SOBRE LA PERSISTENCIA DE LA SENSIBILIDAD A LA TUBERCULINA

Por el Prof. ARVID WALLGREN

Stockholm Sverige.

Según un concepto general, la sensibilidad a la tuberculina que aparece con la manifestación primaria, puede agotarse con la curación biológica del complejo primario.

Existen una serie de casos publicados, que pueden considerarse demostrar de una manera completa, la verdad de este concepto. Ahora, la frecuencia con que se produce este agotamiento de la sensibilidad a la tuberculina es, en cambio, todavía objeto de discusiones, y las opiniones son discrepantes. Existen los que consideran que el agotamiento de la sensibilidad tuberculínica, luego de una infección virulenta, es muy frecuente (Austrian, Blumenberg, Keller y Kampmeir, Oahlstrom, Sjung, Wahlin), otros (Jacobsen, Wallgren, Törnell), consideran que es extremadamente raro y que la experiencia contraria se debe a una interpretación errónea de la prueba tuberculínica.

Jacobsen, en 1945, en un trabajo cuya lectura es recomendable, declaró el siguiente concepto, que el agotamiento de la sensibilidad a la tuberculina que se observa durante la infancia es menor de 1 % en todos los casos positivos. Después de investigar él mismo 409 casos positivos a la tuberculina, llega a la conclusión que ningún niño se ha hecho tuberculino negativo después de 14 años de observación. Törnell considera que 0,1 % de los casos positivos se hacen negativos por año.

El problema de la persistencia de la sensibilidad a la tuberculina, no es solamente un problema de debate académico, sino de gran interés científico y de un significado práctico no despreciable.

Se ha considerado que la sensibilidad a la tuberculina y la inmunidad tuberculosa específica tienen un curso en cierto grado paralelo, en el sentido de que aparecen al mismo tiempo, y desaparecen conjuntamente. Si existe sensibilidad a la tuberculina después de una primoinfección, se considera que también existe inmunidad, y si la sensibilidad a la tuberculina no es demostrable, se considera que no existe o falta la inmunidad. En la práctica, este concepto de la relación entre sensibilidad tuberculínica e inmunidad tuberculosa, como sucede en la vacunación con B. C. G., se ha comprobado cierta.

Si la sensibilidad a la tuberculina no ha aparecido, o si ha desaparecido después de varios años, la vacunación no determina ninguna protección efectiva contra una infección virulenta, sucediendo lo contrario cuando la reacción se hace positiva y persiste positiva.

Al realizar la vacunación con B. C. G., también nos ha impresionado lo relativo que puede ser el concepto de la sensibilidad a la tuberculina. Hecha la vacunación, al terminar el periodo de incubación, solamente puede ponerse en evidencia la sensibilidad a la tuberculina con las pruebas tuberculinas más fuertes, al menos al comienzo, y durante un tiempo nos queda la duda, si la prueba puede considerarse positiva o no y recién después de pasar aún cierto tiempo, la sensibilidad a la tuberculina llega a un grado tal, que la reacción puede considerarse positiva.

Lo mismo puede observarse en casos muy excepcionales, cuando se trata de demostrar la sensibilidad tuberculínica después de una primoinfección virulenta sospechosa, especialmente en lactantes muy pequeños o en niños más grandes con infecciones tuberculosas antiguas.

La manera de efectuar la reacción tuberculínica, la experiencia y el criterio de la persona que efectúa la lectura, el tipo de reacción tuberculínica, son todos factores de una extrema importancia.

De vez en cuando sucede, que niños no vacunados con B. C. G., y que anteriormente han sido dados como tuberculino positivos, enferman con un cuadro clínico y radiológico de una primoinfección típica, y deben, por lo tanto, haber sido anteriormente tuberculino negativos. Las reacciones tuberculínicas han sido, sin lugar a duda, interpretadas erróneamente.

Esto se refiere sobre todo a las reacciones tuberculínicas de rutina en las escuelas, quizás efectuadas y apreciadas por

personas no médicas, pero es también aplicable a los casos que han sido estudiados en los dispensarios tuberculosos. Lo que caracteriza a estas interpretaciones erróneas es que se han utilizado las pruebas con pomada, esparadrapo, Pirquet, o las dosis más altas, o sea, un miligramo de tuberculina para la reacción de Mantoux. En cierto número de casos, se ha hecho especialmente notar que la reacción a 1 mgr. era "débilmente positiva".

