medicina

FUNDADA EN 1939
PUBLICACION BIMESTRAL

(Registro de Propiedad Intelectual Nº 1.051.984)

MEDICINA no tiene propósitos comerciales. El objeto de su creación ha sido propender al adelanto de la medicina argentina. Los beneficios que pudieran obtenerse serán aplicados exclusivamente a este fin.

Publicada con el apoyo del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

EDITORIALES

Inmunoterapia: nuevas estrategias para aumentar la respuesta inmune en tuberculosis

Los científicos enfrentan el desafío de concebir nuevas formas de resolver antiguos problemas. No siempre se sustentan en ideas originales; a menudo los investigadores actualizan y recrean viejos postulados utilizando tecnología compleja y de gran precisión. Los estudios recientes sobre inmunoterapia en tuberculosis podrían ser un ejemplo de este tipo de proceso exploratorio.

A pesar de los excelentes resultados alcanzables con los tratamientos quimioterápicos supervisados aún no se cuenta con una terapéutica óptima para el control de esta enfermedad. La necesidad de utilizar en forma prolongada varias drogas (6-9 meses) crea dificultades que llevan a que una parte de los pacientes abandonen el tratamiento.

El interés por la inmunoterapia asociada al tratamiento con drogas antituberculosas se basa en la posibilidad de reducir la duración del mismo en 2 ó 3 meses sin alterar su eficacia, e incluso en aumentarla mediante la eliminación de la población bacilar residual (bacilos persistentes o durmientes) que puede mantenerse estable aún después del tratamiento, y ser el origen de posteriores reactivaciones o recaídas.

Las especulaciones sobre las maneras de potenciar las fuerzas del propio organismo destinadas a eliminar al bacilo se remontan al siglo pasado. En 1890, Koch (*Br Med J* 2: 1193, 1890) afirmó que repetidas inyecciones de un extracto de bacilos (tuberculina) tenían efecto terapéutico. Quienes luego intentaron confirmarlo fracasaron y hasta tuvieron resultados adversos. Hoy se retoma la idea, pero después de haber adquirido conocimientos sobre los componentes del bacilo que son capaces de estimular la respuesta inmune.

Según ciertas evidencias, son los epitopes no exclusivos de *Mycobacterium tuberculosis* los que pueden gatillar una respuesta protectora (Rook y col., *Tubercle* 62: 63, 1981). Partiendo de este concepto, Stanford y col. (*Tubercle 71: 77* y 87, 1990) utilizaron como inmunoestimulante una micobacteria ambiental nunca asociada con enfermedad en el hombre. Inyectaron a pacientes tuberculosos, por vía, intradérmica una suspensión de *M. vaccae* un mes después de iniciada una quimioterapia de nueve meses. El estímulo tuvo algunos efectos sobre la respuesta inmune: restauró en casi un tercio de los pacientes la capacidad de sus linfocitos T para reconocer in vitro a los antígenos micobacterianos y disminuyó la necrosis tisular en la reacción tuberculínica. Además, se observó aumento de peso y algún mejoramiento radiológico en uno de los grupos tratados. Sin embargo, es posible prever dificultades en el logro de un estímulo universal por esta vía, dado que el complejo mayor de histocompatibilidad está involucrado en el reconocimiento de los antígenos. Esto puede determinar que, según los marcadores que porten sus células, diferentes individuos puedan responder con distintos mecanismos a un mismo antígeno o no reconocerlo en absoluto (Rook, *Clin Exp Immunol 69*: 1, 1978).

Otros investigadores han empleado inmunofármacos de acción no específica, tales como el levamisol. Esta droga, utilizada principalmente para el tratamiento de parasitosis, fue capaz de inducir in vitro la proliferación de linfocitos T estimulados con PPD, de pacientes tuberculosos (South African Research Council, *TBRI Bulletin 3*: 11, 1982). Singh y col (*Am Rev Respir Dis: 123*: 277, 1981) encontraron en un grupo de 50 casos, que el levamisol contribuyó a la mejoría radiológica, sin modificar otros elementos clínicos. Recientemente, una experiencia ampliada con 504 pacientes refutó estos resultados y estableció, además, que la droga no disminuia la probabilidad de recaída en los dos años subsiguientes a la

Copyrighted material

finalización del tratamiento (Kenyen/Zambian/Britihs Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis: 140*: 990, 1989). Lamentablemente en este último estudio no se investigó la respuesta inmune celular, por lo que no se pudo descartar que, aún sin signos obvios, haya existido alteración de los indicadores inmunológicos.

