

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**“LA PRUEBA DE TUBERCULINA EN LA TUBERCULOSIS  
PULMONAR CONFIRMADA”**

**ANNA ESPERANZA SON BATZ**

3 JUL 1952

## CONTENIDO

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS
- III. HIPOTESIS
- IV. MATERIALES Y METODOS
- V. ANTECEDENTES
- VI. RESULTADOS
- VII. DISCUSION
- VIII. CONCLUSIONES
- IX. RECOMENDACIONES
- X. REFERENCIAS

## I. INTRODUCCION

En los Programas Integrados en lucha contra la tuberculosis en varios países, incluyendo el nuestro, se le ha brindado importancia a la prueba de tuberculina, como índice epidemiológico, que permite establecer la magnitud del problema; como auxiliar diagnóstico en los niños menores de cinco años no vacunados con BCG, en quienes una prueba positiva, obliga a investigar la presencia de lesiones tuberculosas en actividad; como método de localización de casos de tuberculosis.

Si un sujeto no ha tenido contacto con el bacilo de la tuberculosis, no responderá a la prueba de tuberculina. Una reacción negativa de tuberculina es por otro lado considerada una fuerte evidencia contra el diagnóstico de Tuberculosis. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la reacción negativa de tuberculina, no excluye tuberculosis.

El propósito de este estudio es reportar 9 de 131 casos (6.80/o) de pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada que presentaron respuesta negativa a la prueba cutánea con 5 UTPPD. Se trató de investigar las posibles causas de alergia tomando en cuenta la técnica, el material de prueba y las condiciones de paciente; incluyendo su estado de inmunidad celular.

Quiero con los resultados de este estudio, recalcar que la falta de respuesta de 5 UT PPD no excluye una infección tuberculosa; y la utilidad de la prueba en pacientes con tuberculosis confirmada.

Mi sincero agradecimiento a las Instituciones y personas que brindaron su ayuda y cooperación en la realización de este estudio.

## II. OBJETIVOS

*Investigar el valor de la prueba de Tuberculina, en pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada.*

*Detectar la presencia de reactivos tuberculino-negativos, en pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada; e investigar sus posibles causas a nivel paciente, técnico y de material de prueba.*

*Investigar si existe cambio alguno en el grado de reacción a la prueba de tuberculina, con el tratamiento de la tuberculosis.*

*Investigar en los reactivos negativos a la tuberculina, la presencia de infecciones por otras Micobacterias (atípicas).*

### III. HIPOTESIS

1. "El uso de la prueba de tuberculina en la tuberculosis pulmonar confirmada, es de poco valor".
2. "La causa mayor de reacción negativa a la tuberculina, es el error técnico".
3. "En pacientes con tuberculosis pulmonar, la medida de induración en respuesta a la prueba de tuberculina, sufre variación con el tratamiento".
4. "Las infecciones pulmonares por micobacterias atípicas, pueden dar reacción positiva a la tuberculina PPD-Humano".

## IV. MATERIAL Y METODOS

### PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR:

Los pacientes hospitalizados en los diferentes servicios del Hospital Rodolfo Robles (centro para el tratamiento de la tuberculosis) en la ciudad de Quezaltenango, fueron probados con 5 UT de PPD vía intradérmica. A los pacientes que presentaron reacción negativa a las 48 y 72 Hrs., les fue aplicada una segunda prueba, siempre con 5 UT de PPD. Solamente los pacientes con hallazgo de Rx de tórax y resultados bacteriológicos de esputo compatibles con tuberculosis pulmonar activa, fueron incluidos como sujetos de prueba.

### CONTROLES:

Aunque la mayor parte de este estudio incluyó una comparación entre reactores positivos y negativos a la prueba cutánea de tuberculina PPD en pacientes con tuberculosis pulmonar en tratamiento; algunas comparaciones fueron efectuadas entre reactores con y sin tuberculosis pulmonar. Estos pacientes Control (no tuberculosos) fueron tomados de la sala de Medicina de Mujeres del Hospital General de Occidente, quienes presentaban diversos diagnósticos, excepto enfermedad pulmonar. La mayoría con evolución aparentemente satisfactoria.

### PRUEBAS CUTANEAS:

Tuberculina PPD-S: se utilizó PPD estándar de la OMS del lote PPD Rt-23, estabilizado con Twen 80, empleando la técnica y la dosis recomendada para la prueba estándar, 5 UT (0.1 ml. del preparado) vía intradérmica en la cara posterior del antebrazo (10). La tuberculina PPD del Rt-23, fue proporcionada por la División General de Tuberculosis, a través de la Clínica del Tórax. Tuberculina PPD-B (Batey):

Fue utilizado para investigar la presencia de infecciones por *Micobacterias atípicas* tipo Batey a dosis y técnica similar a PPD-S.

Otros antígenos usados para evaluar inmunidad celular por respuesta de hipersensibilidad retardada in vivo, incluyó la prueba para *Cándida Albicans*, a concentración de 1:1000 de acuerdo con las recomendaciones de la OPS (9). Utilizando el antígeno más diluido, vía intradérmica 0.1 ml. de acuerdo con la preparación y técnica de Dr. Maselli (1). Todas las pruebas del estudio fueron aplicadas y leídas a las 48 y 72 Hrs., por una misma persona con experiencia en esta prueba.

**Proteínas Séricas:** Se efectuó examen de Proteínas totales y relación A/G, a un grupo de reactores positivos y al de reactores negativos a la PPD-S. El examen se efectuó en el laboratorio del Hospital General de Occidente.