Yo he podido comprobar personalmente, que con la prueba del esparadrapo se pueden obtener las más extraordinarias reacciones positivas, sin que exista sensibilidad a la tuberculina, y a veces sucede que uno queda con la duda en la apreciación, o juzga como positiva una pseudoreacción de Mantoux a 1 mlgr., lo cual me ha sucedido alguna vez.

Menos frecuentemente sucede que se considere como negativo un Mantoux de 1 mlgr., cuando el niño en realidad es sensible a la tuberculina.

Luego de discusiones con pediatras suecos y extranjeros, con médicos fisiólogos, y de la lectura de las últimas informaciones de la literatura médica, tengo el convencimiento que el problema de la persistencia de la reacción positiva a la tuberculina, luego de una primoinfección, necesita un nuevo planteamiento.

Quiero exponer aquí solamente algunos puntos de vista sobre el problema, sugeridos por unas publicaciones americanas.

Dos médicos de Baltimore, Lydia Edward y Yanet Hardy, exponen en un trabajo publicado en 1946, la relación que existe entre el pronóstico y la persistencia y grado de la reacción tuberculínica en niños menores de dos años.

Ellas consideran poder demostrar, que una sensibilidad tuberculínica baja es un índice de buen pronóstico, mientras que el pronóstico es malo en niños que tienen una sensibilidad tuberculínica alta, considerando como altas, cuando reaccionan a la dosis de 0.01 mlgr.

De acuerdo con esto encontraron, además, que la disminución de las alteraciones tuberculosas eran más grandes, cuando más grande era la sensibilidad tuberculínica, y que esta sensibilidad a la tuberculina persistía más tiempo, cuando más alta había sido en la primera investigación.

Citaré las cifras exactas deducidas del texto y de una tabla.

Persistencia de la sensibilidad a la tuberculina según Edward-Hardy, 1946.

Grado de sens. tubc. en I. invest.	Nº de niños	Tiempo de obsrv. 1 año	Tubc. negr. al final de obsrv. a 1 mgr.	Enf. org. dem. en I. o. invest. de control
1 mgr.	34	9	19=56 %	0
0,1 "	26	5	4=15 %	4=15 %
0,01 "	147	7	0	130=88 %

De estos resultados, que desde varios puntos de vista llaman la atención, quiero hacer los siguientes comentarios.

En los países donde se ha combatido de una manera efectiva la tuberculosis del ganado, la primoinfección se localiza, como es conocido, con escasas excepciones en los pulmones. En la evolución natural del complejo primario, las partes necróticas caseosas de la lesión pulmonar primaria y de ganglios hiliares, luego de 1 ó 2 años, comienzan a calcificarse, por lo cual se hacen fácilmente demostrables en las radiografías, mismo si no habían sido evidenciables cuando eran recientes. Estas calcificaciones se producen en un grado mayor y más extensamente, cuando más joven es el niño que ha sobrevivido.

Es poco probable que en un grupo de 34 niños con tuberculosis primaria, ninguno presente más adelante calcificaciones del complejo primario. Esto constituye ya una razón para adoptar una posición excéptica frente al diagnóstico de primoinfección en este conjunto de 34 casos.

Es, además, bien conocido, que generalmente la sensibilidad a la tuberculina disminuye algo paulatinamente, tanto más cuando mayor ha sido el tiempo transcurrido después de la primoinfección, y como hemos expuesto anteriormente, después de varios años, en casos excepcionales, puede desaparecer completamente, agotarse.

En los casos publicados hasta ahora, de curación biológica indudable (Anzen, Nobel, Seidman), el intervalo o tiempo transcurrido entre la primoinfección y la aparición de la anergia era de 4 a 5 años.

