

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**“EFECTO DEL ACIDO ACETILSALICILICO SOBRE LA
PRUEBA DE LA TUBERCULINA”**

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

RAUL ESPINA RUANO

En el acto de investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Abril de 1979.

PLAN DE TESIS

	Página
I. Introducción	1
II. Antecedentes	3
III. Justificación	9
IV. Objetivos	11
V. Hipótesis	13
VI. Material y Métodos	15
VII. Resultados	17
VIII. Discusión	21
IX. Conclusiones	23
X. Recomendaciones	25
XI. Referencias	27

INTRODUCCION

Cada día el campo de la inmunología cobra mayor interés en el estudio de los fenómenos biológicos.

Actualmente se ha determinado que algunos factores intervienen modificando las reacciones inmunológicas del organismo humano. En las pruebas coadyuvantes en el diagnóstico de la tuberculosis, por ejemplo, se ha descubierto el fenómeno denominado anergia a la tuberculosis, este fenómeno consiste en que algunos factores negativizan la prueba aún en personas quienes han tenido contacto con el bacilo tuberculoso, motivo por el cual deberían ser tuberculino positivas. Estos factores, sin embargo, únicamente negativizan la prueba durante el período de tiempo en que actúan en el organismo (1). Entre ellos podemos mencionar algunas enfermedades infecciosas, medicamentos como corticosteroides y antimetabólicos.

El ácido acetilsalicílico debido a su acción antiinflamatoria que en algunos aspectos es similar a la acción de los corticosteroides representa una droga que podría afectar la prueba tuberculínica. El propósito del presente trabajo fue el de investigar el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la respuesta a la administración de tuberculina.

ANTECEDENTES

Se sabe que la tuberculosis pulmonar es una infección específica producida por el microorganismo acidorresistente *Mycobacterium tuberculosis* y se caracteriza por la formación de tuberculos en el pulmón, además se relaciona con el hacinamiento, la pobreza, la mal nutrición etc. (3).

Los síntomas pueden estar ausentes - o ser ligeros o inespecíficos - en presencia de una enfermedad activa.

Cuando se encuentran, los síntomas más frecuentes son : tos, malestar, fatigabilidad, febrícula vespertina, sudación nocturna y dolor pleurítico. La sangre en el esputo es fuertemente sugestiva de tuberculosis.

Puede ser difícil encontrar signos pulmonares aún en presencia de enfermedad activa.

La tuberculosis pulmonar no puede descartarse por el examen físico solamente. Una placa radiológica constituye un requerimiento mínimo, ya que no existe un patrón patognomónico de tuberculosis en las radiografías. El único hallazgo diagnóstico incontrovertible lo constituye la obtención del bacilo tuberculoso del esputo o del lavado gástrico o traqueal (3).

Los derrames pleurales y las biopsias pueden dar los microorganismos en cultivo.

La tuberculina constituye un coadyuvante en el diagnóstico de la tuberculosis. En realidad, la reacción de la tuberculina ha llegado a ser el prototipo de inmunidad celular

a la tuberculosis y ha servido como modelo en la mayoría de estudios concernientes a los mecanismos de esta reacción (1). Es una prueba extremadamente sensible y específica para indicar la existencia de inmunidad celular hacia los constituyentes del *Mycobacterium tuberculosis*. El grado de inmunidad a la tuberculina en el hombre, después de una infección primaria, es una función del número de bacterias infectantes y del tiempo que ha transcurrido desde la primoinfección. Además esta respuesta inmune tiene variaciones individuales dependiendo del estado del paciente como son otras enfermedades coexistentes, de factores hormonales, de la influencia de drogas etc, etc. Todavía, con un número pequeño de excepciones, cada primoinfección tuberculosa conduce al desarrollo de inmunidad celular a la tuberculina. Tan pronto como una persona ha llegado a ser inmune, las reacciones locales de la tuberculina constituyen una parte de la respuesta del cuerpo hacia la invasión del bacilo (1).

La tuberculina o su derivado proteico purificado PPD se prepara de caldo glicerinado en el cual se ha cultivado el *Mycobacterium tuberculosis*. Contiene suficiente antígeno específico para producir una reacción cutánea en personas que son inmunes al bacilo tuberculoso, ya sea por vacunación, por albergar la infección, o haberla padecido (2).

