SENSIBILIDAD A LA TUBERCULINA, INMUNIDAD Y VACUNACION PROFILACTICA CONTRA LA TUBERCULOSIS Y SU IMPORTANCIA EN LA DEFENSA CONTRA ESTA ENFERMEDAD

por

H. Selter

Cuando Roberto Koch, después de descubrir la tuberculina en el año 1890, se inyectó a sí mismo y a sus colaboradores esta sustancia, uno de ellos, Wassermann, después de una segunda inyección, reaccionó con fiebre alta hasta de 40,2° C. y escalofríos. Koch no sabía todavía que la reacción producida en su ayudante fué debida a la infección tuberculosa que éste padecía. Después se supo que entre los dieciocho y veinte años, el 90 por 100 de los individuos padecen una tuberculosis reconocible anatomopatológicamente y que la tuberculina, aplicada sobre la piel escarificada, servía para fines diagnósticos, pudiendo emplearse para comprobar una infección tuberculosa.

La reacción cutánea a la tuberculina, ideada por V. Pirquet, se perfeccionó más tarde por la subcutánea e intracutánea, llegando a ser uno de los medios más importantes para combatir la tuberculosis, ya que puede conducir al descubrimiento del manantial infectante. Los ensayos de vacunación profiláctica, de Behring y Koch, en las vacas plantearon al mismo tiempo, la cuestión de la inmunidad para la tuberculosis. Hamburger y Romer comprobaron, independientemente el uno del otro, que el cobaya era un animal muy apropiado para este objeto, ya que la inmunidad que le confiere la infección se puede obtener fácilmente.

Mientras que estos dos autores partieron de bacilos tuberculosos vivos, otros investigadores creyeron poder alcanzar también una inmunidad para la tuberculosis con bacilos muertos logrando así practicar una vacunación profiláctica en el

hombre. Como prueba de la inmunidad producida se utilizó la sensibilidad a la tuberculina, en la creencia de que era equivalente a la inmunidad para la tuberculosis.

Terminada la primera guerra mundial, el autor consideró que la misión más importante de la investigación experimental de la tuberculosis, era aclarar la esencia de estos dos fenómenos: sensibilidad a la tuberculina e inmunidad para la tuberculosis.

La sensibilidad a la tuberculina (Tb.) se produce en un organismo receptible a la tuberculosis del modo siguiente: los bacilos, al llegar a los ganglios linfáticos regionales, son en parte disueltos y aumentan la capacidad general inflamatoria de los tejidos orgánicos por las sustáncias que vierten en la circulación. Un organismo hecho de este modo sensible a la Tb. reacciona, entonces, a esta sustancia aplicada sobre el tejido cutáneo o mucoso con una inflamación local persistente que, una vez reabsorbida la Tb., desaparece nuevamente a los tres o cinco días. La reacción a la tuberculina fué considerada primeramente como reacción entre antígeno y anticuerpo, en la que los anticuerpos formados en un organismo infectado con bacilos tuberculosos se combinan con la Tb., con o sin participación del complemento, y así pueden provocar la inflamación. Tal teoría no pudo ser confirmada.

El autor, en unión de sus colaboradores, pudo comprobar lo siguiente, acerca de la sensibilidad de los tejidos a la Tb.:

1.° La tuberculina antigua de Koch, obtenida evaporando un cultivo en caldo sembrado de bacilos tuberculosos, forma una suspensión de las sustancias del caldo y de los bacilos tuberculosos destruídos o triturados. Contiene, pues, además de la sustancia tuberculínica propiamente dicha, las proteínas del caldo y de los bacilos tuberculosos.

2.° La sustancia tuberculínica propiamente dicha forma una disolución coloidal y tolera se la caliente hasta 150° C.

3.° La Tb. no es ningún antígeno, y sólo debe considerarse como sustancia estimulante que actúa como un catalizador sobre los tejidos sensibles a la Tb., inflamándolos, sin ser fijada ni alterada en su naturaleza.

4.° La reacción producida por la tuberculina antigua se

compone de dos reacciones: la reacción tuberculínica propiamente dicha y una reacción anafiláctica; esta última se produce por la combinación de los albuminoides de los bacilos tuberculosos con los anticuerpos del organismo infectado.

HILGERS pudo demostrar, mediante la prueba de fijación del complemento, que la sustancia tuberculínica pura, cuando está privada de albuminoides, no actúa como antígeno; para ello se valió de tuberculina antigua de KOCH, comparándola con un ester de Tb., privado de su lastre albuminoideo. El suero de conejos, que en parte habían sido tratados previamente con bacilos tuberculosos muertos triturados, fijó el complemento con la Tb. antigua, pero no con el éster de Tb. purificados. La opinión de que la reacción de la tuberculina no es una reacción de antígeno-anticuerpo y que la sensibilidad a la Tb, se debe separar de la anafilaxia frente a los albuminoides de los bacilos tuberculosos, es defendida también por el tisiólogo noruego BIRKHAUG.