#### CULTIVOS Y TIPIFICACION:

Efectuados en el laboratorio del Dispensario Central de Tuberculosis, y en el laboratorio Integrado de Microbiología de la Facultad de Medicina de la USAC, a donde se enviaron muestras de esputo para examen Directo, Homogenizado, Siembra en medio de Lowenstein-Jensen; tipificación con el reactivo a la Niacina (Patho Tec). Estos procedimientos fueron realizados para un grupo de reactores negativos a la tuberculina, que presentaban aún baciloscopia positiva; en igual forma con fines de comparación, a un grupo de reactores positivos con baciloscopia positiva.

#### PROCESO ESTADISTICO:

Para conocer e interpretar en mejor forma los resultados obtenidos en este estudio, los datos fueron sometidos a un procesamiento estadístico, que incluye datos en bruto porcentajes, medidas de tendencia central, de correlación y presentación de cuadros y gráficos.

## V. ANTECEDENTES

### TUBERCULINA. GENERALIDADES

#### DEFINICIONES:

#### PRUEBA TUBERCULINICA:

Es una prueba de hipersensibilidad cutánea tardía, generalmente al ser positiva, indicará que la persona ha sufrido tuberculosis o alguna infección por micobacterias relacionadas y que persiste tuberculoproteína secuestrada en el cuerpo, como para mantener la reactividad de la prueba cutánea.

#### TUBERCULINA:

Hay dos pruebas cutáneas principales con tuberculina: la tuberculina antigua (TA) y el derivado protéico purificado (DPP). La primera se prepara a partir del filtrado de un cultivo crudo de *M. tuberculosis*, además de las tuberculoproteínas reactivas contiene una variedad de otros componentes del bacilo y del medio de cultivo; mientras que el DPP es preparado mediante la precipitación con sulfato de amonio del filtrado de un cultivo. El DPP es más puro, más fácil de reglamentar, proporciona menos reacciones secundarias y se encuentra en uso extenso en la actualidad, como material preferido para la prueba.

#### UNIDADES DE TUBERCULINA (UT):

Tanto la TA como el DPP están estandarizados en términos de su reactividad biológica en "Unidades de Tuberculina" (UT). Por acuerdo internacional la UT se define como la actividad contenida en un peso específico de lote DPP Seibert número 49608 en un amortiguador específico. Esta es la PPD-S. Actual-

mente en algunos lugares se prefiere expresar las dosis por peso. La dosis normal de tuberculina estándar de la OMS (Rt-23) es de 0.02 microgramos, equivalente a 1 UT. La tuberculina de primera fuerza tiene 1 UT, la de fuerza intermedia tiene 5 UT (empleado para la mayoría de procedimientos de prueba), y la tuberculina de segunda fuerza tiene 250 UT (carece de especificidad, por presentar con frecuencia reacciones cruzadas con micobacterias atípicas).

#### HISTORIA:

Mientras buscaba el tratamiento de la tuberculosis, Koch estudió el efecto de la inyección subcutánea de bacilos tuberculosos destruidos químicamente, o muertos por calor; encontró que en enfermos de tuberculosis se producía así una reacción general violenta con fiebre alta. El foco de inyección se volvía doloroso y rojo, presentando en ocasiones esfacelo. Aunque esta inyección de tuberculina antigua no logró los fines terapéuticos, permitió crear una prueba cutánea diagnóstica de gran utilidad. Seibert y Long aislaron la fracción protéica del bacilo en 1937, y le dieron el nombre de DPP (derivado proteico purificado). Este reactivo de prueba es el que suele utilizarse universalmente en la actualidad.

La OMS ha preparado en los últimos años una prueba estándar, que es el resultado de estudios detallados sobre los diversos aspectos del problema y de una experiencia considerable adquirida en varias partes del mundo.

La prueba estándar se ejecuta con un mismo lote de tuberculina DPP, el lote Rt-23, el cual ha sido preparado por el Statens Seruminstitut de Copenhague, de acuerdo con el UNICEF y la OMS, el método de preparación usado fue el mismo que para los lotes anteriormente empleados en las campañas internacionales. El lote Rt-23 ha sido titulado en varias poblaciones humanas, en relación con el patrón internacional

de tuberculina PPD de mamíferos (PPD-S), la cantidad producida (670 Grs. Lote Rt-23) asegura uniformidad de resultados para todo el mundo por varios decenios a muy bajo costo.

#### MECANISMO DE ACCION:

La prueba cutánea de la tuberculina es un prototipo de la hipersensibilidad tardía. Actúa por función inmunitaria celular. Una prueba con reacción positiva, indica la presencia de linfocitos T sensibilizados específicamente al bacilo tuberculoso. Las reacciones se manifiestan de uno a tres días después de aplicada la prueba. Cuando una persona que porta dichos linfocitos T sensibilizados, vuelve a ser expuesta a los antígenos, se sabe por estudios anteriores, que sólo unos cuantos linfocitos T sensibilizados son necesarios para iniciar una respuesta de hipersensibilidad mediada por células. La gran mayoría de células infiltrantes al parecer, no están inmunológicamente comprometidas, habiendo sido atraídas al sitio de inyección, por células que responden al antígeno o por sustancias liberadas por estas células. Se ha sugerido que la reacción inicial del antígeno con algunos linfocitos sensibilizados específicamente, da por resultado la producción de mediadores solubles LINFOCINAS, capaces de reclutar por actividad biológica, células inflamatorias del huésped, activándolas y manteniéndolas en el sitio. Estas sustancias sirven como medio de comunicación entre los reactivos celulares que participan en la respuesta de hipersensibilidad retardada y pueden proporcionar un medio por el cual se amplifique esta reacción. Se han demostrado por lo menos 4 mediadores importantes:

- Mediadores que afectan los macrófagos
- Mediadores que afectan los leucocitos polimorfonucleares.
- Mediadores que afectan a los linfocitos.
- Factores que afectan otros tipos celulares.