El esquema clásico de la respuesta inmune celular a las micobacterias establecía que el macrófago activado mata a los bacilos fagocitados (Collins y Mackaness, *Cell Immunol 1:* 266, 1970). Pero aparentemente, la bacteriostasis y no la bacteriolisis es el resultado más frecuente de la actividad del macrófago humano sobre los bacilos tuberculosos fagocitados. (Lowrie, *Clin Exp Immunol 80:* 301, 1990).

La investigación se ha dirigido entonces hacia los inmunomoduladores naturales: sustancias producidas por las células responsables de la respuesta inmune. En ocasiones estas sustancias son tóxicas y se estimulan o inhiben mutuamente. Cuatro de las más potentes han sido probadas como agentes inmunoterapéuticos: el interferon gamma (IFNγ), el factor de necrosis tumoral (FNT), la interleuquina 2 (IL-2) y el calcitriol. De modo general, no se ha alcanzado con ellas los resultados esperados en base a los efectos que eran capaces de inducir in vitro.

Se pensó que el IFN-γ podría tener efecto sinérgico o aditivo con las droga antituberculosas ya que es una linfoquina activadora de los macrófagos. Sin embargo, en ratones contribuyó a controlar la proliferación de bacilos sólo cuando se lo administraba en forma previa a la infección; y no potenció la actividad bactericida ni de la isoniacida (INH) ni de la rifampicina (RFP) (Khor y col, *Br J Exp Path 67:* 587, 1986). Por lo tanto, su efecto sería mínimo o nulo en la enfermedad crónica.

El FNT o caquectina es secretado por los macrófagos activados con IFN-g (Rook, *Br Med Bull 44:* 611, 1988). Es responsable de ciertos efectos sistémicos que acompañan a la respuesta inmune: actúa sobre los centros cerebrales como pirógeno, estimula la producción de las proteínas de la fase aguda, contribuye a la aparición de caquexia inhibiendo a las enzimas que intervienen en el almacenamiento de grasas, origina hemorragia y necrosis de tumores. Ciertos glucolípidos (Moreno y col, *Clin Exp Immunol 76:* 240, 1980) y péptidos (Wallis y col., *Proc Natl Acad Sci 87:* 3348, 1990) de *M. tuberculosis* estimulan la expresión de esta citoquina que tendría un rol central en la formación del granuloma y en la eliminación de los bacilos. Los primeros intentos para controlar una microbacteriosis con el aporte exógeno de FNT se realizaron con el complejo *M. avium*. Bermudez y col. (*Antimicrob. Agents Chemother. 32:* 1149, 1988) demostraron que el FNT potencia la actividad micobactericida de la amicacina, roxitromicina y azitromicina en cultivos de macrófagos infectados. Asociando FNT a la IL-2 (factor de crecimiento de linfocitos T) se redujo en ratones la bacteremia por *M. avium*. La administración conjunta de ambas linfoquinas permitió utilizar dosis menores sin pérdida de eficacia, lo que disminuiría la potencial toxicidad (Bermudez y col., *J. Immunol. 143:* 2296, 1989). Resta saber si es posible lograr resultados similares en la infección por *M. tuberculosis*.

También se ha observado —como interacción entre antibióticos y factores inmunitarios— que la ciprofloxacina, además de ejercer su actividad bactericida, suprime la producción de FNT por los macrófagos humanos (Bailly y col. *Int J Immunopharmacol 12:* 31, 1990).

Otro ejemplo de esta interacción: la INH sólo es capaz de matar los bacilos en reproducción activa por lo que los bacilos atrapados dentro del macrófago escapan a la acción de la INH. Sólo con la lisis del macrófago —que podría ser producida por las células T citolíticas— los bacilos ya liberados, al reproducirse en el medio extracelular, pueden ser muertos por la INH (Kaufmann y Flesch, *Res Microbiol 141:* 244, 1990). Este es un efecto "indeseable" de la inmunidad celular humana: los bacilos persistentes son protegidos dentro del macrófago. ¿Qué influencia puede tener entonces la vacunación BCG sobre la actividad de las drogas antituberculosas? Dhillon y Mitchinson (*Br J Exp Path 70:* 103, 1989) hallaron que el efecto bactericida de la INH y también de la RFP se incrementó en el cobayo vacunado pero no así el de la INH en el ratón. Estas diferencias se deberían al diferente mecanismo de la respuesta inmune en los macrófagos de cada especie: bactericida en el cobayo, y bacteriostática en el ratón. En esto el hombre se parecería más al ratón que al cobayo, y por lo tanto la vacunación reciente no tendría en él efecto beneficioso sobre la acción de estas drogas.

