

La Patogenia de la Tuberculosis Miliar generalizada

por el

Profesor Dr. P. Huebschmann

Director del Instituto de Anatomía Patológica de la Academia de Medicina de Düsseldorf.

Para abordar el estudio de la patogenia de la tuberculosis miliar generalizada, es preciso partir de la doctrina de Weigert. Según este investigador, la tuberculosis miliar generalizada se originaría por la irrupción en la vía sanguínea de un foco tuberculoso o por un foco que se constituye en la vía sanguínea y desde el cual grandes masas de bacilos tuberculosos son lanzadas en el torrente de la sangre. Esta doctrina fué establecida en el año 1882 y aceptada hasta hace poco por la mayoría de los investigadores. La doctrina en sí no es tan interesante como el hecho de haberse podido mantener más de medio siglo sin sufrir impugnaciones fundamentales, aunque, meditándose bien, debe ser falsa por fuerza. He aquí la razón por la cual esta doctrina interesa mucho menos como tal que como ejemplo acabado de cómo un error evidente puede pasar desapercibido tanto tiempo.

Con el correr de los años, varias impugnaciones se han levantado contra la doctrina de Weigert, pero nunca obtuvieron más que un eco fugaz. Personalmente destaqué repetidas veces en estos últimos 15 años todos los hechos que evidencian la insostenibilidad de la doctrina de Weigert. Empezaré por sintetizar estos argumentos.

No es necesario recordar que la irrupción intravascular es muy rara. El mismo Weigert ya no asignaba ninguna importancia a esta modalidad patogénica. El problema gira en torno de la cuestión de si los focos que aparecen en las vías sanguíneas y linfáticas explican la producción de una tuberculosis miliar generalizada. Al hablar de esta enfermedad, me refiero a aquellos cuadros que se caracterizan por la siembra densísima de pequeñas granulaciones en, efectivamente, todos los órganos y, clínicamente, por un cuadro que lleva a la muerte en algunas semanas, o 2 — 3 meses como máximum. Investigando en tales casos lo que es de los focos vasculares, se llega a las conclusiones siguientes:

1) Existe un gran número de casos de tuberculosis miliar en que focos vasculares no se descubren. Al decir esto es necesario no pensar más que en los focos vasculares reconocibles macroscópicamente, puesto que es justamente el precepto de la doctrina de Weigert, el existir en un sitio cualquiera dentro de la vía sanguínea un foco importante desde el cual los bacilos inundan la sangre "d'emblée" y en masas tales que en todos los órganos se establecen focos tuberculosos. Ahora bien, observando con regularidad matemática que en 40 — 50 % de los casos faltan focos vasculares, considero que es imposible in-

sistir en que el foco vascular haya quedado inadvertido. Es posible que tal cosa haya sido admisible en los tiempos de Weigert, debido a la convicción incommovible respecto a la validez de su doctrina que hacía disculpable la negligencia puesta en el estudio de resultados negativos. Sin embargo, en la actualidad, los patólogos no debieran confesar que, pese a todos los perfeccionamientos de la técnica, son capaces tantas veces de no encontrar focos macroscópicos. Veamos, donde estará el asiento de los focos si no es en los sitios de predilección, el conducto torácico y las venas pulmonares? Si alguna vez el foco estuviera en una vena periférica del cuerpo, su establecimiento en este sitio estaría obviamente supeditado a la existencia de un foco orgánico localizado en el territorio de origen de esta vena. El que tales focos orgánicos queden inadvertidos regularmente en un gran número de casos, es inadmisibile.

Debemos, por consiguiente, atenernos al hecho de que no existe foco vascular en un alto por ciento de los casos. Con ello, la validez de la doctrina de Weigert queda notablemente disminuída, lo que obliga a abrir el interrogante de qué impide que esta doctrina resulte falsa en todos los casos si falla en gran parte de ellos?