Es importante mencionar por lo menos los mediadores que afectan los linfocitos, siendo ellos: -Factores mitógenos (su actividad

es mitógena, induce a los linfocitos normales a transformarse en blastos, activa otros linfocitos no sensibilizados), -Factores que afectan la producción de anticuerpos (este material puede aportar un mecanismo mediante el cual, las células T y las células B cooperen en la producción de anticuerpos para ciertos antígenos) -y el Factor de transferencia al cual nos referiremos en seguida. La capacidad para transferir la hipersensibilidad retardada a la tuberculina a un tuberculino negativo, puede lograrse mediante un material dializable obtenido de un donador tuberculino positivo. Los linfocitos sensibilizados contienen una sustancia de bajo peso molecular, denominada factor de transferencia, que es liberada por desintegración de las células o por estimulación de éstas con el antígeno específico. Este material tiene la capacidad de preparar a los linfocitos no sensibilizados para que ellos también puedan responder al antígeno específico, por aumento de la síntesis de DNA y producción del mediador. El mecanismo mediante el cual está capacitado para preparar linfocitos no sensibilizados para responder a antígenos específicos, es desconocido. Hay algunas indicaciones que el material puede ser un polinucleótido de una sola tira, que es informativo o que puede proporcionar cierta parte de un receptor para el antígeno. El factor de transferencia puede transferir de manera específica, la hipersensibilidad retardada, sin preparar al huésped para sintetizar anticuerpos contra el antígeno. Similarmente cuando se agrega FT a la preparación de linfocitos no sensibles in vitro, induce a los linfoblastos a una transformación destinada a producir células sensitivas a la tuberculina.

Aunque en muchas formas, la separación de la inmunidad humoral y celular es artificial puesto que existe interdependencia entre ambas, dominando alguna de ellas. En general el tipo linfocítico puede desarrollarse contra casi cualquier tipo de antígeno, bien sea un germen invasor o una sustancia tóxica; sin embargo, algunos tipos de antígenos parecen estimular más la inmunidad celular. Por ejemplo algunas bacterias como el bacilo tuberculoso, provoca muy poca inmunidad humoral, pero desencadena importantes respuestas inmunes de tipo linfocitario. Los bacilos

tuberculosos invasores quedan rodeados de linfocitos hinchados, originando un proceso de tabicamiento que impide la invasión celular ulterior por dicho bacilo. Esto se explica por el fenómeno de Koch: "cuando a un cobayo tuberculoso se le inyecta S.C. una suspensión de bacilos tuberculosos, se produce una reacción inflamatoria masiva en el sitio de la infección, que tiende a encapsular el material inyectado y frecuentemente conduce a la necrosis; para que se presente este fenómeno, no se requieren bacilos vivos, sino ocurre similarmente con TA o DPP".

Histológicamente la lesión cutánea se caracteriza por vasodilatación inicial, edema e infiltración por células polimorfonucleares, ésto pronto es seguido por infiltración focal persistente y marcada de células linfocíticas y mononucleares.

La intensidad de la reacción cutánea a la tuberculina en el individuo hipersensible, no guarda relación con el nivel de anticuerpos demostrables por medio de la reacción de fijación del complemento u otras células.

#### ELECCION Y DOSIS DE LA TUBERCULINA:

Se recomienda la utilización de tuberculina estándar de la OMS, del lote DPP Rt-23 con Twen 80. El Twen 80 (polisorbato 80), es un agente detergente que evita la pérdida y variación de la actividad de la dilución, por absorción rápida de la tuberculina por los objetos de cristal y recipientes en que se conserva.

La tuberculina que generalmente se usa para procedimientos de prueba es la de fuerza intermedia que contiene 5 UT de PPD-Rt-23. La tuberculina de primera fuerza (1 UT), está reservada para uso en el enfermo ocasional que se sospecha pueda ser muy sensible a la tuberculina. La tuberculina de segunda fuerza (250 UT), tiene reactividad cruzada con frecuencia con las micobacterias atípicas y por tanto carece de especificidad.

## TECNICAS DE APLICACION DE LA PRUEBA:

Puede administrarse por vía intradérmica (0.1 ml., prueba de Mantoux); mediante la prueba del parche (gasa fijada a la piel, prueba de Vollmer); o mediante la técnica de punturas múltiples de Heaf (de las púas); ésta última es conocida también como prueba de Rosenthal (tuberculina seca adherida sobre los puntos de diversas púas pequeñas. El procedimiento de Mantoux (intradérmica) es más confiable y reproducible. En la práctica clínica o cuando deben efectuarse gran número de pruebas, es este método el de elección, y es el que recomienda la OMS para la prueba estándar.

No debe aplicarse la prueba en un punto ya sensibilizado por una prueba tuberculínica anterior, ya que en este caso, las reacciones se manifiestan y desaparecen más rápidamente (puede ser difícil de percibir), alcanzan un tamaño máximo mayor y presentan con más frecuencia un aspecto ampoloso. Por ello cada vez que se realicen nuevas pruebas se cambiarán sistemáticamente los puntos de inoculación.

