

## ESTADO ACTUAL DE LAS PRUEBAS DERMICAS DE LA TUBERCULINA\*

*Declaración del Comité de Pruebas Dérmicas de Diagnóstico, † American Thoracic Society, Sección Médica de la Asociación Nacional de Tuberculosis de Estados Unidos*

En el curso de los años, desde que Koch produjo tuberculina, se han hecho numerosos intentos de mejorar tanto ésta como los métodos de inocularla en la piel. La multiplicidad de medios y técnicas en uso general todavía, corrobora que aún no se ha logrado el procedimiento de inoculación ideal. En un método de prueba las principales características que más interesan son: exactitud de dosis y de colocación, junto con facilidad y bajo costo de administrar dicha dosis. Junto con estos requisitos, convendría también que los productos sean estables durante largos períodos sin necesidad de precauciones de manipulación especial.

La especificidad del antígeno ha adquirido creciente importancia en estos últimos años. En la actualidad, se ha puesto de manifiesto que son frecuentes las infecciones con micobacterias distintas de la *M. tuberculosis*, y causan un importante porcentaje de reactores cruzados en ciertas poblaciones. Las reacciones cruzadas son a veces lo bastante grandes para suscitar dudas de interpretación de los resultados de las pruebas de la tuberculina. Al tratar, más adelante, de la dosificación se volverá sobre este punto.

Se ha visto que, al someter un grupo numeroso de personas, con infección tuberculosa demostrada, a prueba por el método de Mantoux y con una dosis normal de PPD-S, las reacciones obtenidas, una vez ordenadas en un histograma, dan la curva característica de la Fig. 1. Si se emplea la dosis intermedia de 5 TU (0,0001 mg.), se obtiene una curva con una parte baja en la

región de las reacciones cuyo diámetro es de 5 mm., y luego una parte elevada de la misma curva entre los 14 a 20 mm. Cuando se aumenta la dosis de la prueba, toda la curva se desplaza hacia la derecha. Cabe señalar que aún entre pacientes de tuberculosis habrá unos pocos con reacciones muy pequeñas, y es posible que del 1 al 5% no reaccionen a la dosis de 5-TU. Y hasta puede haber un paciente ocasional de tuberculosis que no responda incluso a dosis mayores.

Las curvas de distribución de frecuencia del estudio de pacientes de tuberculosis muestran que es pequeño el porcentaje de aquellas personas cuya reacción es inferior a 10 mm. a una dosis normal de 5-TU (0,0001 mg.). No obstante, la falta de un punto terminal preciso es una buena razón para usar una dosis normal y para registrar el tamaño de las reacciones. Hay entonces cierta medida del grado de sensibilidad y de si es o no probable que la reacción indique una verdadera infección tuberculosa.

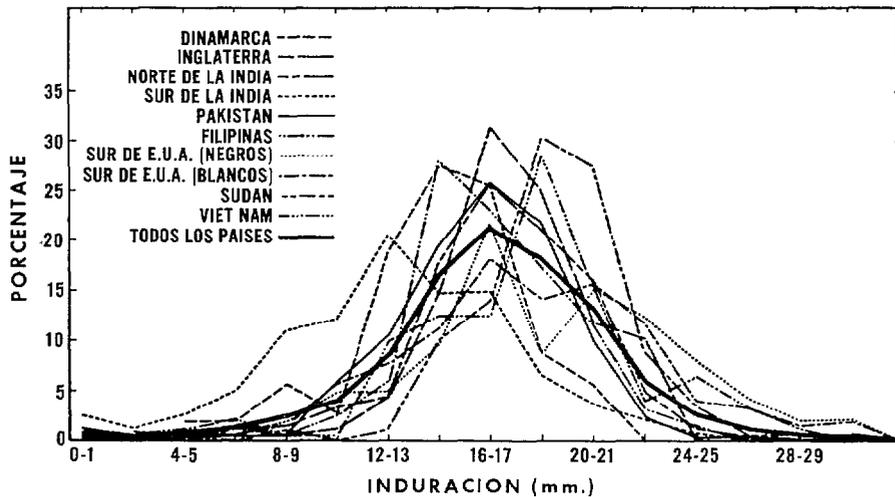
Por desgracia, la dificultad que presentan las reacciones de escaso tamaño se acentúa en las poblaciones donde es frecuente la sensibilidad cruzada debida a otras infecciones micobacterianas. La Fig. 2 es una curva típica correspondiente a una población de esta clase. Falta en ella la parte baja característica que se observa en la Fig. 1 en que la dosis fue de 5 mm., y el tamaño de las reacciones no permite distinguir entre infecciones tuberculosas verdaderas y otras que evidentemente se superponen a ellas.