Se dispone de dos tipos de tuberculina:

- La antigua, provista de las proteínas del medio de cultivo y productos bacterianos no específicos (4).

- Derivado proteico purificado, que contiene proteínas del bacilo tuberculoso.

Una reacción tuberculina positiva, consiste en la inflamación local, especialmente del tejido conectivo y vascular debido a la migración de leucocitos de los vasos hacia el foco inflamatorio. En primer lugar salen los polimorfonucleares, seguidos de monocitos, linfocitos y células plasmáticas (7) y resulta de la reacción entre el aparato inmunocompetente y un antígeno (tuberculina) con el que ya ha tenido contacto previo (6). Esta prueba positiva demuestra que el individuo ha sido infectado por el bacilo tuberculoso y es inmune a su proteína (5).

De dos a diez semanas después de la infección inicial aparece la inmunidad celular a la tuberculina (1).

Adecuadamente empleada la reacción constituye un método valioso para el diagnóstico de tuberculosis, en particular, para jóvenes o en personas cuya ocupación incluye el riesgo de contagio; una reacción positiva requiere ulterior examen a fin de determinar la presencia de Tuberculosis (5).

Para investigar inmunidad celular a la tuberculosis existen varios métodos como la escarificación o prueba cutánea de Pirquet, intracutánea de Mantoux, de parche epicutánea de Vollmer y la de puntos múltiples (de púas o de Haef). La prueba de Mantoux es la de elección, se utiliza una jeringa de 1 centímetro, graduada en décimas y aguja calibre 27, bicel corto. Consiste en inyectar por vía intradérmica 0.1 ml. (5 unidades tuberculina) de tuberculina utilizando por lo general la cara anterior del antebrazo (2). Cuando la reacción es positiva aparece una induración de 10 milímetros o más en el sitio de la inyección en 48 a 72 horas (1). Debiéndose considerar el diámetro de la induración únicamente.

La dosis inicial es de 5 UT y no debe exceder de 10 UT a fin de evitar las fuertes reacciones acompañadas de linfangitis y síntomas generales. Esta dosis es el equivalente a una solución de tuberculina vieja de 1:1000.

Si no hay induración y la reacción es menor de 10 milímetros, se lee como negativa y se aplica de igual manera usando dosis más fuertes; empleando PPD de segunda potencia o tuberculina vieja al 1:1000.

Si la prueba es también negativa puede excluirse el diagnóstico de tuberculosis con una probabilidad de cerca del 99 por ciento; exepctuando en personas debilitadas que sufran una infección muy activa (2).

Una reacción dudosa (induración de 5 a 9 mm.) puede deberse a una infección muy reciente, sensibilidad cruzada con bacterias no tuberculosas o anergia (1).

Una prueba negativa en un paciente muy enfermo amerita que se efectúen otras pruebas para excluir la posibilidad de anergia (2). Se conoce que existen algunos factores que producen anergia a la prueba tuberculínica tal es el caso de algunas enfermedades de tipo viral como el sarampión, rubeola, mononucleosis infecciosas, parotiditis epidémica, influenza, etc (1). Enfermedades bacterianas como la neumonía neumocócica. Otras enfermedades neoplásicas como el linfosarcoma y la enfermedad de Hodgkin.

La desnutrición es otro de estos factores, así como algunos medicamentos como ACTH, corticosteroides, drogas antimetabólicas, sueros antilinfocítico, etc. En la meningitis tuberculosa severa y en la diseminación generalizada de la tuberculosis, la prueba tuberculínica se hace negativa (1); así también durante el parto (4), estados de inanición avanzada, deshidratación (5).

