



LA PÉRDIDA DE PESO EN EL PACIENTE CON TUBERCULOSIS PULMONAR, UN CONTEXTO DONDE LA ALTERACIÓN INMUNO-ENDOCRINA COEXISTE CON DÉFICIT METABÓLICO

En entidades nosológicas de diferente naturaleza, por ejemplo las enfermedades infecciosas, el individuo pone en marcha una reacción defensiva con un gran componente inflamatorio denominada la respuesta de fase aguda, la cual conlleva a la producción de alteraciones inmunológicas, metabólicas, neuroendócrinas y hasta conductuales.¹ La fiebre, la somnolencia, el letargo o bien la anorexia, son expresiones típicas de ello y en su conjunto reciben el nombre de conducta ligada a la enfermedad. Dicha reacción de adaptación procura ser beneficiosa para el huésped, al menos durante la etapa inicial del proceso,² puesto que la anorexia disminuye el gasto energético ocasionado por la búsqueda de alimento y reduce el crecimiento del agente patógeno al menguar la disponibilidad de nutrientes, tal como el hierro libre.³ Sin embargo, una reacción excesiva o prolongada acaba comprometiendo al organismo.

Los datos de la literatura dan cuenta que las citoquinas y las hormonas están vinculadas a este tipo de manifestaciones habida cuenta de su participación en la regulación de los cambios metabólicos a través de acciones centrales y periféricas. Lo que de algún modo plantea el establecimiento de un nuevo *set point* metabólico. Los seres vivos requieren un aporte relativamente estable de energía para preservar las funciones vitales. Hoy se sabe que el armado de la respuesta inmune y la inflamación coexistente tienen un costo energético muy significativo,⁴ por lo que ante una infección que no logra resolverse suele sobrevenir un déficit metabólico capaz de afectar la reacción defensiva con un curso aún más sombrío de lo que ya constituía un problema.

Además de los factores neuroendócrinos e inmunológicos, la comunicación entre metabolismo y respuesta inmune también requiere la participación de mediadores del tejido adiposo que hacen de enlace entre inmunidad y

balance energético (leptina y adiponectina, entre otros) como así también compuestos ligados a la ingesta alimenticia, por ejemplo la ghrelina. En la mayoría de los mamíferos y particularmente en los roedores pequeños los depósitos de tejido adiposo blanco representan una parte sustancial de la reserva energética y les compete un rol muy importante en el mantenimiento de procesos fisiológicos de alta demanda de energía, como lo es la respuesta inmune. Tan es así, que la reducción de la grasa corporal total se correlaciona con un deterioro de la inmunidad en un amplio rango de especies, entre ellas el hombre.^{6,7}

Retornando a la situación donde el patógeno coloniza al individuo, el montaje de la reacción de alarma primordialmente está gatillado por estructuras de los microorganismos tales como la pared bacteriana, ácidos nucleicos y glicoproteínas virales, habida cuenta de la capacidad de estas estructuras para inducir la liberación de citoquinas proinflamatorias, como interleuquina 1 beta (IL-1 β), IL-6, factor de necrosis tumoral alfa e interferones (IFNs) por parte de las células inmunocompetentes. Entre la variada gama de efectos, estos mediadores pueden ocasionar fiebre, sueño, activación del eje hipotalámico/pituitario/adrenal y reducción de la ingesta alimenticia.^{1,2,5} Esto último en parte debido a que las citoquinas y los productos microbianos ocasionan un incremento dosis-dependiente en la expresión de leptina en tejido adiposo.⁸

Desde el punto de vista molecular, el nexo entre metabolismo e inflamación está centralizado en receptores nucleares conocidos como los activados por factores de proliferación peroxisomal (PPAR) y los receptores X hepáticos (LXR); que en definitiva son factores de transcripción activados por ácidos grasos no esterificados y metabolitos del colesterol, respectivamente. Su accionar sobre la expresión de un amplio rango de genes vinculados al metabolismo y la inflamación los convierte en blancos

muy relevantes para poder modular ambos tipos de respuestas. Ambos receptores operan sobre la actividad metabólica requerida para sostener la respuesta inflamatoria a la vez que también pueden modular la vía de la inflamación y de ese modo modificar el estado metabólico celular.^{9,10}