Se ha intentado soslayar este dilema por dos medios. Primero, mediante una transacción basada en que la mayoría de las reacciones cruzadas son menores que las causadas por una verdadera infección tuberculosa. Al elegir arbitrariamente la

\* Publicado en inglés en "The American Review of Respiratory Diseases", abril de 1963.

† Miembros del Comité: F. M. Feldmann (Presidente); T. L. Badger; C. C. Campbell; A. D. Chavez; R. H. Childs; P. Q. Edwards; y H. Mac Vandiviere.

FIG. 1.—Especificidad de la prueba de la tuberculina. Curvas de frecuencia por tamaño de las reacciones a la prueba intradérmica con 5-TU entre pacientes de tuberculosis en diversos países.



línea divisoria de 8 a 10 mm. como tamaño de la reacción a la dosis normal PPD de 5-TU (0,0001 mg.), es posible separar la mayoría de las personas con infecciones tuberculosas de las demás. Por supuesto, se pasarán por alto algunas infecciones y casos de tuberculosis, y unas pocas infecciones no tuberculosas se tomarán por tuberculosas.

La otra manera de enfocar este problema consistió en preparar antígenos de diversas cepas micobacterianas con la esperanza de poder obtener mayor especificidad. Un contado número de investigadores han usado sustancias producidas por el método de obtener tuberculina vieja. Otros han preparado extractos semejantes a la PPD. Las medidas basadas en el contenido de nitrógeno proteínico y en experimentos con animales, han dado una orientación aproximada para determinar dosificaciones que pudieran emplearse con fines comparativos, pero no hay todavía preparación alguna estandarizada como la PPD-S.

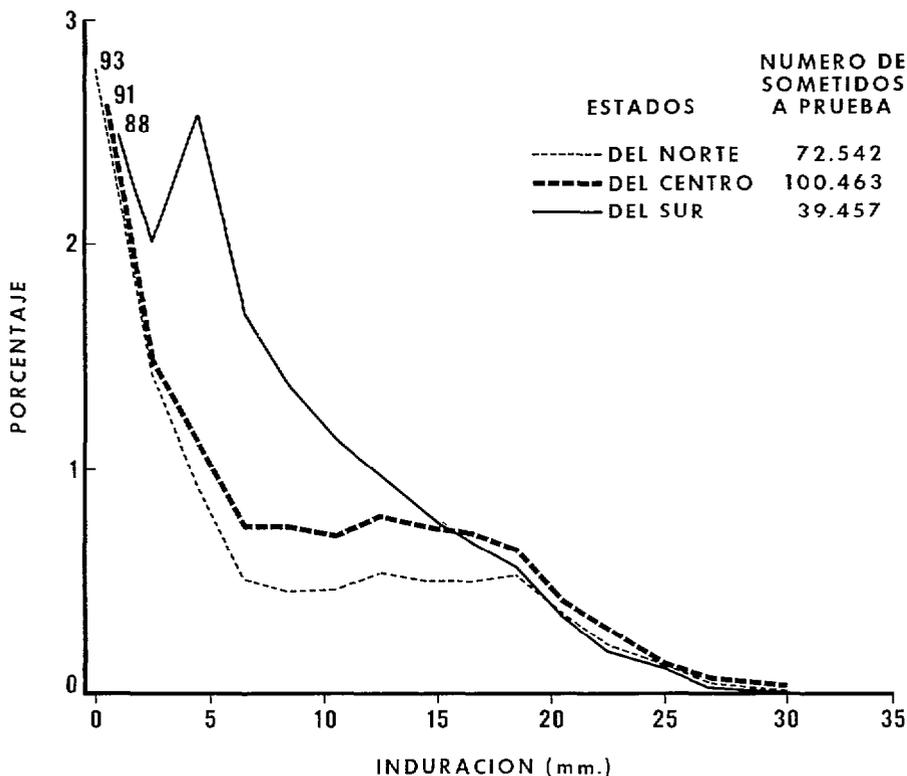
A pesar de estas limitaciones, se ha alcanzado cierto grado de éxito en cuanto a distinguir las reacciones debidas a infección de *M. tuberculosis*, de las debidas a otras micobacterias. Esto se debe a que, en los animales inoculados con determinada especie

de micobacterias, las reacciones a la PPD preparada a base de esas especies, son, por término medio, mayores que las reacciones a la PPD obtenida de otras especies. Se ha observado el mismo tipo de reacción en unos pocos estudios de poblaciones humanas. A título de ejemplo, se presentan en la Fig. 3 los resultados de ensayos efectuados con PPD-S y PPD-Batthey, en el Hospital Estatal Batthey.

En los estudios de animales, así como de poblaciones humanas, las curvas de reacción con diversos antígenos se superponen en grado considerable. Por esto, los resultados obtenidos de pruebas comparadas en determinado individuo deben interpretarse con suma cautela.