Se recomienda emplear una jeringa de 1 cc graduada en décimas y agujas del calibre 27 con bisel corto. La inyección debe producir una pápula isquémica plana con un borde que sobresalga, acentuándose el relieve cutáneo. Errores de técnica pueden dar alteración de los resultados.

## MEDICION DE LAS REACCIONES E INTERPRETACION DE RESULTADOS:

La prueba de la tuberculina se hace positiva de 4 a 6 semanas después de la infección o la inyección de bacilos avirulentos.

Una respuesta positiva consiste en 10 mm. o más de eritema e induración, y debe leerse de 48 a 72 Hrs. después de aplicada en relación al eje del brazo. La aplicación y lectura de la prueba,

deberá encomendarse a personas experimentadas, para obtener resultados uniformes.

Una prueba de tuberculina negativa, significa que no hay infección tuberculosa o la presencia de anergia específica o inespecífica. Entre los factores clínicos asociados con la anergia se mencionan: 1o) ERRORES TECNICOS; diluciones inapropiadas, contaminación bacteriana, exposición al calor o a la luz, adsorción del antígeno a las paredes del recipiente, inyección defectuosa. 2o) DEFICIENCIAS INMUNITARIAS: ya sea congénitas o adquiridas. 3o) INFECCIONES tipo influenza, paperas, sarampión, vacunas antivirales, tifo, tuberculosis miliar y activa, infección diseminada, lepra lepromatosa, escarlatina.

Los resultados entre 1 a 5 mm. generalmente se deben a reacciones inespecíficas, al traumatismo o al diluyente; y las reacciones de 6 a 9 mm. se ha atribuido en su mayoría a sensibilidad cruzada, algunas veces debido a infección con micobacterias no tuberculosas, que son patógenas para el hombre, tienen una relación antigénica con el bacilo tuberculoso, y sus respectivas tuberculinas presentarían reacciones cruzadas. Puede determinarse con razonable probabilidad la bacteria infectante mediante pruebas comparativas con PPD Rt-23 y PPD de micobacterias atípicas (no se dispone de momento en el comercio, pero en algunos casos es posible obtenerlos de los departamentos sanitarios estatales). Los conocimientos actuales permiten deducir que en los casos en que existen reacciones dérmicas al PPD del bacilo tuberculoso humano y a uno o más preparados de PPD de M. atípicas, la más intensa de las reacciones será probablemente provocada por el antígeno del organismo infectante. Algunos autores señalan que una reacción positiva especialmente cuando es provocada solamente por dosis fuerte de tuberculina, no indica necesariamente una infección con M. Tuberculosis, sino que puede ser causada por una infección con alguna de las micobacterias no clasificadas. Durante los estadios avanzados o terminales de la tuberculosis se ha observado que puede desaparecer la alergia a la tuberculina; lo mismo con la

tuberculosis intensa o con otra enfermedad muy avanzada y en particular cuando existen derrames tuberculosos en pleura, pericardio, meninges o peritoneo, en estos casos la reacción puede faltar por completo o presentarse sólo con dosis muy altas. A veces es inhibida transitoriamente por factores no específicos tales como la inanición avanzada, DHE, graves enfermedades febriles y administración de corticoesteroides.

#### LA AUSENCIA DE REACCION POSITIVA A LA TUBERCULINA, NO ELIMINA LA POSIBILIDAD DE INFECCION TUBERCULOSA.

Kent y Schwartz (4) en un estudio efectuado en pacientes con tuberculosis del Hospital Naval de EE.UU. en St. Albans N.Y. encontraron 12 casos de pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada por cultivo y/o microscopía, con cutireacciones negativas a PPD (250 UT). Ninguno con enfermedad severa ni otras enfermedades asociadas. 4 pacientes demostraron anergia específica al PPD; no observaron diferencia alguna entre edad, sexo o cuadro clínico entre este grupo y los pacientes del servicio de tuberculosis de este hospital.

Schachter, en un estudio retrospectivo en el Hospital Naval de St. Albans N.Y. reportó de 167 casos, 16 pacientes con respuesta negativa a 5 UT PPD-S y con enfermedad micobacterial. En 6 pacientes del grupo negativo a tuberculina, el organismo causal fue *M. Tuberculosis*; en los otros 10 casos, el agente fue identificado como *M. atípicas* (6 por *M. Battey*). Los pacientes con *M. tuberculosis* presentaron enfermedad mínima no progresiva, no así los de *M. atípica* quienes tenían una enfermedad avanzada.

Donald y Jesse (7) en un estudio de evaluación y comparación de reactores positivos y negativos a PPD de pacientes con tuberculosis pulmonar activa confirmada por baciloscopía, demostraron que 49 de 200 pacientes (25o/o) no respondieron a 5 UT PPD, la comparación para sexo fue similar, pero no así para raza, con más sujetos blancos que probaron ser no reactivos; una comparación adicional entre los 2 grupos, reveló valores significativamente más altos en la respuesta de la población a la edad. El grupo no reactivo, demostró valores más altos para alfa globulinas. Los negativos fueron probados también con 250 UT PPD. 30 de 49 (61.2o/o) demostraron reacciones positivas. Utilizando otras pruebas para evaluar inmunidad celular humana TOE y SK-SD indicó que 3 de 200 eran anérgicos (1.5o/o), 9/200 (4.5o/o) específicamente anérgicos a PPD y 7 de 200 (3.5o/o) con anergia dudosa a PPD, juzgada por respuesta a 250 UT PPD mayor de 5 pero menor de 10 mm.