2) Las características de los focos vasculares no permiten en la mayoría de los casos afirmar que de ellos se realice la diseminación de los bacilos tuberculosos. Si bien es cierto que en el conducto torácico tropezamos a veces con focos ulcerados con espeso revestimiento bacilar, no es menos cierto que los focos se presentan con mucho más frecuencia lisos, productivos o fibrosos y sin revestimiento bacilar en el examen microscópico. En el interior se encuentran por lo general muy pocos bacilos. Por las características enunciadas, la diseminación masiva de bacilos desde estos focos, resulta inconcebible.

Otro tanto puede decirse con más razón aún, de los focos localizados en las venas pulmonares; nunca presentan ulceraciones y en estudios personales pude poner en evidencia su extremada pobreza bacilar. La imágen microscópica revela que estos focos se hallan casi siempre en una fase avanzada de productividad.

Ahora bien, algunos autores opinan que estos hallazgos microscópicos no constituyen contraprueba, alegando que el hallazgo autopsico carece de fuerza demostrativa, en tanto que la ulceración puede muy bien haber existido en el comienzo de la enfermedad. De ser exacta esta objeción, la doctrina de Weigert considerada solamente de este punto de vista ganaria un cierto apoyo. Sin embargo, deseo señalar el punto siguiente:

3) Weigert y sus partidarios destacaron de cuando en cuando que las venas pulmonares y el conducto torácico son asiento de focos únicamente en la tuberculosis miliar generalizada. Efectivamente, aún no se conoce caso con focos en estos sitios, sin que coexistiera tuberculosis miliar generalizada. Mis investigaciones personales confirman este hecho que, él solo, es capaz de refutar la doctrina de Weigert en sus propias bases dado que, si aquellos focos vasculares son la condición obligada para que se establezca tuberculosis miliar, se deduce que debiera por fuerza sorprenderlos alguna vez en vías de evolución, en la fase pregranulosa. Como, por otra parte, los focos vasculares se encuentran efectivamente en un cierto número de casos, con este solo hecho queda probado que ellos no pueden ser la causa de la tuberculosis miliar generalizada, sino antes bien una importante manifestación concomitante.

4) Deseo subrayar un hecho extraño, el que en la tuberculosis miliar los focos vasculares, cuando existen, se hallan localizados en la mayoría de los ca-

sos en las venas pulmonares y el conducto torácico. Este hecho es tan extraño porque otras alteraciones patológicas de esta localización son las más excepcionales rarezas. A quienes continúan afirmando la validez de la doctrina de Weigert preguntaré cómo se imaginan la formación de un foco tuberculoso en estos sitios. No debe olvidarse que en los casos típicos de tuberculosis miliar, como enseguida veremos, las afecciones orgánicas o no existen o se hallan curadas. Ahora bien, si en tales casos, para rendir honor a la teoría, se imagina la formación de focos tuberculosos en sitios donde casi nunca existe patología, se incurre en un error de razonamiento lógico.

En síntesis, los puntos enunciados nos llevan a la conclusión de que la doctrina de Weigert no puede ser exacta. Equivocado sería, asimismo, seleccionar de la totalidad de los casos de tuberculosis miliar, aquellos que puedan ser explicados con la doctrina de Weigert para confrontarlos con el resto. En mi opinión, la doctrina de Weigert ó debe ofrecer validez para todos los casos ó no es capaz de explicar el origen de la tuberculosis miliar. Después de todo lo que antecede, esto último es, sin la menor duda, lo que se impone aceptar en esta alternativa.

Me doy cuenta cabal de las dificultades que se nos presentan si desechamos la doctrina de Weigert. Es ciertamente más cómodo seguir una costumbre inveterada que trillar en campo virgen. Sin embargo, frente a una situación insostenible, es necesario ser consecuente aún cuando el rumbo trazado sea incierto. Intentaremos ahora, con ayuda del material de observación y de los hechos de nuestra experiencia hallar un nuevo derrotero que nos oriente hacia una explicación de la patogénia de la tuberculosis miliar. Será necesario por el momento prescindir por completo de los focos vasculares, para estudiar todos los demás factores concurrentes.