La reacción a la tuberculina no es rigurosamente específica en el sentido de que sólo se manifieste con dicha sustancia. Se puede provocar también por sustancias no específicas, sobre todo sustancias bacterianas, de las cuales la más antigua es un extracto de bacilos coli, siendo completamente igual a la que produce el bacilo tuberculoso.

La sensibilidad a la tuberculina comprobable por la reacción de esta sustancia permite fijar con seguridad la existencia de una infección tuberculosa en el hombre y en los animales. Como el grado de sensibilidad a la Tb. en un organismo infectado no depende sólo de la extensión de la infección, sino también de la disposición reaccional del organismo en cuestión, no debemos contentarnos con una sola reacción negativa, sino que se practicará una segunda y una tercera, inyectando intracutánea o subcutáneamente cantidades crecientes de Tb. Esto es de especial importancia para la cuestión, muy debatida, de si las infecciones tuberculosas del hombre han disminuído en estos últimos años. Para ello no pueden utilizarse las investigaciones que sólo se limitan a la reacción cutánea de PIRQUET. La comprobación de la sensibilidad a la tuberculina puede utilizarse también para contestar a la pregunta de si una infección tuberculosa se

halla completamente curada en el sentido anatomo-biológico. Si tal ocurriera, la reacción a la Tb. sería negativa. Existen indudablemente casos, tanto de niños como de adultos, en que esta sensibilidad puede descender hasta cero. Es indudable también que no puede negarse por completo la posibilidad de una curación anatomobiológica, sobre todo en los casos de infección con bacilos tuberculosos bovinos, pero no con la frecuencia que algunos autores suponen.

Al lado de la sensibilidad a la Tb., la inmunidad para la tuberculosis tiene una importancia grandísima en la defensa contra esta enfermedad. A su existencia hay que agradecer el que de los muchos individuos afectados con bacilos tuberculosos, sólo una parte pequeña sucumba a esta enfermedad.

La primera demostración de la inmunidad a la tuberculosis la hicieron BEHRING y KOCH. Estos investigadores consiguieron con vacunas de bacilos tuberculosos humanos y bovinos vivos inmunizar, indudablemente, terneras y vacas jóvenes de tal manera, que quedaron protegidas contra una infección de bacilos virulentos mortal para los animales de control. El fracaso de sus vacunaciones profilácticas hay que atribuirlo sólo a que de ello habían esperado una inmunidad vitalicia, pero las vacunas por ellos empleadas perdieron al poco tiempo su capacidad vital en el organismo de los animales inoculados, con lo cual desapareció también la inmunidad. Las vacunaciones profilácticas realizadas por el autor y otros investigadores fracasaron también por la misma razón, consiguiendo, en cambio, ciertos investigadores suizos mejores resultados con vacunaciones preventivas de una raza bovina de débil virulencia.

La primera investigación experimental de la inmunidad para la tuberculosis, la debemos a ROMER y HAMBURGER. RÓMER tuvo la suerte de que en una bovovacuna largo tiempo conservada, de su profesor BEHRING, encontró una vacuna de bacilos tuberculosos humanos fuertemente debilitados, los cuales, inoculados por vía subcutánea al cobaya, sólo producían una ligera afección persistente localizada del ganglio regional. De este modo pudo tratar previamente cobayas en forma tal que, sin perjuicio alguno de importancia, quedaron completa-

mente inmunizados mediante la vacunación profiláctica contra las reinfecciones mortales.

El autor considera como inmunidad para la tuberculosis aquel estado de los animales o del hombre en el cual se consigue que el cuerpo, después de una infección con bacilos tuberculosos débilmente virulentos, retenga a éstos en el ganglio linfático situado en la región del punto infectado, hasta tanto que las sustancias por ellos desprendidas inmunicen de tal modo el organismo, que éste sea capaz de suprimir la nocividad de los bacilos tuberculosos virulentos que penetren nuevamente en él. La misión de la investigación experimental de la tuberculosis tenía que ser determinar sobre qué fuerzas podía descansar esta inmunidad. Para ello, el animal más apropiado es el cobaya. El autor, después de muchos esfuerzos, consiguió producir una inmunidad activa, sin perjuicio para los animales, contra dosis muchas veces mortales de bacilos tuberculosos virulentos. En experimentos especiales se siguió el efecto de la inmunidad. En este caso se comprobó que la defensa contra los bacilos tuberculosos virulentos introducidos en el organismo por vía subcutánea, intraperitoneal o intravenosa, no se basa en anticuerpos o en un aumento de la defensa celular por los fagocitos. Los bacilos, desde el punto de inyección o su ganglio regional, son arrastrados a los órganos como el pulmón, hígado, bazo, etc., y fijados en ellos, en los cuales, sin multiplicarse, pueden permanecer meses enteros sin perder su virulencia, hasta que poco a poco son disueltos por las fuerzas normales del organismo. Difícil es hallar una explicación para esta clase de inmunidad.