La actividad antiinflamatoria de los salicilatos posiblemente sea la base más importante para el empleo clínico de estos medicamentos. Es posible que inhiban la producción de mediadores de inflamación, e interfieran en los efectos periféricos de los mismos,

probablemente al bloquear la vía de ida o de retorno, de los receptores específicos de los antagonistas péptidos vasoactivos. El ácido acetilsalicílico anhíbe la liberación de histamina, el efecto de la bradicinina exógena, la síntesis de prostaglandinas, hace que los neutrófilos pierdan su capacidad de reacción a estímulos quimiotácticos, intervienen en la adherencia de granulocitos, y en elevadas concentraciones interfiere en la formación de complejos antígeno-anticuerpo. También puede estabilizar la membrana lisosómica y suprimir la función linfocítica (por ejemplo, transformación de anticuerpos) (4). No se conoce a fondo el mecanismo de todos estos efectos, pero puede relacionarse parcialmente con el desacoplamiento de producción de energía y la interferencia en el metabolismo normal del AMP cíclico (4); por lo tanto el ácido acetilsalicílico podría afectar la prueba de la tuberculina que en última instancia es una reacción inflamatoria.

Actualmente, no se han efectuado estudios significativos en lo que se refiere al uso del ácido acetilsalicílico a dosis usuales que produzcan anergia o modifiquen la reacción de inmunidad celular a la tuberculina.

JUSTIFICACION

Es de todos conocido el hecho de que en nuestro país, el problema de la Tuberculosis tiene gran significancia por afectar a un elevado porcentaje de la población general. Está por demás mencionar la repercusión que la Tuberculosis causa en los renglones socioeconómicos y de salubridad de nuestra gente. El tratamiento de esta enfermedad, además de caro y dificultoso para el paciente, abarca un largo período de tiempo. Estoy consciente de que esta enfermedad es el producto de la interacción de una serie de factores tales como la desnutrición, el bajo ingreso económico per-cápita del guatemalteco, el hacinamiento, el analfabetismo, las malas condiciones higiénicas, etc.; y que eliminando estos factores es como podría erradicarse definitivamente. Sin embargo, considerando que la tuberculina es una prueba valiosa en la investigación de esta enfermedad y siendo el ácido acetilsalicílico una droga muy usada en nuestra población, creo importante determinar mediante pruebas comparativas, si el uso del ácido acetilsalicílico altera la respuesta inmunológica de la prueba a la tuberculina.

OBJETIVOS

a) Generales

1. Aplicar el método científico a través de la investigación tendiente a manejar conocimientos y habilidades que permitan una adecuada participación del médico en la problemática relacionada con la salud en Guatemala.
2. Sentirse comprometido a conocer, analizar y participar en la problemática de salud en Guatemala.

b) Específicos

1. Efectuar estudios tendientes a determinar la posible acción anhidridora del ácido acetilsalicílico en la prueba de la tuberculina.
2. Conocimiento de factores que alteran la acción inmunológica en la tuberculosis pulmonar.
3. Revisar conceptos relacionados con la acción farmacológica del ácido acetilsalicílico.
4. Revisión de factores que produzcan anergia a la prueba de tuberculina.
5. Revisión de conceptos, análisis e interpretaciones de la prueba de tuberculina.

HIPOTESIS

“ El uso del ácido acetilsalicílico a dosis usuales no modifica la reacción de inmunidad celular a la Tuberculina ”.

MATERIAL Y METODOS

a) Material

Para la realización del presente estudio se contó con doscientos noventa y cuatro estudiantes comprendidos entre los 10 a los 15 años de edad de la Escuela Experimental de Quezada, municipio de Jutiapa; gracias a la colaboración de dos profesores.

Además con tuberculina (derivado proteico purificado) a una concentración de 5 UT/0.1 ml, obtenida en la División de Tuberculosis del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, y tabletas de ácido acetilsalicílico de 500 miligramos.

b) Método

A todos los estudiantes se les administró la tuberculina intradérmica en la cara anterior del antebrazo, a un volumen de 0.1 ml, que representan 5 UT. La interpretación de los resultados se efectuó a las 48 y 72 horas después, midiendo el diámetro de induración. Tomando para fines de la investigación el dato mayor de ambos resultados.

A estudiantes cuya induración en el sitio de inoculación de la tuberculina fue de 10 milímetros de diámetro o más, se les administro ácido acetilsalicílico a la dosis de 500 miligramos por vía oral, tres veces al día. Y se les efectuó baciloscopía de esputo.

