

Bacterias del género *Mycobacterium*

Las especies con mayor importancia médica del género *Mycobacterium* comprenden: a) el complejo de micobacterias tuberculosas (MT), con *M. tuberculosis* como especie paradigmática que causa la tuberculosis (TB); b) las micobacterias no tuberculosas, que causan diversos tipos de enfermedades, especialmente en pacientes con SIDA; y c) la especie causante de la lepra, *Mycobacterium leprae*.

Tuberculosis (TB)

Aspectos epidemiológicos. La TB es una enfermedad diseminada por los cinco continentes, y tiene particular importancia en los países no desarrollados. Si bien la TB afecta mayormente a individuos de los peldaños más bajos de la escala social, no hay sector de la sociedad exento del riesgo de contraerla. La incidencia mundial de TB es de 8 a 12 millones de casos de TB activa por año, la prevalencia supera los 20 millones y las muertes alcanzan los 3 millones por año. MT es un patógeno primario y no existen portadores sanos: quien lo porta está necesariamente infectado. El MT es el agente causal de la mayoría de los casos de TB humana en Argentina, con una incidencia de aproximadamente 14.000 nuevos casos por año. Se estima que del 25 al 50% de la población mundial sufre o ha sufrido la primoinfección con la MT. La transmisión de la MT ocurre más frecuentemente por vía aerógena, a través de microgotas que se producen al toser, estornudar o aún al hablar. MT puede también causar infección al ingresar a través de microlesiones cutáneas. El personal que trabaja con bovinos también puede adquirir *M. bovis* al manejar reses infectadas. Otra puerta de entrada es la gastrointestinal, cuando se ingieren MT presentes en materiales contaminados, como en utensilios de mesa, o cuando se consumen productos no pasteurizados derivados de bovinos enfermos.

Patogénesis. La TB puede afectar a cualquier órgano, pero como la vía de ingreso más frecuente es la inhalatoria, la presentación más habitual de la TB es la pulmonar. Las MT inhaladas se depositan en el pulmón y los macrófagos alveolares son las células que inicialmente fagocitan a los MT en un proceso mediado por diversos receptores. Las células de la inmunidad innata del huésped poseen además otros receptores que reconocen diversos patrones (PAMPs) presentes en los MT. Estos son los receptores tipo Toll (TLR): el TLR2 reconoce lipoproteínas, el TLR4 reconoce lipoarábino-manano (LAM) y el TLR9 reconoce ADN bacteriano. El impacto de los respectivos ligandos bacterianos sobre estos receptores produce en general la liberación de citoquinas e interleuquinas proinflamatorias. Una vez fagocitado, MT se aloja dentro de los fagosomas. Los sulfátidos de la envoltura bacteriana y el amoníaco producido por la bacteria impiden la fusión de los lisosomas con los fagosomas y la acidificación del contenido lisosomal, respectivamente. Las MT se desarrollan en el medio intracelular sin ser inhibidas por 3 a 4 semanas, con

diseminación de la MT a tejidos contiguos o por vías linfáticas. Al cabo de 5 a 6 semanas comienzan a desarrollarse las respuestas inmunes adquiridas, con un equilibrio entre respuestas Th1, Th2 y Th17 contra los antígenos micobacterianos, lo que puede verificarse por la aparición de hipersensibilidad retardada (positivización de la prueba de la tuberculina o de la PPD, o reacción de Matoux). El equilibrio entre estas respuestas inmunes determina el curso de la enfermedad: la curación requiere un predominio de la respuesta Th1. Hasta aquí el paciente puede permanecer asintomático o sólo sufrir síntomas leves no específicos. Si la respuesta Th1 predomina, el individuo se cura y la primoinfección tuberculosa llega a su fin. Si predominan las Th2 y la Th17, la TB se instala y comenzarán los signos y síntomas de la TB. La expresión patológica de la enfermedad depende de la cantidad de antígeno depositado y de la magnitud de la reacción de hipersensibilidad. La lesión, o tubérculo, se necrosa, crece de tamaño y presiona sobre vasos y vías aéreas, que sufren erosión y ruptura, con pasaje del contenido de los tubérculos (caseum) y del MT a las vías aéreas (el paciente se vuelve bacilífero). La erosión de los vasos y el pasaje de sangre al espacio aéreo determinan la hemóptisis (esputo sanguinolento).