La tuberculosis miliar generalizada típica es una enfermedad que, a diferencia de la generalización precoz, se establece con relativa rareza en el primer año de vida, pero que más tarde es mucho más frecuente observándose hasta en la senectud. De acuerdo a mi investigación, de 100 casos 6 corresponden al 1º año de vida, 38 a los 2 — 10 años de edad, 26 a los 11 — 30 años de edad, 21 a los 31 — 60 años de edad y 9 a los 61 y más años de edad. Esta estadística sugiere confrontar los casos de tuberculosis miliar con la marcha de la infección tuberculosa en el organismo humano. Diré que no se observan casos seguros de tuberculosis miliar generalizada sin que se descubran en el organismo otros signos de una vieja infección. Ahora bien, de qué naturaleza son las alteraciones tuberculosas preexistentes a la aparición de la tuberculosis miliar? Encontramos casos en los cuales no ha habido otro precursor que el complejo primario. También damos con casos que presentan todas las fases intermedias hasta las tuberculosis orgánicas crónicas progresivas. Sin embargo, al estudiar uno por uno estos casos, el cuadro cambia. Se descubren los casos más graves y arquetípicos de tuberculosis miliar generalizada casi exclusivamente sólo cuando no coexiste en el organismo ningún proceso tuberculoso evolutivo y es frecuente encontrar en estos casos, fuera de la tuberculosis miliar, solamente un complejo primario aparente-

mente curado por completo. Con todo, hay algunos casos de tuberculosis miliar con tuberculosis orgánica progresiva coexistente; en estos el cuadro de la tuberculosis miliar es, empero, mucho menos acentuado que en los primeramente enunciados, es decir que la diseminación es menos densa y, a veces, limitada a algunos órganos. El número de casos con tuberculosis miliar típica y tuberculosis orgánica progresiva coexistente no ha de estimarse en más de 4 % del total de los casos como máximo.

Entre ambas categorías de casos existen todas las fases transicionales. Sintetizando puede decirse que cuanto más grave y típica se presenta la tuberculosis miliar generalizada, tanto menos extensas y progresivas son las demás alteraciones tuberculosas del organismo y que el cuadro de la tuberculosis miliar generalizada se borra tanto más, cuanto más preponderante es la tuberculosis orgánica y cuanto más progresiva es su tendencia evolutiva. Se comprueba, por lo tanto, el hecho de que las tuberculosis orgánicas progresivas y tuberculosis miliares generalizadas se excluyen las unas a las otras. Este hecho tiene casi carácter de ley y no alcanzo a comprender cómo algunos autores se empeñan en dudar de su intangibilidad. Esta relación de exclusión recíproca debe absolutamente tenerse en consideración si se quiere llegar a explicar la patogenia de la tuberculosis miliar.

Hay otra diferencia entre los casos de tuberculosis miliar en los cuales existen, por lo demás, solamente focos insignificantes y curados en el organismo, y los demás casos. Los primeros toman una evolución mucho más aguda llevando a la muerte mucho más rápidamente que los últimos. En aquellos, la duración media asciende aproximadamente a 3 semanas y en éstos puede alcanzar más de 2—3 meses. Hé aquí otro hecho en que nos apoyamos en nuestro intento de arribar a una explicación patogénica.

Al preguntar ahora por la explicación de la relación de exclusión recíproca existente entre la tuberculosis miliar y la tuberculosis orgánica progresiva, se advierte que únicamente la lograremos con conceptos de la inmunología y alergología respectivamente. Al ver ahora que la tuberculosis miliar grave no se establece por lo general más que cuando no coexiste alteración tuberculosa en el organismo o cuando la alteración tuberculosa coexistente es poco extensa y curada en el concepto anatómico; al ver, por otra parte, que las tuberculosis miliares se presentan tanto más típicas y graves cuanto más benignas son las otras enfermedades tuberculosas, podemos deducir que por las tuberculosis orgánicas progresivas se crean condiciones que contrarrestan el establecimiento de la tuberculosis miliar. Con esto llegamos al concepto que una inmunidad antituberculosa verdadera y activa sólo es concebible en presencia de alteraciones tuberculosas. Sobre la base de nuestras observaciones en la tuberculosis miliar podemos afirmar que la magnitud de la inmunidad está condicionada en alto grado por la extensión de las alteraciones existentes. Cuanto más extensas son las tuberculosis orgánicas presentes, tanto menor es la probabilidad de un quebranto de la inmunidad y del establecimiento de la tuberculosis miliar generalizada.