A los dos días de haber iniciado el tratamiento con ácido acetilsalicílico, se les repitió la prueba de tuberculina y se continuó administrándoles ácido acetilsalicílico a la misma dosis hasta efectuar la última lectura a las 72 horas,

momento en el cual se les imitió.

Se establecieron comparaciones entre las lecturas de la primera y la segunda pruebas.

RESULTADOS

En la presente investigación se tomó una muestra del universo constituida por doscientos noventa y cuatro estudiantes de la Escuela experimental de Quezada, municipio de Jutiapa; comprendidos entre los diez a los quince años de edad.

Del total de la muestra, solamente veintiocho estudiantes resultaron tuberculino positivo al efectuar la primera prueba de tuberculina lo que representa el 9.52 por ciento de los niños. Tomándose como tuberculino positivos quienes presentaron un diámetro de induración de 10 milímetros o más.

De estos veintiocho estudiantes, quince son mujeres (53.57 por ciento) y trece son hombres, representando el 46.42 por ciento.

Se observó disminución después de recibir tratamiento con ácido acetilsalicílico en el tamaño de la reacción a la prueba de tuberculina, únicamente, en dos estudiantes (1 mm. de diámetro) quienes representan el 7.14 por ciento de los tuberculinos positivos.

Así mismo, hubo aumento en el tamaño de la reacción a la prueba de tuberculina en la segunda prueba en dos estudiantes (1 mm. de diámetro) quienes representan el 7.14 por ciento de los tuberculinos positivos.

El valor promedio de induración obtenido en los veintiocho estudiantes tuberculino positivos, respecto a la primera prueba fue de 18 mm., y respecto a la segunda también fue de 18 mm.

A los veintiocho estudiantes tuberculino positivos se les efectuó baciloscofia de esputo, la cual fue negativa en todos los casos.

Resultados de la primera prueba de tuberculina en 294 casos.

Sexo	No. total de estudiantes	Valor promedio de induración (mm.) la prueba	Tuberculino negativos	Tuberculino positivos.
Masculino	144 (48.98o/o)	2.80 mm.	131 (44.55o/o)	13 (4.42o/o)
Femenino	150 (51.02o/o)	3.72 mm.	135 (45.91o/o)	15 (5.10o/o)

Comparación de positividad a la tuberculina en 28 casos antes y después de tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Total de casos tuberculino positivos	Valor promedio de induración sin tx. de ASA	Valor promedio de induración con tx. de ASA
28	18 mm. (D.S. 2.87)	18 mm. (D.S. 2.87)

Léase:

(Tx.) tratamiento

(ASA) ácido acetilsalicílico.

Diámetro de Induración en 28 casos tuberculino positivos, antes y después de tx. con ASA.

No.	Valor de induración sin tx. de ASA	Valor de induración con tx. de ASA	Aumento en mm.	Disminución en mm.
No. 1	16 mm.	15 mm.	-	1 mm.
No. 2	24 mm.	24 mm.	-	-
No. 3	23 mm.	23 mm.	-	-
No. 4	20 mm.	20 mm.	-	-
No. 5	16 mm.	16 mm.	-	-
No. 6	18 mm.	18 mm.	-	-
No. 7	18 mm.	18 mm.	-	-
No. 8	20 mm.	20 mm.	-	-
No. 9	15 mm.	15 mm.	-	-
No. 10	15 mm.	15 mm.	-	-
No. 11	18 mm.	18 mm.	-	-
No. 12	15 mm.	15 mm.	-	-
No. 13	15 mm.	16 mm.	1 mm.	-
No. 14	15 mm.	15 mm.	-	-
No. 15	16 mm.	16 mm.	-	-
No. 16	15 mm.	16 mm.	1 mm.	-
No. 17	20 mm.	20 mm.	-	-
No. 18	20 mm.	20 mm.	-	-
No. 19	18 mm.	18 mm.	-	-
No. 20	18 mm.	18 mm.	-	-
No. 21	18 mm.	18 mm.	-	-
No. 22	18 mm.	18 mm.	-	-
No. 23	20 mm.	20 mm.	-	-
No. 24	20 mm.	19 mm.	-	1 mm.
No. 25	15 mm.	15 mm.	-	-
No. 26	23 mm.	23 mm.	-	-
No. 27	19 mm.	19 mm.	-	-
No. 28	25 mm.	25 mm.	-	-

DISCUSION

La prueba de la tuberculina, como se describe anteriormente es una reacción inflamatoria mediada por la combinación del antígeno tuberculina con células inmunocompetentes.