Así las cosas, resulta claro que los cambios metabólicos vinculados con una patente neuroinmunoendocrina tendiente a un balance negativo, la menor ingesta alimenticia y la consecuente reducción del peso corporal durante cuadros infecciosos remisos, pueden llegar a producir un estado de consunción. La tuberculosis (TB) es un ejemplo muy representativo –si no el más saliente– de ello. La naturaleza crónica de la enfermedad implica una respuesta inmunoinflamatoria prolongada y sostenida, la cual puede repercutir sobre el estado metabólico y neuroendócrino del paciente para afectar la homeostasis y de hecho su respuesta defensiva. Con el propósito de contribuir al mejor conocimiento de la compleja serie de interacciones vinculadas al desarrollo de patología, hemos constatado que los pacientes con TB activa presentan un desbalance inmunoendócrino a nivel periférico caracterizado por niveles circulantes aumentados de IFN- γ , IL-6, prolactina, hormonas tiroideas y cortisol en presencia de concentraciones decrecientes de testosterona y deshidroepiandrosterona (DHEA).¹¹ Un balance hormonal apropiado es clave para un buen estado de salud y es claro que los cambios de los pacientes TB se apartan notoriamente de esta situación. El desequilibrio entre los niveles de cortisol y DHEA, como hormonas del estrés y adaptación al mismo, respectivamente, no sólo tiene repercusiones en su faceta endócrina sino también inmunológica. En este sentido nuestros estudios con células periféricas mononucleares (CPM), de pacientes TB, expuestas a concentraciones fisiológicas de ambos esteroides adrenales puso en evidencia que el cortisol inhibe la linfoproliferación antígeno-específica y la producción de IFN- γ , mientras que DHEA suprime la producción de factor transformante de crecimiento beta (TGF- β).¹² Dado que el IFN- γ y el TGF- β son mediadores con efectos protectores y perjudiciales sobre el curso de la TB, el exceso de cortisol y la caída de DHEA que exhiben los pacientes con TB sugieren que dicho desequilibrio está de algún modo implicado en el trastorno inmunológico que denotan los pacientes, en el sentido de su deficitaria e incrementada producción de IFN- γ y TGF- β .¹³ Como parte de este diálogo cruzado entre hormonas y citoquinas, los sobrenadantes de cultivo de las CPM de los pacientes, estimuladas con *M. tuberculosis*, inhiben la secreción de DHEA por una línea celular

adrenal,¹¹ y dicho efecto se consigue revertir parcialmente al neutralizar el TGF- β [manuscrito enviado a publicar]. La notoria caída de DHEA de estos pacientes y el efecto inhibitorio de productos de la respuesta inmune sobre su síntesis, sugieren un rol muy significativo de este circuito dentro de la fisiopatología de la enfermedad. De momento los procesos por los cuales la hormona actúa no están bien esclarecidos. La DHEA posee mecanismos de acción directos e indirectos, estos últimos se generarían a partir de sus metabolitos, por ejemplo testosterona y estradiol, mientras que directamente actuaría a través de receptores de membrana o nucleares. La búsqueda de un receptor nuclear específico es de especial interés y entre los candidatos se incluyen los PPAR y LXR.¹⁴

En prosecución con nuestros estudios, también se analizaron los niveles circulantes de mediadores involucrados tanto en la respuesta inmunoinflamatoria como en la regulación y/o redireccionamiento de las fuentes de energía, en pacientes con TB activa de reciente diagnóstico y controles. Pudo observarse que los pacientes tenían un menor índice de masa corporal (IMC), niveles descendidos de leptina y DHEA, a la par de un incremento en las concentraciones de proteína C reactiva (PCR), IL-6, cortisol, IL-1 β y adiponectina. Dentro de los pacientes, el IMC y la leptina decrecían a medida que se agravaba la enfermedad, mientras que se detectaron mayores valores de IL-6, PCR, IL-1 β , cortisol, y ghrelina en los casos moderados y severos. El análisis por correlaciones identificó una relación positiva entre IMC y leptina, mientras que la adiponectina, IL-6, PCR e IL-1 β se asociaron inversamente con dicho índice.¹⁵

En la regulación del balance energético, la leptina disminuye la ingesta a la vez que eleva el gasto energético, mientras que la adiponectina está relacionada con un aumento del apetito y distribución de la grasa. La ghrelina por su parte es un potente factor orexígeno y también controla el gasto energético [revisado en ¹⁶]. Esta actividad complementaria de los 3 mediadores en proveer información al SNC acerca del balance energético se halla alterada en la TB, ya que el patrón circulante de dichos mediadores es compatible con una preservación del apetito, ausente en estos pacientes. Amén de las alteraciones que pudieran existir en el control de la saciedad a nivel hipotalámico, es razonable suponer que en el estado catabólico del paciente tuberculoso subyace una compleja red de mediadores con efectos aditivos, interactivos y antagonistas cuyo efecto final neto termina siendo desventajoso para el individuo. Como candidatos adicionales al respecto, la IL-6 también puede estar involucrada, dado su nota-

ble incremento en los pacientes y su conocido efecto para reducir la grasa retroperitoneal.¹⁷ En paralelo el cortisol puede favorecer la pérdida de masa corporal ya que moviliza la reserva lipídica al inducir lipólisis en adipocitos, como así también al inhibir la síntesis proteica y estimular la proteólisis en células musculares.^{18, 19}

Más allá de los mecanismos íntimos subyacentes, es evidente que el microambiente inmunoendócrino de los pacientes TB termina siendo adverso para el desarrollo de respuestas protectoras y el balance metabólico.

