

LA REACCIÓN A LA INYECCIÓN DE TUBERCULINA

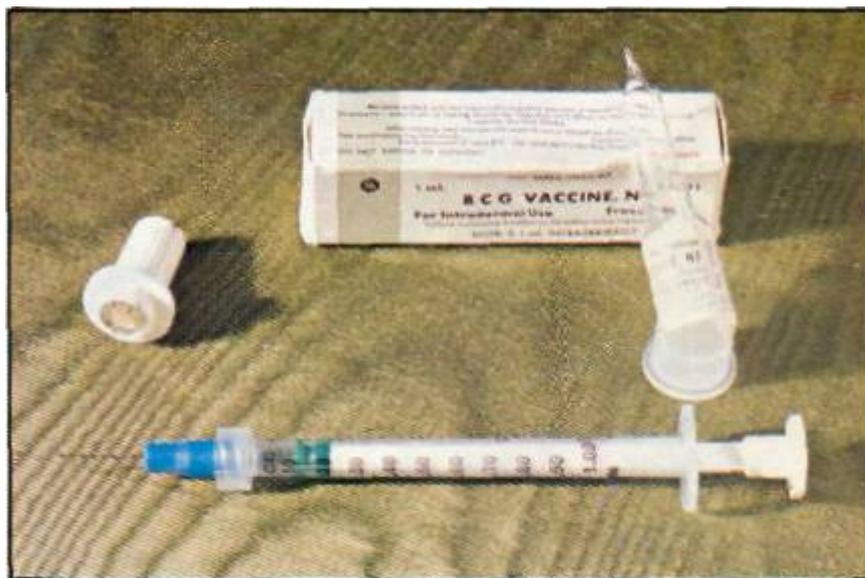
COMENTARIOS SOBRE SU USO EN LA MEDICINA CLÍNICA

Dr. Carlos A. Javier Zepeda

El individuo infectado por el bacilo tuberculoso (*M. tuberculosis* y *M. bovis*) desarrolla una respuesta inmunológica celular (hipersensibilidad de tipo retardado) cuando sus linfocitos T. reconocen la presencia de una proteína derivada del bacilo tuberculoso. Por años no se conoció la naturaleza química de la tuberculosis, pero recientemente el principio activo de este compuesto ha sido bien caracterizado. (1,2).

Las observaciones iniciales sobre este compuesto fueron hechas por Koch en 1891 y por mucho tiempo se consideró que la reactividad a la inyección de tuberculina era equivalente a un estado de inmunidad en el paciente. Actualmente se considera que estos son dos fenómenos distintos que pueden ocurrir simultáneamente en la misma persona.

La tuberculina descrita por Koch



es simplemente un filtrado de cultivo de bacilo tuberculoso y se llama tuberculina vieja ("Oíd tuberculin" u OT). Debido a que estos preparados son muy inestables, se consideró necesario purificar y estandarizar el producto para usarlo con fines de diagnóstico. De este interés resultó el derivado proteico purificado o PPD, que es un precipitado preparado con sulfato de amonio

a partir de un filtrado de cultivo de bacilo, concentrado y dializado y que permite ser estandarizado en base a su contenido de proteína. Sin embargo, el PPD, tampoco es un preparado homogéneo ya que contiene proteínas de peso molecular variable y una serie de carbohidratos. La actividad específica de la tuberculina reside en las proteínas de mas alto peso mo-

* Jefe del Laboratorio de Microbiología Clínica, Hospital Escuela, Tegucigalpa, D. C.

lecular uel compuesto. Recientemente se han comenzado a usar estas proteínas específicas para estimular la reacción a la tuberculina pero las mismas aún no están disponibles para uso general (3).

En vista de que resulta difícil una estandarización química de los preparados comerciales de OT y PPD, la OMS recomienda una estandarización biológica mediante la comparación de los distintos preparados con un patrón (standard) de esa organización. Como resultado de esto se han establecido ciertas unidades comparativas: 1 unidad de OT—10 microgramos (ug) de la preparación standard; 1 unidad de PPD) 0.3 ug de la preparación standard; 1 unidad internacional de tuberculina — 0.01 mg OT o - 0.00002 mg PPD. (4,5).