También hay razones que en algunos casos hacen suponer una sensibilidad aumentada para nuevos empujes de la enfermedad. Es imposible entrar sobre este punto en el marco de esta conferencia. Hablé sobre el particular en el VI congreso nacional de medicina en Córdoba (Argentina).

Nuestras consideraciones nos han llevado a un rumbo que apenas mereció la atención en las décadas pasadas.

Con todo, no debemos olvidar que la tuberculosis miliar es una enfermedad en la cual la diseminación es hematógica, lo que obliga a preguntarnos cómo los bacilos tuberculosos, capaces de producir el cuadro idéntico en todos los órganos, llegan a invadir el torrente sanguíneo. Si la fuente de invasión no puede ser encontrada en un foco vascular, debe buscársela en otro sitio. El problema es bastante complejo, mas aún su explicación no ha de oponernos dificultades insalvables, si nos respaldamos en nuestra vasta experiencia actual. Deseo destacar en primer lugar que, según las investigaciones de Liebermeister y otros, es muy frecuente demostrar con cierta regularidad la presencia de bacilos en la sangre, no sólo en las tuberculosis graves, sino también en los casos más leves y del todo benignos, hasta en casos completamente curados. No puedo detenerme en detalles en esta oportunidad, pero deseo subrayar que sin tomar en consideración este hecho irrefutable, no es posible suministrar explicación satisfactoria de ninguna de las formas de las enfermedades tuberculosas.

Ahora bien, estando demostrado que los bacilos tuberculosos invaden fácilmente la sangre conservándose en ella vivos por un tiempo, se impone formular una nueva pregunta: de dónde provienen las grandes masas de bacilos tuberculosos que son necesarias para que la tuberculosis miliar generalizada pueda establecerse? Personalmente he sostenido siempre la opinión de que en todas las infecciones generalizadas las bacterias se multiplican en el medio sanguíneo y deseo conceptualizar esta capacidad de pululación de las bacterias como una característica esencial de aquellos casos cuyo cuadro está dominado por la septicemia y que yo designo con el nombre de "infección generalizada con bacteriemia perniciosa". No alcanzo a comprender porque algunos autores se empeñan en impugnar la capacidad de pululación de las bacterias en el medio hemático cuando, por otro lado, se la acepta universalmente para el medio tisular, líquido cefalorraquídeo y derrames pleurales. La multiplicación se produce cuando las defensas fallan y en este punto es difícil hacer creer que la sangre se comporte de otra manera que los demás elementos del organismo. En lo referente a la tuberculosis miliar, aunque la demostración de la capacidad de pululación de las bacterias en el medio hemático no ha sido suministrada todavía, me resisto a dudar de ella máxime teniendo en cuenta lo que acontece en las demás enfermedades infecciosas.

Con lo que antecede nada se ha dicho aún de la proveniencia de los bacilos tuberculosos. Notorio es que en los viejos focos, curados, los bacilos tuberculosos siguen vivientes mucho tiempo después. Por otra parte, es igualmente notorio que estos viejos focos hacen muchas veces exacerbaciones con motivo de las cuales bacilos tuberculosos invaden nuevamente la sangre. Aceptando estos viejos focos en trance de exacerbación como una de las fuentes de la infección sanguínea, veamos si existen otras.

Suscítase así nuevamente el problema tan controvertido si a reinfecciones exógenas les corresponde un papel favorecedor de la multiplicación de los bacilos tuberculosos en la sangre. Desde la célebre experiencia de Robert Koch, muchos autores opinan que la primo-infección confiere un grado tal de inmunidad que reinfecciones insignificantes no pueden arraigarse destruyéndose los bacilos invadidos. No puedo compartir este punto de vista, estando antes bien convencido de que tales reinfecciones no desempeñan un papel insignificante en todas las enfermedades tuberculosas. Haciéndose reflexiones de esta naturaleza no debemos olvidar nunca los caracteres propios de los bacilos tu-

berculosos entre los cuales el más descollante es la alta resistencia contra todas las influencias externas, incluso contra las fuerzas defensivas del organismo humano. Por esta razón creo que las múltiples fuentes de infección exógena deben ser valoradas debidamente para explicar una pululación más intensa de los bacilos tuberculosos también en casos de tuberculosis miliar.