No parece, por lo tanto, probable, que la sensibilidad a la tuberculina en 34 casos de tuberculosis primaria en lactantes y niños pequeños haya descendido a tal grado después de 2 años, que los niños reaccionen recién a 1 mgr. Esto es

algo que no ha sido observado por los médicos pediatras suecos. Que luego de 9 años de observación como término medio, una investigación control demuestre que 19 casos eran tuberculinos negativos, es seguramente exacto, pero es también muy probable que esos 19 casos y quizás 15 casos restantes, no habían sido infectados cuando fueron investigados por primera vez.

Según mi concepto, esas reacciones tuberculínicas interpretadas como específicamente positivas en estos 34 niños, han sido, en su mayoría, y quizás en todos los casos seudoreacciones. No existe ninguna comprobación de que los niños han sido infectados por tuberculosis, no se ha demostrado la presencia del bacilo tuberculoso y no se ha comprobado lesión pulmonar o extratorácica. Estos casos no corresponden, por lo tanto, a un grupo de niños, en los cuales se quiere juzgar sobre el pronóstico de la infección tuberculosa primaria o sobre la duración o persistencia de la sensibilidad a la tuberculina.

El otro grupo de niños está constituido por 26 casos que han reaccionado a 0,1 mlgr. De éstos, 4 eran luego de 5 años de observación negativa a 1 mlgr. = 15 %. Solamente 4 de estos 26 presentaban en la primera investigación o más tarde en investigaciones de control procesos tuberculosos recientes o calcificados intra o extrapulmonares, un resultado que es bastante raro, tratándose de lactantes y niños pequeños con infección tuberculosa, donde la tuberculosis intestinal es rara.

Parece, por lo tanto, probable que algunas de estas reacciones consideradas como positivas han sido seudoreacciones inespecíficas.

El último grupo comprende 147 niños que reaccionan ya a 0,01 mlgr.. Estos casos se presentan de acuerdo con las experiencias pediátricas suecas. Ninguno de ellos se hicieron negativos a la tuberculina, luego de 7 años de observación y en 88 % se hallaron tuberculosis objetiva en la primera investigación y en la investigación de control.

La desaparición de la sensibilidad a la tuberculina en los tres grupos respectivos de 0,5, 15 % y 56 % y en conjunto de 9 % no puede aceptarse. Si descontamos el grupo de 1 mlgr. y aceptamos que el grupo de niños que reaccionaron a 0,01 mlgr., realmente han sido infectados por la tuberculosis, nos queda que de los 73 casos restantes, en 4 la reacción tuberculínica se había agotado luego de un promedio

de 5 a 7 años = 2:3 %, un porcentaje que me parece alto, pero que probablemente es exacto.

Debido a la ausencia de enfermedad local en 22 de los 26 casos, es probable que cierto número de casos debía de haberse descontado de este grupo como no infectados por la tuberculosis. La frecuencia de este agotamiento se acerca bastante al dado por el Dr. Jacobsen de 1 %.

Otra investigación americana publicada en 1945 por Mildred Norval es también de gran interés en relación con lo antes expuesto.

Mildred Norval investigó 112 niños, la mayoría de 12 y 13 años, que eran sanos, pero que al ser examinados, presentaban complejos primarios calcificados en los pulmones. Contrariamente a las investigaciones anteriores, aquí se había utilizado P. P. D. en dos concentraciones, 0,00002 y 0,005 mlgr. La lectura se efectuó luego de 24 horas a 48 horas. De los 112 niños, 57 reaccionaron a la menor concentración, y de los 55 casos que reaccionaron negativamente, 23 fueron investigados con 0,005 mlgr. y de ellos reaccionaron 11 = 47,8 %. Si suponemos el mismo porcentaje para 32 niños restantes, resulta que del grupo de 112 niños con complejo primario calcificado, alrededor de 25 % reaccionan negativamente al test P. P. D.

Como con pocas excepciones el complejo primario con el tiempo se calcifica y las calcificaciones pulmonares han sido consideradas por el Dr. Norval como la expresión de una tuberculosis primaria, esto significaría que el 25 % de todas las primoinfecciones viejas se harían con el tiempo negativas a la tuberculina. La prueba con P. P. D. se considera, en general, como más específica que las pruebas tuberculínicas corrientes. Una prueba positiva sería una expresión más segura de infección tuberculosa que una prueba tuberculínica positiva corriente.