En los últimos 30 años se ha observado que la tuberculosis es muy frecuente en individuos que sufren infección por el VIH. Los signos característicos de la reactivación de la TB aparecen durante los primeros estadios del SIDA, cuando aún pueden manifestarse fenómenos de hipersensibilidad que posibiliten la expresión de las lesiones típicas. Si el individuo infectado con el VIH ya ha alcanzado el estadio de inmunodeficiencia clínica severa, el MT no podrá generar fenómenos de hipersensibilidad ni las lesiones características. En estos casos las micobacterias se diseminan rápidamente y causan una enfermedad sistémica que pueden llevar al paciente a la muerte en tan sólo 8 a 12 semanas. La casuística local en individuos con SIDA muestra una alta incidencia de micobacteriosis producida por *Mycobacterium* no tuberculosos altamente resistentes a las drogas antituberculosas. En Buenos Aires cerca de la cuarta parte de los pacientes con SIDA sufren alguna patología causada por micobacterias y, entre ellos, el porcentaje debido a micobacterias no tuberculosas puede variar del 10 al 35% según la zona que se trate.

Diagnóstico. El diagnóstico presuntivo ante una sospecha de TB pulmonar se alcanza por la evaluación física, radiológica y anamnésica del paciente, más el resultado de la búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en el esputo. La prueba de la PPD sólo tiene valor diagnóstico en países desarrollados con baja incidencia de primoinfección y en donde no se vacuna a los niños. En Argentina, que tiene de mediana a alta incidencia de primoinfección en la niñez temprana y en donde los niños son vacunados dentro de los 30 días de su nacimiento, la prueba de la PPD tiene poco o ningún valor diagnóstico.

Si bien el cultivo en medios semisólidos puede seguir siendo un método recomendable, el diagnóstico de certeza de una TB se alcanza en la actualidad por cultivo de muestras en medios líquidos con monitoreo automatizado o por amplificación de secuencias específicas de MT por amplificación de ADN por “Real Time” PCR. Mediante los sistemas de detección automatizados puede detectarse la presencia de MT tras apenas 5 a 14 días de cultivo, dependiendo la densidad bacteriana en la muestra inicial. El agregado de un inhibidor del crecimiento del complejo *M. tuberculosis* (que incluye además de esta especie a *M. bovis* y *M. africanum*) a un frasco de cultivo paralelo, permite una identificación preliminar rápida. Los distintos sistemas disponibles se diferencian en el método de detección del crecimiento de las micobacterias. El sistema BACTEC 460TB utiliza en el medio de cultivo ácido palmítico marcado con ^{14}C y el instrumento detecta la producción de CO_2 radiactivo. Otros sistemas no utilizan radiactivos sino la detección de fluorescencia, como el BACTEC 9000MB o BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson) y el MB /BacT ALERT 3D (Biomérieux). El método de amplificación Xpert MTB/RIF está recomendado por la Organización Mundial de la Salud para países en los que la TB es endémica. Utiliza la amplificación por “Real-Time” PCR de secuencias específicas de ADN de MT y del gen que codifica la resistencia a la rifampicina. Permite la obtención de resultados en 120 minutos a partir de una muestra de esputo.

Prevención. La vacuna BCG contiene una cepa de *Mycobacterium bovis* con un grado bajo y conocido de virulencia. vacunación (Bacilo de Calmette-Guerin). La aplicación subcutánea del BCG produce una primoinfección atenuada, que se localiza y restringe al área de la inoculación. La vacunación con BCG induce positividad de la reacción a la PPD por un período de 3 a 4 años. La vacunación con BCG parece no prevenir la primoinfección tuberculosa. Pero es cierto que cuando se produce la enfermedad tuberculosa en un niño vacunado, ésta generalmente cursa con presentación más leve. Y más importante aún, se ha comprobado que la incidencia de meningitis tuberculosa en individuos vacunados disminuye a valores insignificantes.

Tratamiento. La estrategia para el tratamiento de la tuberculosis consiste en administrar una combinación de agentes quimioterápicos y antibióticos por largos períodos, con el objeto de reducir la carga bacteriana y evitar la selección de variantes resistentes de la MT. El tratamiento más efectivo en la actualidad se realiza con un esquema de 4 drogas (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomina), los primeros dos meses, seguido de dos drogas (isoniacida, rifampicina) por 4 meses más. Es importante evaluar el patrón de susceptibilidad antimicrobiana de las MT porque existen cepas resistentes a la rifampicina y a otros antibióticos.