También se está intentando aislar los componentes o fracciones individuales de micobacterias que podrían resultar específicos para especies o grupos de especies. El gran número de componentes cuya presencia en cualquier especie es conocida complica el problema, pero la extracción satisfactoria de un producto más específico para la infección tuberculosa, simplificaría en gran medida las dificultades inherentes a la prueba de la tuberculina. Por el momento, la PPD-S y las preparaciones de PPD que se obtienen en el comercio, son los productos

FIG. 2.—Distribución de tamaños de reacción a 0,0001 mg. de PPD-S entre reclutas de la Marina que vivieron toda su vida en un Estado, que revela una creciente frecuencia de reacciones pequeñas, pero no de reacciones grandes (específicas), desde el grupo de Estados del Norte hasta el del Sur.



que más se acercan a un antígeno purificado fácil de obtener.

Se subraya la importancia de usar una dosis estándar o, por lo menos, una dosis conocida de tuberculina, en las pruebas dérmicas, a fin de estimar el grado de sensibilidad. Abundan cada vez más las pruebas de que hay una relación directa entre el grado de sensibilidad a la tuberculina y la probabilidad de que el reactor sufra ya la enfermedad activa o la contraigan tanto él como sus contactos inmediatos (1-5).

La mayoría de las investigaciones sobre sensibilidad dérmica a los diversos productos de bacilo de la tuberculosis y otras micobacterias se han realizado con el tipo de prueba de Mantoux como técnica básica. Para el control de la dosificación, la importancia de esta prueba es excepcional entre los métodos comúnmente usados en pruebas dérmicas. Por otra parte, si se toman en

cuenta los métodos que están en proceso de perfeccionamiento, cabe señalar que hay varias otras maneras de inocular antígenos en la piel. Los dos métodos más usados en la actualidad para pruebas tuberculínicas son el de Mantoux y el de punción múltiple. Cada uno tiene sus ventajas y sus inconvenientes.

#### *Prueba de Mantoux*

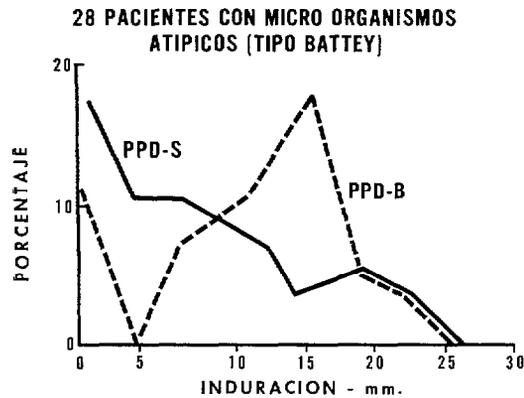
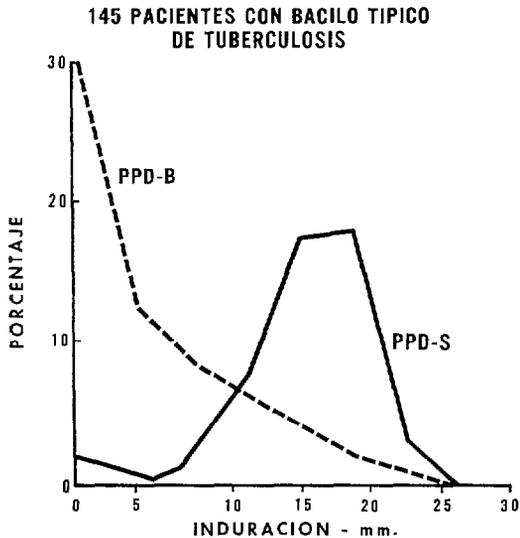
##### *Ventajas*

1. La dosis administrada puede medirse con exactitud.
2. Es fácil obtener el equipo y los materiales necesarios.
3. Las reacciones pueden leerse y registrarse cuantitativamente.

##### *Inconvenientes*

1. Se requiere pericia para administrar la prueba, a fin de obtener los mejores resultados.

FIG. 3.—Curvas de frecuencia de tamaños de reacciones a 0,0001 mg. de PPD-S y PPD-B para dos grupos de pacientes en el Hospital Estatal Batley, Roma, Georgia.



- Hay objeciones de índole psicológica al empleo de la aguja hipodérmica.
- Las técnicas inherentes a la prueba de Mantoux son engorrosas para uso individual.

#### Pruebas de punción múltiple

##### Ventajas

- La pericia técnica requerida para la administración de la prueba es mínima.
- La tuberculina concentrada que se inocula en la piel es en esencia una

dosis fuerte, lo que constituye una garantía de que se obtendrán pocas pruebas "negativas falsas".

