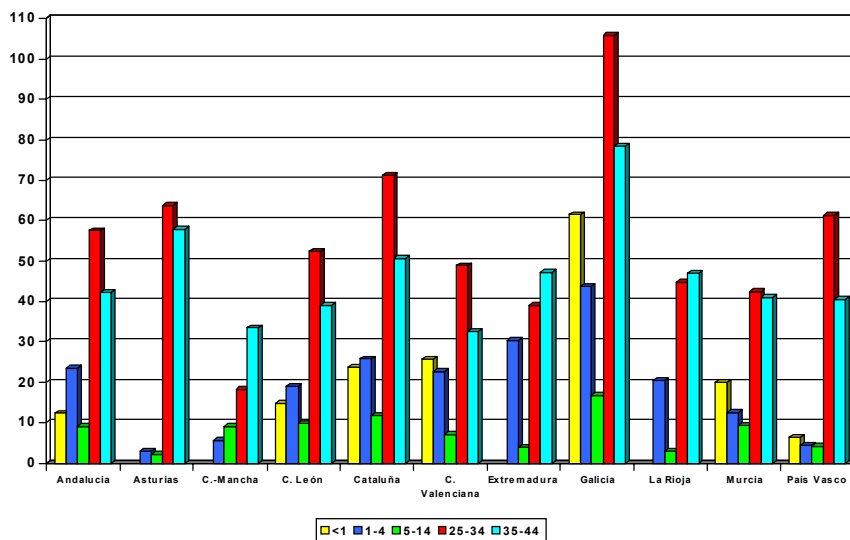
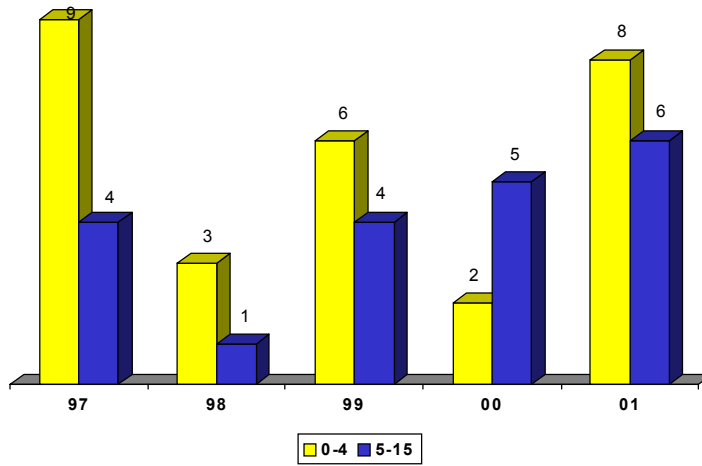


Figura 3

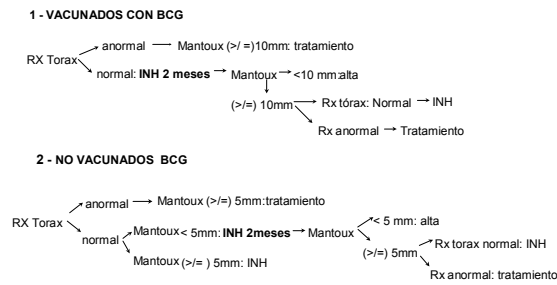
Casos TBC en niños



Uno de los pilares del Control de la TBC es el estudio de contactos. En nuestra Comunidad en la que se administra BCG, hay que ser muy cuidadosos en la indicación de la PPD. En el manual “Programa de prevención y control de la tuberculosis - Documento de Consenso”, publicado por el Gobierno Vasco en Mayo 2001, se refleja el esquema de actuación para el estudio de contactos en los niños (figura 4).

Figura 4

CONVIVIENTES TBC BACILIFERA



Cuando hay que realizar estudio de contactos en niños a partir de un caso bacilífero, se aconseja realizar RX de tórax basal y administrar quimioprofilaxis durante 2 meses, postponiéndose la administración de PPD a las 6-8 semanas del diagnóstico del caso índice. La razón de esta actuación es debido a que por una parte, se debe de dejar transcurrir 6-8 semanas (período de incubación de la TBC), antes de administrar PPD y por otra parte se debe evitar el efecto booster ya que si se administra PPD inicialmente y

ésta resulta negativa, habría que repetir la prueba al cabo de 6-8 semanas lo cual dificultaría la interpretación en niños vacunados (efecto booster/infección TBC). El estudio de contactos es una de las actuaciones básicas para el control de la TBC. Con objeto de que sea realizado de forma protocolizada y que los datos obtenidos sean informados a Sanidad, es deseable que se realicen de forma centralizada.