Esta reacción inflamatoria se ha demostrado que puede ser bloqueada por drogas como los corticosteroides que tienen una acción antiinflamatoria muy potente, pero además actúan inhibiendo la función de los linfocitos "T" que son los responsables de la inmunidad celular.

En este trabajo se encuentra que el ácido acetilsalicílico no modifica la reacción inflamatoria, ya que el diámetro de la inmaduración antes y después de dosis adecuadas de ácido acetilsalicílico fue similar; la pequeña variación observada, tanto de más como de menos; representa variaciones biológicas esperadas.

Es posible que en el caso de la tuberculina, el efecto más importante de los corticosteroides sea debido a la acción de estos sobre los linfocitos "T"; y no por su efecto antiinflamatorio lo que explica los resultados de este trabajo en donde, una droga clásicamente antiinflamatoria no modificó la reacción. A pesar de que los resultados de este trabajo son negativos considero de utilidad el comprobar que esta droga ampliamente usada no modifica la respuesta a la administración de tuberculina.

Se efectuó baciloscopia de esputo en los veintiocho estudiantes tuberculino positivos, para destacar la existencia de una tuberculosis activa.

CONCLUSIONES

Del total de la muestra (doscientos noventa y cuatro estudiantes) el 9.52 o/o fue tuberculino positivo.

El ácido acetilsalicílico a dosis usuales no modifica la prueba de la tuberculina.

El tratamiento con ácido acetilsalicílico no contraindica la prueba tuberculínica.

RECOMENDACIONES

1. A dosis usuales el ácido acetilsalicílico puede administrarse sin correr el riesgo de modificar la prueba tuberculínica.
2. Investigar la acción del ácido acetilsalicílico sobre la prueba de tuberculina a mayores dosis.
3. Investigar el efecto de otros antiinflamatorios sobre la prueba de tuberculina.

REFERENCIAS

Cecil-Loeb, tratado de Medicina Interna. Tomo I. 13a. ed. Nueva Editorial Interamericana S.A. México 4, D.F. 1972. 646-652 p.

Harrison, Wintrobe-Thorn, Medicina Interna. 4o. ed. Tomo I. Carvaja S. A. Cali, Colombia. 1972. 383-973-981 p.

Krupp, Marcos A. Chatton, Milton J. Diagnóstico Clínico y tratamiento. 13a. ed. México 11, D. F. 1978. 142,143 p.

Litter Manuel. Farmacología. 5a. ed. Macagno, Landa y Cia. S.R.L. Aráos 164, Buenos Aires. 1975. 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1932, 1951 p.

Nelson, Waldo E.; Dsc. Vaughan, Víctor C., III M. D.: Mc Kay R. James, M.D. Tratado de Pediatría. 9a. ed. Tomo I. 1977. 606, 607 p.

Pérez Tamayo, Ruy; Larralde, Carlos; Kretschmer, Roberto R. Inmunopatología. México. Fournier. 1968. 246, 282 324 p.

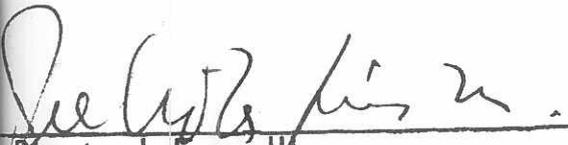
Robbins, Stanley L. Tratado de Patología. 3a. ed. Interamericana S.A. México. 1968. 30 p.


Br. Raúl Espina Ruano.


Asesor

Dr. Roberto Maselli.


Revisor
Dr. Jorge Palma Moya.


Director de Fase III
Dr. Julio de León M.


Secretario General
Dr. Raul A. Castillo R.

o.Bo.


Decano
Dr. Rolando Castillo Montalvo.