Ahora bien, aunque las fuentes exógenas y endógenas de infección así como la capacidad de pululación de los bacilos tuberculosos aseguren la presencia de masas suficientes de bacilos, ello no constituye todavía explicación convincente. Si bien es cierto que existen casos de tuberculosis miliar generalizada cuyo cuadro anatómico habla claramente en favor de que todos los tubérculos no se originan al mismo tiempo, en otros términos que la infección invadió la sangre en "brotes", por otro lado se observa casos en los cuales los tubérculos presentan caracteres tales que no permiten negar un origen simultáneo. Cómo debe interpretarse este hallazgo, si la inundación "d'emblée" de la sangre queda descartada? No nos queda otra alternativa que la de recurrir al concepto de la latencia. Con "latencia" asocio la idea de un atesoramiento de aquellos bacilos que desde fuentes exógenas y endógenas de infección han podido internarse en la vía sanguínea. Desde hace mucho tiempo se sabe que los órganos libres de alteraciones tuberculosas pueden atesorar bacilos tuberculosos vivos. Que el que abrigue dudas al respecto traiga a su memoria la biología de otros gérmenes. Notorio es que por ejemplo los estafilococos después de la curación de un furunculo pueden permanecer latentes en el organismo durante muchas semanas y meses, para en un momento dado originar una nueva enfermedad, por ejemplo una osteomielitis. Lo que es justo para los estafilococos, lo es también para los bacilos tuberculosos. Deseo recordar el hecho de que los bacilos tuberculosos pueden comportarse en un organismo alérgico a veces como simples cuerpos extraños. Esta propiedad nos lleva a comprender el mecanismo de la latencia. Como todos los cuerpos extraños infinitesimales, también los bacilos tuberculosos son probablemente depositados en el sistema retículo-endotelial, en las orillas de las vías sanguíneas, por ejemplo en los pulmones, el bazo, el hígado, la médula ósea, los riñones, las meninges, es decir, justamente en aquellos órganos que son el escenario de predilección de la tuberculosis miliary. Con este concepto podemos interpretar la predisposición para el estallido de ciertos casos de tuberculosis miliar generalizada, aceptando que bacilos intrusos en la sangre son depositados en estado de virulencia en el seno de los retículo-endotelios. Convengo en que parte de este concepto descansa aún sobre cimientos teóricos, mas estos son asequibles a una investigación de control, la cual requeriría, muy vastos estudios histológicos y bacteriológicos. No obstante, creo haber indicado un rumbo que nos permitirá penetrar mejor en el mecanismo patogénico complejo de la tuberculosis miliar que con el auxilio de la simplista y, permítaseme la expresión, ingenua doctrina de Weigert.

Existen, además otros factores que reclaman ser tenidos en consideración. Si los factores hasta ahora estudiados bastaran para originar el cuadro de la tuberculosis miliar, debiera causar extrañeza el que esta enfermedad no sea más frecuente de lo que es. Cuáles son, por consiguiente, los factores que concurren, además, para convertir la predisposición en enfermedad? Mencionaré, en primer lugar, que en Alemania la incidencia de la tuberculosis miliar presenta considerables oscilaciones estacionales, acaeciendo en la primavera en 5 veces tantos casos como en el otoño y que al principio del invierno la frecuencia aumenta nuevamente. He aquí una prueba de que las influen-