## VI. RESULTADOS

En este estudio, la respuesta a la prueba cutánea con 5 UT PPD, menor de 10 mm. de induración, fue considerada "NEGATIVA" de acuerdo a esto, 9 de 131 (6.80/o) pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada por baciloscopia y que se encontraban en tratamiento, fueron considerados como reactores negativos a 5 UT PPD. (Diagrama 1), de éstos 9 reactores negativos, únicamente 3 desarrollaron induración mayor de 5 mm. (Tabla 1). Cuatro de los reactores negativos (3.05/o) pertenecen al sexo masculino; y 5 (3.81/o) al sexo femenino).

Los resultados de la comparación entre reactores positivos y negativos, a proteínas totales, albúmina, globulina y relación A/G, se describen en el cuadro 2; observándose pequeñas diferencias entre ambos grupos, pero sus valores, exceptuando la globulina que se encuentra ligeramente elevada para los dos grupos, los demás, están en límites normales.

Los coeficientes de correlación entre el grado de respuesta a 5 UT PPD y algunas variables como edad, tiempo de conversión y tiempo de tratamiento, se muestran en la tabla 3 y diagrama No. 2, en donde la edad correlacionada a tuberculina presentó un coeficiente de  $-0.85$  (alto grado de relación entre las variables). El coeficiente de correlación entre tiempo de conversión y respuesta a la tuberculina fue  $0.43$  (grado moderado de relación entre ambas variables). El tiempo de tratamiento y su relación con la respuesta a la tuberculina dio un coeficiente de relación de  $0.60$ . (substancial correlación) demuestra un alto grado de relación en los sujetos de este estudio. Del total de pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada, 66.4/o recibían plan de re-tratamiento. Del grupo de reactores negativos 5 pacientes (55.55/o) recibían re-tratamiento, 4 de ellos clasificados clínicamente como casos de reactivación y resistentes a drogas de primera línea; y 1 caso como resistente.

Al haberse efectuado la primera prueba con 5 UT PPD a los sujetos de estudio conocidos con tuberculosis pulmonar, se observó un total de 11 reactores negativos, a quienes se les aplicó una segunda prueba a igual dosis, 2 de los 11 pasaron a ser reactores positivos con induración mayor de 10 mm. Esto vino a revelar en este estudio un error técnico de 1.50/o.

18 pacientes tenían en su registro clínico prueba negativa a 5 UT PPD, entre 2 y 3 meses atrás, habiéndose utilizado últimas dosis del material de prueba, adquirido anteriormente. Se les aplicó la prueba con material recién adquirido, 15 de ellos dieron reacción positiva (83.30/o). Lamentablemente estos datos no son muy amplios pero esta observación sugiere como causa de negatividad, el material de prueba y su calidad.

Todos los pacientes del estudio presentaban lesiones pulmonares por Rayos X, entre moderadas y severas.

1 paciente de los tuberculino negativos, se observó con tuberculosis pulmonar tipo miliar.

3 de los 9 reactores negativos, permanecían aún con baciloscopia positiva, a pesar del examen directo positivo, el cultivo para tipificación fue reportado sin crecimiento. A una muestra de tuberculino-positivos con baciloscopia positiva, se les efectuó cultivo para tipificación, las características de crecimiento correspondieron en todos a bacilo tuberculoso humano.

6 tuberculino negativos fueron probados con PPD-Bateyy, con respuestas negativas.

3 de los reactores negativos a 5 UT PPD dieron respuesta menor de 10 mm. a la prueba de inmunidad celular con cándida. 5 respondieron con más de 10 mm. de induración. (Tabla 4). Con fines de comparación al ser probados con cándida 10 pacientes reactores positivos a 5 UT PPD, todos (100o/o) respondieron con

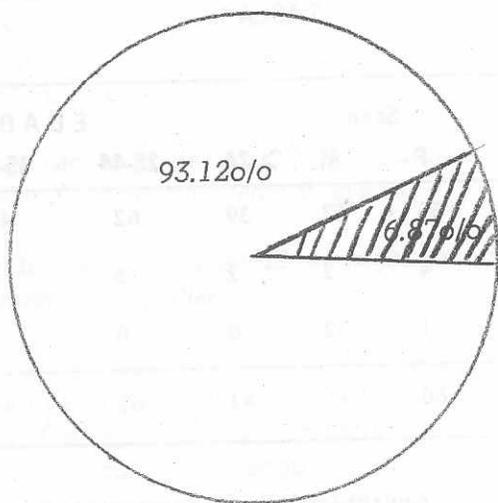
más de 10 mm. (Tabla 5). 12 pacientes del grupo control (sin enfermedad tuberculosa) fueron probados con 5 UT PPD y con cándida. 6 (50o/o) fueron negativos a la tuberculina, mientras que 12 (100o/o) respondieron a la prueba con cándida, 1 paciente con induración de 6 mm. (la prueba es positiva con más de 5 mm.). Los demás respondieron con valores de 10 mm. en adelante. (Tabla 6).

TABLA 1

Induración mm.	No.	Sexo		E D A D			
		F	M	> 24	25-44	45-64	65 y +
> 10	122	55	67	39	62	42	3
0 - 5	6	4	2	2	3	0	1
> 5 < 10	3	1	2	0	0	2	1
Total	131	60	71	41	65	44	5

Distribución de pacientes con tuberculosis pulmonar y su respuesta a la prueba cutánea con 5 UT PPD.

DIAGRAMA 1



 Porcentaje de pacientes con tuberculosis pulmonar, y reacción positiva a la prueba con 5 UT PPD.