La respuesta inflamatoria es una reacción del organismo que surge a raíz de un daño tisular surgido a raíz de la infección por un agente patógeno, y otra serie de estímulos nocivos. En el tipo de inflamación aguda la respuesta es de corta duración y en líneas generales lleva a superar el daño. La inflamación crónica, por el contrario, es una respuesta prolongada y des-

regulada. Esta persistencia del proceso es un fenómeno presente en patologías de distinto sustrato entre las cuales pueden incluirse las alergias, el cáncer, las enfermedades autoinmunes y mucho más recientemente la enfermedad cardiovascular y los trastornos metabólicos. A contrapelo de la consabida relación entre inflamación y síndrome metabólico, nuestros estudios permiten entrever que en función del contexto donde tienen lugar los eventos fisiopatogénicos el fenómeno inverso también es posible.

OSCAR BOTTASSO

Instituto de Inmunología,

Facultad de Ciencias Médicas,

Universidad Nacional de Rosario

Correo electrónico: bottasso@uolsinectis.com.ar

REFERENCIAS

1. Baumann H, Gauldie J. *The acute phase response*. Immunol Today 15: 74-80, 1994.
2. Hart BL. *Behavioral adaptations to pathogens and parasites: five strategies*. Neurosci Biobehav Rev 14: 273-94, 1990.
3. Weinberg ED. *Iron withholding: a defense against infection and neoplasia*. Physiol Rev 64:65-102, 1984.
4. Bonneaud C, Mauc J, Gonzalez G, Haussy C, Chastel O, Faivre B, Sorci G. *Assessing the cost of mounting an immune response*. Am Nat 161: 367-9, 2003.
5. Hotamisligil G, Erbay E. *Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases*. Nature Rev Immunol 8: 923-34, 2008.
6. Norgan NG. *The beneficial effects of body fat and adipose tissue in humans*. Int J Obes Relat Metab Disord 21: 738-46, 1997.
7. Spurlock ME, Frank GR, Willis GM, Kuske JL, Cornelius SG. *Effect of dietary energy source and immunological challenge on growth performance and immunological variables in growing pigs*. Anim Sci 75: 720-6, 1997.
8. Langhans W. *Anorexia of infection: current prospects*. Nutrition 16: 996-1005, 2000.
9. Ricote M, Villedor AF, Glass CK. *Decoding transcriptional programs regulated by PPARs and LXRs in the macrophage: effects on lipid homeostasis, inflammation, and atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 24: 230-9, 2004.
10. Castrillo A, Tontonoz P. *Nuclear receptors in macrophage biology: at the crossroads of lipid metabolism and inflammation*. Annu Rev Cell Dev Biol 20: 455-80, 2004.
11. del Rey A, Mahuad CV, Bozza V, Bogue C, Farroni MA, Bay ML, Bottasso OA, Besedovsky HO. *Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis*. Brain Behav Immun 21: 171-9, 2007.
12. Mahuad C, Bay ML, Farroni MA, Bozza V, Del Rey A, Besedovsky H, Bottasso OA. *Cortisol and dehydroepiandrosterone affect the response of peripheral blood mononuclear cells to mycobacterial antigens during tuberculosis*. Scand J Immunol 60: 639-46, 2004.
13. Bottasso O, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A. *The immuno-endocrine component in the*

- pathogenesis of tuberculosis*. Scand J Immunol 66: 166-75, 2007.
14. Binello E, Gordon CM. *Clinical uses and misuses of dehydroepiandrosterone*. Curr Opin Pharmacol 3: 635-41, 2003.
 15. Santucci N, D Attilio L, Kovalevski L, Bozza V, Besedovsky H, del Rey A, Bay ML, Bottasso O. *A multifaceted analysis of immune-endocrine-metabolic alterations in patients with pulmonary tuberculosis*. PLoS ONE 6: e26363, 2011.
 16. Bottasso O, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A. *The immune-endocrine-metabolic unit during human tuberculosis*. Current Immunol Rev 6: 314-22, 2010
 17. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, Ohlsson C, Jansson JO. *Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity*. Nat Med 8: 75-9, 2002.
 18. Dallman M, Strack A, Akana S, Bradbury MJ, Hanson ES, Scribner KA, Smith M. *Feast and famine: critical role of glucocorticoids with insulin in daily energy flow*. Front Neuroendocrinol 14: 303-47, 1993.
 19. Kellendonk C, Eiden S, Kretz O, Schütz G, Schmidt I, Tronche F, Simon E. *Inactivation of the GR in the nervous system affects energy accumulation*. Endocrinology 143: 2333-40, 2002.



CENTRO MEDICO

PROAR

MEDICINA REPRODUCTIVA

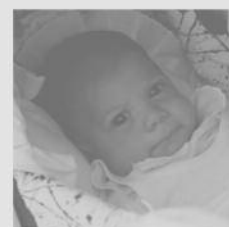
- Diagnóstico y Tratamientos en Medicina Reproductiva
- Técnicas de Baja y Alta Complejidad
- Criopreservación de Ovulos
- Criopreservación de Espermatozoides
- Donación de Gametos

IMAGENES

- Ecografía en Reproducción
- Ecografía Clínica
- Morfología Fetal
- Ecografía 4D

BIOQUIMICA

- Análisis Generales
- Análisis Hormonales



Italia 1225

Tel.: (0341) 447 6600 / 6676 / 6566

e-mail: proar@proar.com.ar

www.proar.com.ar