También las pruebas con P. P. D. debían ser negativas en concentraciones bajas y con sensibilidad tuberculínica baja. Uno puede preguntarse si el autor ha ido lo suficientemente lejos en el estudio de sus pruebas tuberculínicas, a lo cual yo no puedo responder, dado que me falta experiencia personal con esta tuberculina. Otra pregunta, que quizás es aún más importante, es si las calcificaciones son siempre una expresión del complejo primario. Seguramente que este no es el caso.

Especialmente en Estados Unidos se han publicado una serie de estudios sobre calcificaciones pulmonares, donde se ha demostrado que, al menos, en ciertas partes del continente las calcificaciones en forma de lesiones parenquimatosas y metastasis hiliares, podían ser producidas por infecciones pulmonares a *Coccideas Emites* o *Histoplasma Capsulatum*. De ambos agentes se ha obtenido antígeno, que se ha utilizado de la misma manera que la tuberculina en la prueba cutánea. Una mayor experiencia nos plantea el problema de si estos test pueden considerarse como específicos de estas enfermedades.

En el año 1942 informan Aronson, Saylor y Parr, que de 546 casos de calcificaciones pulmonares en personas del Arizona, 76 reaccionaron negativamente a la tuberculina y positivamente a la coccidina.

Zwerling y Palmer refieren una investigación parecida en Kansas, 1946, en la cual se constata, que de 698 alumnas de enfermeras que presentaban calcificaciones pulmonares, 57 eran positivas a la tuberculina, 494 eran positivas a la histoplasmina y el resto, 109, eran positivas a la tuberculina y a la histoplasmina.

Resultados análogos se han obtenido en otros lugares.

Aunque sea dudoso que estos test cutáneos sean siempre específicos, no cabe duda de que al menos en Estado Unidos hay que tener en consideración otras causas de las calcificaciones pulmonares, que la tuberculosis.

Una calcificación pulmonar con reacción tuberculínica negativa, no necesita de ninguna manera significar que la reacción tuberculínica se ha agotado en una persona con una lesión tuberculosa curada. En un gran número de casos pueden las calcificaciones depender de una *Coccidiosis* o *Histoplasmosis*.

Para poder afirmar que la reacción a la tuberculina se ha agotado en estos casos con calcificaciones, es necesario poder demostrar que los niños, sin lugar a dudas, han reaccionado anteriormente a la tuberculina, y que eventualmente alguna vez se ha puesto en evidencia el bacilo tuberculoso, en resumen poder demostrar que la calcificación ha sido un complejo primario tuberculoso curado.

El material del cual se ha de partir para la investigación de la persistencia de la sensibilidad a la tuberculina, debe ser irreproachable. Las reacciones tuberculínicas deben efectuarse de una manera adecuada y la lectura hacerse por médicos, que

tienen experiencia en la apreciación de las reacciones tuberculínicas, y de preferencia no deben incluirse casos que apenas reaccionan a 1 mlgr. Cuando más grande es la cantidad de tuberculina inyectada para obtener una reacción positiva, tanto más grande es el riesgo de que la reacción sea inespecífica. Además, se requiere, para afirmar que la reacción tuberculínica ha sido específica y expresión de un complejo primario, la presencia de lesiones típicas recientes, restos de alteraciones orgánicas de lesiones antiguas curadas, o el hallazgo del bacilo tuberculoso.

En lo que se refiere a alteraciones pulmonares consideradas como complejos primarios calcificados, se debe, como se ha dicho anteriormente, ser prudente en la interpretación cuando la reacción a la tuberculina nunca se ha mostrado positiva, o si no se han hallado bacilos tuberculosos durante los primeros períodos de la enfermedad. Las lesiones calcificadas pueden depender de otras causas que de la tuberculosis.

Los procesos pulmonares agudos o recientes que se asemejan a la tuberculosis hiliar, pueden también dar lugar a confusiones.

Nosotros hemos observado, por ejemplo, varios casos interpretados como tuberculosis primaria por el médico remitente, que luego han resultado ser neumonías a virus en niños vacunados con B. C. G. En estos casos, claro está que la evolución del proceso ha diferido del de la tuberculosis primaria corriente, los bacilos tuberculosos no han sido comprobados en el líquido del lavado gástrico, y la hemoaglutinación en frío ha sido positiva.