 Porcentaje de pacientes con tuberculosis pulmonar, y reacción negativa a la prueba con 5 UT PPD.

TABLA 2

	PPD Positivos	PPD Negativos
Proteínas Totales	7.5	7.3
Albumina	4.2	3.8
Globulina	3.2	3.6
Rel. A/G	1.5	1.1

Comparación de valores promedios entre reactores positivos y negativos a 5 UT PPD, en pruebas séricas para proteínas.

TABLA 3

Variable	Coefficiente*	Interpretación**
Edad	-0.85	Alto grado de Relación.
Tiempo de Conversión	0.43	Grado Moderado de relación.
Tiempo de Tratamiento	0.60	Marcada relación.

respuesta a 5 UT PPD

\* Coeficiente de correlación de Pearson (2) que existe entre la respuesta a 5 UT PPD y la variable.

\*\* Interpretación del coeficiente de correlación según la tabla de GAVETT (2).

DIAGRAMA 2-A

Tuberculina mm.

x \ x	0-9	10-14	16-20	22-26	28-32
85-94	o				
75-84					
65-74	oo		o		
55-64	o	oo			
45-54	o	oooo	ooooo		
35-44		oooo	ooooo	oo	
25-34	oo	oooooo	oooooo	oo	o
15-24	oo	oooo	oooooo	oo	oo
-14			oo		

Edad en años

Relación negativa imperfecta.

Diagrama de dispersión que representa la correlación entre la edad y la respuesta a la tuberculina en mm.

DIAGRAMA 2-B

Tuberculina mm.

Tiempo en meses	x	0-9	10-14	16-20	22-26	28-32	Relación positiva imperfecta
	y						
	4-6		••	••••	••		
	2-4	•	••••	••••••	•	•	
0-2	•••	••••••	••••••	•••	••		

Diagrama de Dispersión que demuestra el grado de correlación (0.43) entre el tiempo de conversión de Baciloscopia y la respuesta en mm. a la prueba de tuberculina.

DIAGRAMA 2-C

Tuberculina mm.

Tx en meses	Tx	0-9	10-14	16-20	22-26	28-32	Relación Positiva imperfecta
	8		•	••	•		
	7		••	•••	•		
	6		••••	••••	•	•	
	5	•	••••	••••	••		
	4	••	••	•••			
	3	••	•••	•••	•••		
	2	••	••	•••	••	•	
	1	••	••	•••		•	

Diagrama de dispersión del tiempo de tratamiento en meses y la reacción a la prueba de tuberculina en mm.

TABLA 4

Pte. No.	PPD 5 UT mm.	Candida mm.	Edad años.
1	N*	6 mm	32
2	N	6 mm	31
3	0	14 mm	30
4	0	8 mm	20
5	0	12 mm	92
6	6	12 mm	52
7	8	18 mm	65
8	0	12 mm	60
9	0	-	17

Grupo de reactivos negativos a 5 UT PPD y su respuesta a Cándida.

DIAGRAMA 2  
Tuberculosis  
P. A. INAT

**TABLA 5**

Pte. No.	PPD 5 UT	Cándida	Edad
1	10 mm	16 mm	32
2	18 mm	18 mm	44
3	20 mm	20 mm	23
4	16 mm	16 mm	24
5	18 mm	14 mm	17
6	14 mm	12 mm	23
7	16 mm	16 mm	20
8	20 mm	20 mm	40
9	18 mm	18 mm	26
10	20 mm	22 mm	24

Reactores positivos a 5 UT PPD y su reacción a Cándida

**Tabla No. 6**

Pte. No.	PPD 5 UT	Cándida
1	0 mm	10 mm
2	0 mm	18 mm
3	28 mm	22 mm
4	24 mm	18 mm
5	0 mm	20 mm
6	10 mm	18 mm
7	6 mm	26 mm
8	0 mm	18 mm
9	12 mm	14 mm
10	0 mm	6 mm
11	12 mm	18 mm
12	16 mm	18 mm

Grupo control (sin enfermedad tuberculosa) y sus reacciones a 5 UT PPD y a Cándida

## VII. DISCUSION

La falta de respuesta a 5 UT en 6.8o/o de los pacientes estudiados, está de acuerdo con observaciones de Nash y Douglas (7), pero en menor porcentaje, ellos reportaron 25o/o de 200 pacientes con tuberculosis pulmonar activa y reacciones negativas a 5 UT PPD. En un grupo similar Schacter (8) observó 9o/o de negatividad. Masher (4) en 1951 enfatizó la existencia de tuberculina negativa y tuberculosis activa en personas aparentemente sanas reportando 3.5o/o de casos. Otros estudios revelaron 0.4o/o y 0.06o/o el último grupo probado con 250 UT PPD.

Las respuestas a 250 UT PPD se conocen como inespecíficas por la frecuencia con que se prestan a reacciones cruzadas; para propósitos de diagnóstico es recomendable utilizar 5 UT PPD por respuesta más específica. En este y otros estudios, no se han encontrado diferencias significantes en cuanto a la distribución por sexo entre reactivos positivos y negativos a 5 UT PPD. Nash y Douglas (7) observaron más frecuencia de negatividad a la tuberculina en la raza blanca. Kent y Schwartz (4) reportaron en un estudio la totalidad de negativos eran blancos, a pesar de que la población total era 20o/o no blancos. En este estudio todos los sujetos pueden clasificarse como mestizos.

Algunas investigaciones previas notaron diferencias significantes en las proteínas totales de reactivos y no reactivos a 5 UT PPD es dudoso, puesto que en nuestro grupo de estudio, los valores promedio para ambos grupos positivos-negativos a 5 UT PPD, estaban en límites normales.