Los resultados comprobados en el cobaya acerca de la existencia y acción de una inmunidad para la tuberculosis, pueden servir también de base para formar un juicio acerca de la infección tuberculosa humana. El hombre es exactamente igual de sensible para la infección tuberculosa que el cobaya, ya que también en él bastan pocos bacilos tuberculosos para provocar una infección fija, pero frente al cobaya y la vaca ocupa un puesto especial, ya que los bacilos tuberculosos introducidos en el organismo sólo en relativamente pocos casos se producen una afección clínicamente apreciable. La edad es un factor de-

cisivo en este caso. Mientras que en el primer año de la vida la infección tuberculosa produce una afección en un tanto por ciento considerable de casos y conduce a la muerte, desde el segundo año se observa una resistencia cada vez mayor A los veinte años, el número de personas que enferman de tuberculosis es ya muy pequeño.

Si tenemos en cuenta que en las pruebas de tuberculina realizadas hasta ahora en estudiantes se tuvo un resultado positivo en un 96 por 100 de los casos, se puede suponer que el 98 por 100 de los infectados por tuberculosis deben considerarse como inmunes.

¿En qué relación está la inmunidad a la tuberculosis con la sensibilidad a la tuberculina? La respuesta a esta pregunta es de suma importancia para practicar la vacunación profiláctica contra la tuberculosis, porque muchos tisiólogos basan la posibilidad de una tal vacunación profiláctica con bacilos tuberculosos muertos, en que la producción de una sensibilidad a la Tb. trae también como consecuencia una inmunidad.

Contra esta opinión ya se había manifestado RÓMER, distinguiendo todavía la inmunidad para la tuberculosis como hipersensibilidad contra los bacilos tuberculosos de la hipersensibilidad contra la tuberculina. Tampoco el autor ha conseguido nunca una inmunización mediante bacilos tuberculosos muertos, aun cuando su destrucción se realizase con el mayor cuidado, no empleando temperaturas altas, triturándolos completamente y filtrándolos por filtros impermeables a las bacterias.

Después de haber señalado diversos investigadores la posibilidad de una separación de ambos fenómenos por desensibilización de animales sensibles a la tuberculosis, SELTER y WEILAND pudieron demostrar que los cobayas inmunizados contra los bacilos tuberculosos podían permanecer durante meses desensibilizados, sin perder su inmunidad. Cuanto antes fueron desensibilizados con dosis crecientes de Tb. antigua los cobayas previamente tratados con bacilos tuberculosos débilmente virulentos, y cuanto más tiempo fué practicada la desensibilización, tanto más intensa resultó la inmunidad contra los bacilos tuberculosos virulentos. Así, por ejemplo, en estos

ensayos, en que la superinfección fué de especial gravedad, resultaron completamente inmunes un 26 por 100 de los animales no desensibilizados, un 50 por 100 de aquéllos en los que la desensibilización se comenzó en el momento de la superinfección y un 63 por 100 de aquellos que habían sido desensibilizados desde la primoinfección hasta la muerte.

Estos ensayos demuestran claramente que la inmunidad para la tuberculosis y la sensibilidad a la tuberculina son dos fenómenos distintos de la infección tuberculosa que no guardan relación íntima alguna. La producción de una sensibilidad a la tuberculina no puede servirnos, por tanto, como base para la producción de una inmunidad para la tuberculosis y para realizar una vacunación profiláctica contra esta enfermedad.

¿Será posible una vacunación profiláctica contra la tuberculosis en el hombre? Dos vacunaciones se han empleado con este fin: una con bacilos muertos, y otra con bacilos vivos débilmente virulentos. La primera, hasta ahora, no parece haber producido una inmunización en el cobaya.

Partiendo de la idea de que una fuerte sensibilidad a la tuberculina podría traer como consecuencia una elevada inmunidad, se ensayó mezclar bacilos tuberculosos muertos con lanolina o vaselinas. De este modo se pudo observar un retardo en la acción de los bacilos tuberculosos virulentos vivos en el cobaya, pero no bastó para proteger a los animales durante un tiempo algo largo.

HENSEL, basándose en sus ensayos sobre nueve cobayas que fueron sacrificados tres meses después de la infección con bacilos tuberculosos virulentos y cuyos ganglios y bazo no estaban alterados, creyó poder sacar la conclusión de que sus bacilos tuberculosos muertos suspendidos en lanolina y aceite de vaselina habían producido una inmunidad activa, y que estas investigaciones podían considerarse como base experimental de una vacunación profiláctica inofensiva, pero activa, contra la tuberculosis del hombre.