La reactividad a la tuberculina aparece entre 1 y 3 semanas después de la infección con bacilo tuberculoso y a veces después de la infección con otras micobacterias, aunque el paciente no presente signos de enfermedad. La persistencia de la reacción depende en gran parte de la persistencia de bacilos vivos en el organismo. Si los bacilos son eliminados por un tratamiento efectivo, la reactividad tiende a desaparecer en el curso de meses a años. Ya que el bacilo tuberculoso persiste en el humano por muchos años después de la infección inicial (aún en ausencia de tuberculosis), las personas infectadas pueden detectarse por este procedimiento. La inyección de bacilos atenuados o avirulentos como la cepa BCG de *Mycobacterium bovis*, usada en la inmunización acti-

va contra la tuberculosis, induce reactividad a la tuberculina la cual aparece 2 a 3 meses después de la vacuna (11). Sin embargo, en personas con historia de vacunación con BCG debe tenerse mucho cuidado de no atribuir siempre a la vacuna una reacción positiva a la tuberculina, especialmente si el paciente tiene historia de exposición a personas con tuberculosis activa.

Actualmente es posible investigar la reactividad a la tuberculina in vitro sometiendo los linfocitos del paciente a una reacción con tuberculoproteína y examinando su transformación blástica. En base a experimentos en animales y en humanos parece ser que la prueba cutánea es más sensitiva, sin embargo, en ciertos pacientes donde existen alteraciones inmunológicas aún poco definidas como la "compartamentación de linfocitos", las pruebas cutáneas pueden ser negativas dando lugar a un aparente estado de anergia, siendo en algunos de estos pacientes positivas las pruebas in vitro. Esto es importante desde el punto de vista clínico pues NO ES INFRECUENTE encontrar pacientes con tuberculosis activa que no reaccionan a la administración de PPD (6,7,8). Algunos de estos, cuando son tratados con drogas antituberculosas, recuperan la reactividad a la tuberculina, supuestamente debido a una redistribución de linfocitos sensibilizados a la tuberculina (4).

La prueba de tuberculina es el elemento de diagnóstico básico para la detección de personas infectadas por el bacilo tuberculoso. Se han descrito varios métodos para efectuar la prueba,

y de ellos el método de Iviantoux es el método Standard y el que ofrece el mayor grado de confiabilidad y capacidad de reproducción. Rutinariamente se usa la inyección de 5 unidades de tuberculina en 0.1 ml, por vía intradérmica. Se puede usar una dosis mayor o menor en determinadas circunstancias (9). La interpretación del resultado o reacción a la tuberculina se hace a las 48-72 horas, se considera positiva una induración de 10 mm o mayor. Induraciones menores de 4 mm se consideran negativas; 5 a 9 mm se consideran dudosas y pueden reflejar infecciones por bacilo tuberculoso o por otras micobacterias.

El uso de la prueba de Mantoux a veces presenta dificultades sobre todo en relación con la estabilidad de la tuberculina una vez que esta se reconstituye para su uso, por esta razón se han desarrollado métodos más simples para fines de muestreo inicial. Entre estos se encuentra el Tine test, que consiste en la inyección de tuberculina mediante un dispositivo con cuatro lances de metal previamente impregnada con OT. La literatura tiene numerosos artículos sobre el continuo debate entre los que recomiendan y los que proscriben el uso de esta modalidad para la prueba de tuberculina, y lo mejor es aceptar una posición intermedia, y conocer las deficiencias y virtudes del test para utilizar las ventajas que ofrece (10).

Se considera positivo cuando aparecen una o más pápulas de más de 2 mm. en cada sitio de la punción, 48 a 72 horas des-

pues. Pueden haber reacciones falsas negativas. Los resultados negativos y dudosos deben confirmarse con la prueba de Mantoux.

DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS

La prueba de tuberculina únicamente sirve para identificar al paciente que ha tenido una infección con el bacilo de KOCH. El diagnóstico de la enfermedad (tuberculosis) depende del AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN DEL BACILO TUBERCULOSO. La observación de bacilos ácido resistentes en esputo, líquido pleural y otros especímenes clínicos únicamente ofrece una evidencia presuntiva de la enfermedad y sólo con el cultivo y la identificación correcta del bacilo se puede establecer su susceptibilidad a las drogas antimicicas.

El bacilo tuberculoso es una bacteria de crecimiento lento por lo que su identificación suele tardar entre 6 y 10 semanas. El médico generalmente debe iniciar el tratamiento del paciente en base a un diagnóstico presuntivo y modificar su conducta o continuar la terapia cuando se obtiene la confirmación del laboratorio.

La vacunación con BCG no asegura una protección prolongada y el diagnóstico de tuberculosis debe incluirse en el análisis diferencial de enfermedades que semejan tuberculosis en individuos vacunados. (12).

La tuberculosis es una enfermedad endémica en Honduras y el médico, sobre todo el médico

recién graduado, debe conocer a fondo sus manifestaciones clínicas y buscar evidencia de esta enfermedad con múltiples presentaciones clínicas. Las infecciones en niños suelen pasar desapercibidas, la fase inicial es esencialmente pneumónica (horas a días) dando lugar en breve a una diseminación sistémica hasta ubicarse en una localización línf o reticular. En esta etapa, el foco pulmonar puede ser fugaz y no detectarse radiológicamente. Es en este período cuando el individuo se vuelve reactivo a la tuberculina. La importancia del diagnóstico de la tuberculosis ha sido enfatizada en un editorial reciente (13).

COLOFÓN.

El uso juicioso de la prueba de tuberculina permite al médico orientarse en el manejo de pacientes con posible infección tuberculosa, y es de mucho valor en la detección de primoinfecciones, sobre todo en niños no vacunados con BCG.

REFERENCIAS

1. Kuwabara S. Aminoacid sequence of tuberculin active protein from Mycobacterium tuberculosis. *J. Biol. Chem.* 250:2563, 1975.
2. Kuwabara S. Purification and properties of tuberculin active protein from M. tuberculosis. *J. Biol. Chem.* 250:2556, 1975.
3. Daniel T. M., Hinz C.F. Reactivity of purified proteins and polysaccharides from Mycobacterium tuberculosis in delayed skin test and cultured lymphocyte mitogenesis assays. *J. Infect. Imm.* 9:44, 1974.
4. Development of delayed (tuberculin) hypersensitivity in tuberculosis. Cap. 7 en: G. P. Youmans (ed.) *Tuberculosis* 1979, pp 212. W. B. Saunders Co. Philadelphia.
5. Duncan W.C. Skin Tests. Cap. 14 en: P.D. Hoeprich (ed.) *Infectious Diseases* 2 ed. 1977. pp. 128-130 Harper & Row Hagerstown.
6. Waxman J., Lockskin M. In vitro and in vivo cellular immunity in allergic miliary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 107:661, 1973.
7. Zeitz J. S., Ostrow J.H., Van Arsdel P.P. Humoral and cellular immunity in the anergic tuberculosis patient. *J. All. Clin. Imm.* 53:20, 1974.
8. Zeitz J. S., Ostrow J.H., Van Arsdel P.P. Immunologic features of the anergic tuberculosis patient (abstract) *J. All* 49:93, 1972.
- 9.
10. Sinclair Assesment of the tine tuberculin test. *Br. Med. J.* 1325, 1979.
11. BCG vaccines. *Med. Mort. Weekly. Rep.* 28:241, 1979.
12. Eickhoff T. C. The current status of BCG immunization against tuberculosis *Ann. Rev. Med.* 28:411, 1977.
13. Editorial. *Tuberculosis. Am. J. Dis. Chil.* 133:579, 1979.