eias elimáticas y meteorológicas desempeñan un papel significativo. Estas consideraciones nos han llevado al concepto de la predisposición no específica y no tardamos en apereibirnos de que existen otras influencias que actuando sobre el organismo, favorecen el estallido de la tuberculosis miliar. Observamos por ejemplo que la enfermedad se establece en el preciso momento en que las fuerzas del organismo se hallan comprometidas por cambios fisiológicos o enfermedades pasajeras o crónicas. Como ejemplo citaré la pubertad, el embarazo, la gestación, la menstruación, la senectud. No dejaré de enumerar los esfuerzos físicos, mentales y psíquicos graves, la subalimentación y otras enfermedades como la sífilis, el sarampión, la gripe, trastornos de la nutrición, la diabetes. Mientras que en numerosos casos nos será dado comprobar uno o varios de los estados enumerados, en otros casos que no exteriorizan directamente tales influencias, podremos aceptar la existencia de condiciones parecidas, máxime cuando, en la actualidad, aún no sabemos reducir a una fórmula sintética clara todos los conceptos que englobamos en la expresión de predisposición no específica. Muchas veces se tratará de trastornos insignificantes del organismo, derivados de las alternativas de la vida diaria.

Más arriba destaqué que la relación de exclusión recíproca entre la tuberculosis miliar y la tuberculosis orgánica crónica, es la regla, lo que significa, implícitamente, que existen excepciones. Ahora bien, es muy importante saber que justamente en estos casos excepcionales se manifiestan con relativa frecuencia y facilidad las influencias que caen bajo el concepto de la predisposición no específica. La influencia de los factores de predisposición no específica la debemos entender de tal manera que ellos inhiben las defensas ordinarias y específicas del organismo facilitando de esta manera la invasión exógena del organismo por los bacilos o la movilización de estos bacilos desde focos existentes favoreciendo su pululación y multiplicación en el medio hemático y su acción destructora sobre los tejidos.

Las condiciones en las cuales se origina una tuberculosis miliar generalizada pueden sintetizarse de esta manera: Diferenciamos:

- 1) El factor mecánico de la bacilémia.
- 2) el complejo predisposicional integrado por 2 componentes:
 - a) la componente no específica formada por las más diversas influencias nocivas sobre el organismo.
 - b) la componente específica condicionada por la inmunidad deficiente y probablemente por una sensibilidad aumentada, identificable por la relación de exclusión recíproca y otros estados de índole alérgica.

* Si para terminar nos preguntamos, si el concepto de la patogenia de la tuberculosis miliar, que acabo de exponer, nos puede satisfacer desde todos los puntos de vista, debo confesar yo mismo, que no es así. Al contrario debo admitir, que quedan aún muchos puntos por aclarar. Sin embargo es preferible buscar nuevos caminos, si el antiguo se ha demostrado falso. Estoy convencido que la dirección de mi camino es justa. Se trata solo de seguir mejorándolo para hacerlo siempre más viable. La primera y última meta de todas investigaciones patogenéticas es la evitación de la enfermedad. Detendiéndonos en el concepto francamente místico de Weigert, que de un nada en la vía vascular se origina un foco y de allí una tuberculosis miliar, obstruimos una vez por todas la comprensión de su patogenia. Pero si logramos descubrir y aclarar todas las condiciones verdaderas de la evolución de la tuberculosis miliar, dispondremos también los medios para evitar esta enfermedad.

RÉSUMÉ

L'auteur fait une étude synthétique de la doctrine de Weigert sur la question, en faisant une rigoureuse critique, appuyée sur plusieurs arguments.

Il établit ensuite les bases de sa théorie. Il formule la suivante règle: "d'autant plus grave et typique se présente la T. M. G., moins étendues et progressives sont les autres altérations tuberculeuses de l'organisme — et, d'autant plus s'apaise le cadre de la T. M. G., plus prépondérante est la tuberculose organique et plus progressive est la tendance de son évolution."

Puis il fait des considérations sur la fréquence et l'importance de la bacillémie tuberculeuse et sur la valeur des réinfections exogènes.

Il finit en disant que les conditions dans lesquelles se peut originer une T. M. G. ainsi se résument:

- 1 — Un facteur mécanique — bacillémie.
- 2 — Un complexe de prédisposition dans lequel il y a deux éléments:
 - a — un élément non spécifique: les influences nocives les plus diverses agissant sur l'organisme.
 - b — un élément spécifique, conditionné par une immunité insuffisante et, probablement par une sensibilité augmentée.