En estos casos la radiografía parece apoyar, en cierto modo, la exactitud en la apreciación de la reacción a la tuberculina positiva a 1 mlgr.

De la misma manera puede la radiografía de una linfogranulomatosis benigna confundirse con una tuberculosis hiliar, o tuberculosis miliar discreta, lo que de todas maneras juega un papel menos importante, dado que la reacción a la tuberculina es frecuentemente negativa en esta enfermedad, mismo aun existiendo infección tuberculosa.

Ahora, otro hecho a tenerse en cuenta, es el efecto de las super-infecciones en la duración de la sensibilidad tuberculínica.

Se ha considerado que las superinfecciones tienen como consecuencia, una mayor persistencia de la sensibilidad a la tuberculina, y que la sensibilidad a la tuberculina se agota

más fácilmente si no se producen sobreinfecciones. Esto parece muy probable.

Torvald Madsen ha comunicado que en la isla dinamarquesa Bornholm, donde la tuberculosis bovina ha sido exterminada hace años, la sensibilidad a la tuberculina ha desaparecido en un 3,6 % en todas las primoinfecciones tuberculosas. En cambio, en Haderslev, Dinamarca, solamente en un 0,2 %, donde desde 1935 el 75 % de todos los casos de tuberculosis eran de naturaleza bovina y las superinfecciones, como sabemos, de origen bovino, son extremadamente frecuentes.

En Suecia, durante la infancia, las superinfecciones juegan un rol muy pequeño, descontando los casos de tuberculosis familiar, ya que a la edad de 15 años, solamente el 10 al 15 % de los niños de una gran ciudad están infectados por la tuberculosis. Para poder opinar sobre la persistencia de la reacción a la tuberculina, solamente deben considerarse casos en donde las sobreinfecciones quedan excluidas.

Estas son las exigencias que yo le exigiría a un material que tiene como finalidad informarnos sobre cuánto tiempo persiste la reacción tuberculínica positiva en las primoinfecciones.

De todas maneras no debe olvidarse la posibilidad de que una primoinfección pueda manifestarse de otra manera que la corriente, simulando la infección avirulenta por el B. C. G. En ésta la sensibilidad tuberculínica es muy baja, sobre todo en el comienzo; antes de terminar el periodo de incubación, y a veces persiste esta sensibilidad baja en el futuro.

La experiencia ha demostrado que esto sucede sobre todo en aquellos casos donde la lesión local consecutiva a la vacunación cutánea es de poca importancia. En estos casos la sensibilidad tuberculínica desaparece más rápidamente. El B. C. G. está constituido por bacilos avirulentos.

Pero también en la infección tuberculosa espontánea puede suceder, por ejemplo, en la infección por el polvo, que los bacilos inhalados sean más o menos avirulentos. En estos casos es probable, si la infección se produce, que la lesión primaria sea tan insignificante que no sea demostrable, y que la sensibilidad a la tuberculina sea muy baja, es decir, que tendríamos un efecto igual al de la infección por el B. C. G.

En estos casos puede esperarse que los niños no reaccionen a dosis bajas de tuberculina, y que esta sensibilidad tu-

berculínica baja, desaparezca o se agote más rápidamente que en otros casos. De que existen casos como los aquí expuestos es un hecho bien conocido.

Literatura.

- ANSEN, G. — Acta Ped. 26: 11: 1935.
ARONSON, J. D.; SAYLOR, R. M. and PARR, E. I. — Arch. Path. 34: 31: 1942.
EDWARDS, L. B. and HARDY, J. B. — Bull. J. Hopkins Hospital 78: 13: 1946.
JACOBSEN, E. — Acta Tuberculosa Scand. 18: 2-4: 1945.
MADSEN, TH. — Sélection. I: 201: 1947.
NOBEL, E. und SEIDMAN, R. — Zschr. Khk. 48: 226: 1929.
NORVAL, M. A. — Am. J. Dis. Ch. 70: 1: 1945.
TORNELL, E. — Nord. Med. 19: 2573: 1942.
TORNELL, E. — N. M. T. 2574: 1943.
ZWERLING, H. B. and PALMER, C. E. — Radiology 47: 59: 1946.