Por fin, otro inmunomodulador —cuya eficacia se está investigando in vitro— es el calcitriol, forma activa de la vitamina D_3 que puede ser sintetizada a partir de su precursor por los mismos macrófagos cuando son activados por el IFN-γ. El calcitriol, además de actuar en el metabolismo del calcio, estimula la liberación del FNT (Rook y col. *Bol UICTER 65:* 25, 1990). En altas concentraciones inhibe la multiplicación intracelular del bacilo de la tuberculosis y es capaz de potenciar la capacidad bactericida de la pirazinamida en el medio intracelular. También se ha observado una acción similar con el ácido retinoico,

Copyrighted material

en concentraciones bajas (Crowle y Ross, *Infect Immunol* 57: 840, 1989). Dado que los niveles elevados de vitamina D pueden provocar serias perturbaciones del metabolismo del calcio, es necesario realizar rigurosos estudios del efecto dosis dependiente antes de avanzar en la experimentación. Intuitivamente, muchos años atrás se utilizaban aceites ricos en esta vitamina para tratar a la tuberculosis cutánea.

Viejas ideas y nuevas alternativas que dejarán de ser especulativas en la medida que se conozca más completamente el sistema que se pretende controlar.

Lucía Barrera, Isabel N. de Kantor

La medicina, los enfermos y los números

Ninguna investigación puede ser llamada verdadera ciencia sin superar la prueba matemática.

Leonardo Da Vinci

Para la investigación en cualquier área de la medicina, clínica o experimental; para la comprensión y la enseñanza de la medicina; para la aplicación de la medicina —arte o ciencia— por los médicos a los enfermos, los números desempeñan una función incuestionable. No se sabe cuando el hombre adquirió la noción de los números, debe hacer mucho, y hasta se supone que algunos animales pueden contar, por lo menos hasta 4, y tampoco se conoce cuando en la conciencia humana nació el concepto de 5, después de descubrir que tanto la mano como el pie tienen ese número de dedos, pero sí se sabe con certidumbre que los sumerios ya los escribían allá por el año 3.000 antes de Cristo. Después de Pitágoras, los números irrumpieron en la medicina de Hipócrates vía los 4 elementos de Empédocles: aire, fuego, agua, tierra, y su correspondencia con las 4 cualidades de Platón y Aristóteles: seco, frío, caliente y húmedo, dio el primer paso hacia la química y el metabolismo con el ulterior crecimiento del número de elementos conocidos, sus números y pesos atómicos y la multiplicación y complejidad de sus leyes. Después vino Galeno y durante largo tiempo el papel de los números en la medicina cambió poco, salvo para el recuento de los elementos anatómicos y aunque se apreciaban los movimientos y el ritmo de la respiración, los latidos cardíacos y la temperatura corporal, recién fueron numerados cuando Galileo (1564-1642) inventó el termómetro, y Sanctorio (1561-1636) introdujo el aparato llamado *pulsilogium*. El progreso fue lento y estos registros no entraron en la práctica clínica hasta mediados del siglo XIX, cuando Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872) comenzó a contar las pulsaciones utilizando su reloj y Carl Wunderlich (1815-1877) fabricó un termómetro portátil en sustitución de los disponibles en ese tiempo, parecidos a una escopeta y que requerían 10 ó 15 minutos para indicar la temperatura axilar. En época algo más reciente, gracias a los dos Emilios, Fischer (1852-1919) y Abderhalden (1877-1950) y sus seguidores, la expresión bioquímica numérica en la sangre, orina y otros humores expandió su aplicación clínica, agregándose al peso corporal, la temperatura, el pulso y los valores de la presión arterial, popularizada desde 1896 por Riva Rocci. Al mismo tiempo la cuantificación de células, cromosomas y genes, y la medición de ondas, ritmos y respuestas inducidas artificialmente, ampliaron y diversificaron el panorama. A partir de la introducción de las estadísticas vitales en el siglo XVII, la proyección de los números en la medicina, inclusive el diagnóstico, el pronóstico y la terapéutica se amplió significativamente gracias al tesón del mencionado Louis.

Cumplida esta introducción se está en condiciones de recordar algo más concreto acerca de la relación de los números con la medicina, sino también con los enfermos, tanto si son conscientes de ellos en vinculación con su mal, como si no lo son, en un caso en forma abierta y clara, y en el otro, secreta y misteriosa. Aunque en el momento de pasar de la salud a la enfermedad la edad puede aparecer como carente de importancia, es la que decide si el enfermo entrará en el dominio de la neonatología, la pediatría, la hebiatría o la geriatría, situándose entre las dos últimas una ancha franja en la que el número de años carece de particular significado. Por bien conocido, el número de años no generará problemas entre el médico y el enfermo, contrariamente al de pulsaciones, pues en este caso si el médico anuncia 72

Copyrighted material