Se ha descrito correlación entre edad y la respuesta a la tuberculina, sin embargo también existe relación en alto y moderado grado con el tiempo de tratamiento y de conversión respectivamente, según tabla de Gavett (2). Sin embargo, estos datos es necesario se corroboren con observaciones posteriores.

Johnston (4) notó reactividad menguada en pacientes mayores de 60 años, a pesar de no presentar decrecimiento en sensibilidad a la codeína o a cándida, en este grupo, pacientes mayores de 60 años, negativos a tuberculina, respondieron positivamente a cándida, revelando actividad de inmunidad celular y anergia específica a la tuberculina.

La primera consideración para explicar falso-negativos en cualquier procedimiento diagnóstico, técnica y/o material inadecuado deben ser sospechados; por mucho cuidado que se tenga, el error técnico no puede ser absolutamente excluído.

Kent y Schwartz (4), señalan que en pacientes con tuberculosis severa especialmente de tipo miliar y algunos con afección pleural, se ha especulado que una gran cantidad de endógenos circulantes de tuberculina unen a todos los anticuerpos disponibles y así la relativa cantidad pequeña de exógenos de tuberculina inyectados, no es suficiente para producir una reacción local visible, ésto es un ejemplo de autodesensibilización.

Ferculow (4) y asociados, notaron una relación inversa entre la severidad de la enfermedad y la reacción a la tuberculina. Cuanto más enfermo está el sujeto, menos sensibilidad posee en la piel para la tuberculina. Pirquet en 1908 (4) reportó por vez primera la pérdida de sensibilidad a la tuberculina con el sarampión, suponiendo que el virus del sarampión causa una disfunción temporal de linfocitos. También se consideró la posibilidad que este virus, pueda causar una elevada liberación de corticosteroides y éstos decrecen la sensibilidad de tuberculina, por suprimir las respuestas inflamatorias, decreciendo la permeabilidad capilar y el tono vascular. Rich (4), demostró que el fenómeno es el resultado de inhabilidad temporal del lecho capilar a reaccionar. Ninguno de los 9 pacientes negativos a 5 UT PPD presentaron sarampión o vacunas.

El hipotiroidismo y la sarcoidosis se han descrito como

causa de pérdida generalizada de la reactividad de la piel. Hewell y Suyemoto (4) observaron en pacientes con tuberculosis activa, un decrecimiento de la sensibilidad a la tuberculina (decrecimiento en mm) con el tratamiento de Isoniazida, pero en ninguno notaron reacción negativa. Este tipo de anergia no es mencionado en la literatura, sin embargo, en este estudio encontramos una relación substancial entre la respuesta a la tuberculina y el tratamiento.

La frecuencia de anergia específica es difícil de establecer, por falta de estudios suficientes. Sin embargo existen algunos reportes importantes que revelan la existencia de reacciones negativas específicamente a PPD, en pacientes con tuberculosis activa.

Nash y Douglas (7) reportaron anergia específica a PPD en 9 de 12 pacientes que no respondieron a 250 UT PPD; y 3 con anergia generalizada (no respondieron a otras pruebas). En nuestro estudio, todos los pacientes clasificados como reactores negativos, respondieron positivamente a la prueba de cándida. 6 fueron anérgicos específicamente a 5 UT PPD, 3 pacientes que dieron reacción a la tuberculina menor de 10 mm. fueron clasificados como anérgicos dudosos a PPD, no fue posible probarlos con dosis mayores de PPD.

Schachter (8) recalcó la importancia de confirmar el diagnóstico de tuberculosis en pacientes con tuberculina negativa, pues en un grupo de sujetos demostró que 10 de 16 reactores negativos a PPD y con tuberculosis, el agente causal eran micobacterias atípicas más que todo del tipo Bateyy. Es importante poner cuidado en las técnicas de cultivo y tipificación. En el grupo estudiado, el intento de tipificación fue fallido, a pesar de un examen directo positivo, el cultivo de pacientes tuberculino negativos con baciloscopia positiva, fue reportada sin crecimiento, se recomienda efectuar las tipificaciones aún no iniciado el tratamiento.

## VIII. CONCLUSIONES

1. La Tuberculina PPD Rt-23 es el antígeno recomendado para propósitos de diagnóstico, y frecuentemente el único antígeno de tuberculina que es empleado en muchas pruebas clínicas.
2. La prueba de tuberculina en la tuberculosis pulmonar confirmada, es valiosa, sugiriendo en caso de respuesta negativa, continuar con el diagnóstico diferencial del paciente e investigar la causa de su negatividad a la tuberculina.
3. Una reacción negativa a 5 UT PPD, no excluye el diagnóstico de enfermedad tuberculosa.
4. En este estudio se demuestra que la anergia a la tuberculina en los pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada, es específica al PPD, con respuestas positivas a otros antígenos que miden inmunidad celular.
5. La respuesta en mm. de induración a la prueba de tuberculina es modificada por algunas variables: edad y tiempo de tratamiento, existiendo alto y substancial grado de relación respectivamente, entre ambas.
6. A concentraciones mayores de PPD se puede incrementar el número de reactores positivos, pero la especificidad de la respuesta se ve comprometida.
7. En este estudio no fue posible determinar la presencia de infecciones por *Micobacterias Atípicas*; pero esto no descarta totalmente la existencia de este tipo de infecciones en nuestro medio.