- Algunos tipos son convenientes para pruebas individuales.
- Los productos empleados son estables a la temperatura ambiente.

##### Inconvenientes

- La tuberculina empleada no está bien estandarizada.
- Se ignora la fracción de antígeno que retiene la piel.
- La tuberculina concentrada produce un exceso de reacciones positivas falsas.
- La medida cuantitativa de las reacciones sólo puede servir de orientación aproximada para determinar el grado de sensibilidad, en vista de las variables de que depende la dosis.

##### OBSERVACIONES GENERALES

La falta de datos científicos sobre la cuantificación y la estandarización de los materiales, sobre la dosis y lectura de la prueba, no permite recomendar el empleo de las pruebas de punción múltiple en investigaciones o estudios epidemiológicos cuantitativos. No obstante, estas pruebas pueden ser útiles cuando hay razones de conveniencia y practicabilidad que compensan los inconvenientes de su empleo. Las pruebas de punción múltiple han de constituir una importante adición al equipo para localización de casos. El principal inconveniente de las pruebas de punción múltiple es la falta de control de las dosis, pero la ventaja de su conveniencia milita en su favor.

Como se ha indicado antes, el mayor mérito de la prueba de Mantoux es que permite administrar una dosis medida de antígeno; pero en esta prueba también hay numerosas variables, algunas de las cuales son comunes a todas las pruebas dérmicas. Los errores humanos son considerables tanto en la administración como en la lectura de los resultados. Es difícil uniformar y estabilizar las preparaciones de tuber-

culina. La sensibilidad de la piel de una persona varía de tiempo en tiempo. No obstante, la prueba de Mantoux en manos diestras permite una mayor precisión que cualquier otro método de uso general de hacer pruebas dérmicas, y continuará siendo el método normal hasta que se demuestre la superioridad de algún otro.

A base de los datos disponibles, se ofrecen las siguientes orientaciones a quienes utilicen las pruebas de la tuberculina para fines de diagnóstico o propósitos selectivos:

1) Para fines de diagnóstico y selectivos, la más exacta es la prueba de Mantoux, a una dosis normal de 5 TU (0,0001 mg.) de PPD. Lo esencial es administrarla bien y hacer una lectura cuidadosa.

2) Para fines clínicos selectivos cuando no hay sospecha de tuberculosis, es aceptable la prueba de punción múltiple. Si se obtiene una reacción equívoca, conviene repetir la prueba con la dosis de actividad intermedia de Mantoux (5 TU) (0,0001 mg. de PPD).

3) Para fines de diagnóstico diferencial, cuando hay sospecha de tuberculosis, la prueba de punción múltiple es aceptable como un primer ensayo. Si se obtiene una

reacción negativa o equívoca, conviene repetir la prueba con PPD de actividad intermedia. De obtenerse una nueva reacción negativa, convendrá usar una dosis más fuerte en un intento de excluir la posibilidad de infección tuberculosa.

4) En los programas selectivos en gran escala, son aceptables las pruebas de punción múltiple con fines de localización de casos y para determinar un índice aproximado de infección tuberculosa. A menos que se trate de un número prohibitivo, convendría someter de nuevo a la prueba normal de Mantoux a quienes tengan reacciones pequeñas o dudosas.

Sea cual fuere el tipo de prueba a que se apele, conviene registrar en forma cuantitativa el tamaño de todas las reacciones, a fin de descubrir cualquier exceso de reacciones pequeñas. En la vigilancia ulterior debe prestarse primordial atención a las personas que han dado mayores reacciones.

Convicne subrayar que la prueba de tuberculina por sí sola tiene escaso valor si no se mantienen registros exactos y se formulan de antemano adecuados programas de observación ulterior.

#### REFERENCIAS

- (1) Wood, L. E.; Furcolow, M. L., y Willis, M. J.: An evaluation of tuberculosis case finding by tuberculin testing and some observations of histoplasmin sensitivity among young school children, *Am. Rev. Tuberc.*, 78:667, 1958.
- (2) Oahu Tuberculosis and Health Association: The Fifth Year, Five Years Pilot Study of Tuberculin Testing, September 1959-June 1960, Honolulu, Hawaii.
- (3) Topeka Tuberculosis Association: The School Tuberculin Testing Program 1957-1960, Topeka City, Shawnee County, 1961, Topeka, Kansas.
- (4) Tuberculosis and Health Association of California: School Age Tuberculin Surveys in Selected California Communities, 1962, San Francisco, California.
- (5) Groth-Peterson, E.; Knudsen, J., y Wilbek, E.: Epidemiological basis of tuberculosis eradication in Denmark, *Bull., Wld. Health Org.*, 21:5, 1959.