En las investigaciones de NAGEL en cobayas a los cuales se les inyectó por vía subcutánea o intraperitoneal 1 c. c. de aceite de vaselina que contenía 50 mgrs. de bacilos tuberculosos muertos, se produjeron en el bazo, hígado y pulmón peque-

ños focos semejantes a granulomas; la vacuna administrada por vía subcutánea fué expulsada nuevamente en su mayor parte del organismo al cabo de algunas semanas. La acción de los bacilos tuberculosos incluídos en el aceite de vaselina se pudo apreciar por un retardo de hasta tres meses y medio de duración de la infección practicada ocho semanas más tarde con bacilos tuberculosos virulentos, pero en ningún caso dejó de seguir la enfermedad su curso mortal.

Tampoco SÁEZ ha podido observar inmunidad alguna después de la inyección de bacilos tubrculosos muertos suspendidos en aceite de vaselina. Carecerá, por tanto, de, de objeto la vacunación profiláctica practicada con esta clase de sustancias que pudieran, en cambio, dar lugar al desarrollo de abscesos de parafina o vaselina que no dejan de ser peligrosos.

Mejores perspectivas parece ofrecer la vacunación preventiva con bacilos tuberculosos, vivos, ideada primeramente por CALMETTE y realizada en gran escala en diversos países. CALMETTE partió de bacilos tuberculosos bovinos que habían perdido su acción patógena por su cultivo prolongado durante años en bilis de buey. KRAUS, SELTER y BRUMENBERG demostraron que después de la inyección de bacilos de CALMETTE se había desarrollado una buena inmunidad que toleraba toda superinfección mortal. Esta inmunidad, sin embargo, sólo duraba relativamente breve tiempo. Ya al cabo de diez semanas había disminuído considerablemente, de manera que de 18 animales sólo cinco se conservaban inmunes, y al cabo de cuatro meses y medio, de 15 animales, sólo dos resultaron inmunes. En la inyección subcutánea, los bacilos de CALMETTE se encontraron al cabo de cinco días en todos los órganos sin haberse multiplicado. Después de cuarenta y cinco días el número de bacilos se había hecho mucho menor, y a los sesenta días la mayoyoría de los órganos se encontraban exentos de bacilos.

Según estos ensayos, sólo podría contarse en el hombre con un efecto profiláctico de aproximadamente medio año de duración con la vacunación de CALMETTE. Aunque ya se ha practicado muchos cientos de millares de esta clase de vacunaciones en niños, todavía no existen observaciones en cierto modo seguras acerca de la duración de esta vacunación.

Eliminando toda posibilidad de infección mediante las pruebas de Tb. se podría comprobar exactamente el tiempo que dura la inmunidad producida por la vacunación de Calmette y cuándo habría que practicar una nueva vacunación.—*A. Panadero.*

("Deutsche medizinische Wochenschrift", octubre de 1943, página 739. [616.9]. per Bibligfía. Med. Inter., 3.294.)

Fox, N. y colaboradores: "Efecto del sulfotiazol en goma de mascar en ciertas infecciones orofaríngeas: informe prediminar.—*Archives of Otolaryngology* (Chicago), vol. 41, pág. 278, Abril de 1945.

Indican los autores que la aplicación tópica eficaz de sulfonamidas a los tejidos orofaríngeos enfermos había resultado difícil porque ciertos factores impedían el mantenimiento de una concentración satisfactoria de la droga. La lisa mucosa bucal está continuamente lavada por la saliva y no se presta favorablemente al tratamiento mediante polvos, ungüentos o soluciones. Se han publicado resultados beneficiosos de la aplicación local de sulfonamidas en la boca, pero se producían en regiones tales como el alvéolo de una pieza dentaria extraída o una cavidad en el maxilar, donde el medicamento quedaba protegido de la deglución y la dilución por la saliva.

Los autores decidieron utilizar goma de mascar como vehículo. Basándose en sus estudios sobre este medio, llegan a las siguientes conclusiones:

1.ª El mascar goma parece ser un medio de limpieza de la boca.

2.ª Desde el punto de vista de la mínima toxicidad general y la máxima potencia antibacteriana local, el sulfotiazol en goma de mascar parece ser la quimioterapia local preferible para las infecciones de la mucosa oral y faríngea sensibles a las sulfonamidas.

3.ª Los mejores resultados clínicos se obtienen en aquellas afecciones de la boca y la faringe en las que el estreptococo hemolítico beta es el microorganismo etiológico preponderante—R. M. B. (per "Gazta Méd. Epñla". Junio 1946).

N. Fox, Robert G. Kesel, E.R. Neary y R.H. Herbine

referencia J.A.D.A. vol. 32, año 1945, pág. 923