8. Una primera causa de falso negatividad a la tuberculina es el error técnico y/o material de prueba inadecuado. Aún siendo aplicadas las pruebas por personas expertas, no es posible excluir errores de técnica o mal material de prueba. En este estudio observamos error técnico en 1.50/o.
9. La prueba con cándida Albicans, es muy útil y confiable para medir inmunidad celular.

## IX. RECOMENDACIONES

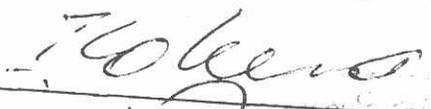
1. Que a todo paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, se le efectúe de rutina la prueba de tuberculina, cuya lectura sea anotada en la papelería correspondiente al récord clínico.
2. En pacientes con tuberculosis pulmonar y tuberculina negativa, proseguir con el diagnóstico a través de tipificación de bacilo y aplicación de otras pruebas cutáneas.
3. Es necesario para el estudio de pacientes con tuberculosis pulmonar, emplear pruebas cutáneas tanto con PPD Rt-23 como con PPD de micobacterias atípicas, por lo que es importante que las entidades estatales dispongan de este tipo de antígeno, por lo menos el PPD-Batey que es el bacilo atípico más común que se reporta en los humanos.
4. Que se ponga especial cuidado en la técnica de administración de la prueba, con el objeto de evitar al máximo errores técnicos que alterarían los resultados. Los procedimientos deben ser realizados por personal capacitado.
5. Realizar en lo posible un estudio de la incidencia de reacciones cruzadas, o infecciones por M. atípicas, a través de tipificación de los bacilos, especialmente en pacientes con tuberculina negativa. Se recomienda que la tipificación se efectúe antes de iniciar el tratamiento.
6. Es de importancia que en el uso de PPD en el estudio de contactos a tuberculosis no debe tomársele radiografía de tórax solamente a los reactores positivos a la tuberculina, pues los casos negativos, no excluyen enfermedad tuberculosa.

## X. REFERENCIAS

1. Aycinena, P., Keller, C., Campbell, W., Orellana, E. Dahdah, S., Dubois, G., Maselli, R. Inmunidad Celular en el niño desnutrido. *Rev. Colegio Médico, Guatemala*, 25:76. 1974.
2. Chapetón Méndez, Guillermo, *Estadística Descriptiva*, Ed. Piedrasanta, Tema XII, 179-196, 1965.
3. Robert A. Good and David W. Fisher, Editors. *Inmunobiology*, Sinauer Associates, Inc., *Transfer Factor and Cellular Immunity*, H. Sherwood Lawrence, N. York University, 104-113. 1970.
4. Kent DC, Schwartz R. Active Pulmonary Tuberculosis with negative tuberculin skin test. *Am Rev Respir. Dis.* 95:411-418, 1967.
5. Fudenberg, H., Stites, D., Caldwell, J., Wells, J. *Inmunología Clínica*, Ed. *El Manual Moderno*, Mex. 92-97, 349-359, 588-591. 1978.
6. Dres. Jawetz, Melnick, Adalberg. *Manual de Microbiología Médica*, Ed. *El Manual Moderno*, 6a. Ed. Mex. 187, 233, 234. 1975.
7. Donald R. Nash, Ph.D. and Jesse E. Douglass, M.D. Anergy in active pulmonary tuberculosis, *CHEST/Vol. 77/ Number 1/ January*, 1980. 32-36.
8. Schacter En, Tuberculin negative tuberculosis, *Am Rev Respir. Dis.*, 106:587-593, 1972.
9. WHO. Test for assessing immune status. *Immunodeficiency*, Technical Report series, 630. 8-21. 1978.

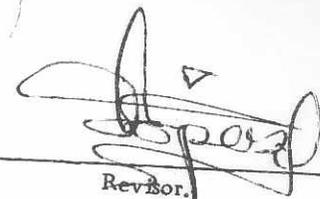
10. "La prueba tuberculínica estándar de la OMS", Guía, Seminario de Enfermedades Infecciosas en el niño, OPS-UNICEF, Marzo 1974, Tegucigalpa, D.C. Honduras, C.A.
11. Manual de Normas y Procedimientos para Programas Integrado de control de tuberculosis en América Latina. OPS - OMS 1977, Pág. 24, 26, 123.

Br.   
 Anna Esperanza Son Batz

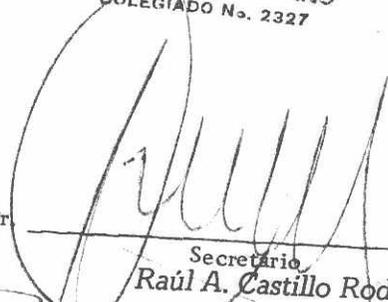
  
 Asesor.  
 Dr. Isaac Cohen A.  
 MEDICO Y CIRUJANO

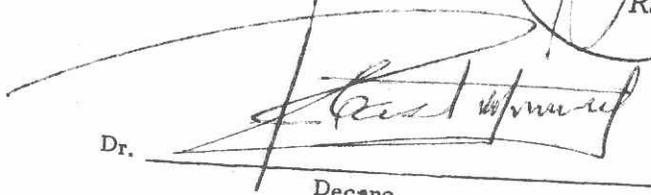


Director de Fase III  
 Dr. Héctor A. Nuila F.

  
 Revisor.

DR. AUGUSTO VIRGILIO LOPEZ CAJAS  
 MEDICO Y CIRUJANO  
 COLEGIADO No. 2327

Dr.   
 Secretario  
 Raúl A. Castillo Rodas

Dr.   
 Decano.  
 Rolando Castillo Montalvo