

JUNIO DE 1944

## ALERGIA TUBERCULOSA (\*)

POR EL

DR. ALBERTO CHATTAS

La identificación del germen de la tuberculosis fué seguida por las investigaciones para obtener un tratamiento específico de la enfermedad.

Cuando Roberto Koch hizo en 1890 la sensacional comunicación sobre el descubrimiento de la "*Heilmittel*" —su remedio contra la tuberculosis— estaba lejos de pensar que el producto por él obtenido del microbacterium tuberculoso —que más tarde Otto Bujwid denominó tuberculina— constituye desde hace más de 50 años uno de los recursos diagnósticos más fieles de la medicina.

El mismo Koch anunció otros hechos en base a sus experiencias en el animal, que los sintetizó en el conocido "fenómeno de Koch", que refleja el distinto modo de reaccionar frente al bacilo tuberculoso, de un cobayo virgen o previamente infectado de tuberculosis. El mismo Koch tampoco pensó esta vez que su fenómeno llegaría a ser con el tiempo, la piedra fundamental de todos nuestros conocimientos sobre hipersensibilidad e inmunidad y que serviría de arranque a los trabajos experimentales que son la base de nuestra concepción actual sobre la alergia tuberculosa.

Los trabajos ulteriores defraudaron las esperanzas depositadas en el "remedio" de Koch; pero sirvieron para establecer que la tuberculina inyectada a un animal no infectado era inocua a cualquier dosis, mientras que producía reacciones locales, focales y generales en el animal infectado, lo que significa que éste último está sensibilizado a la tuberculina, es decir, que está alergizado. No es mi propósito referirme a todas estas modalidades de la alergia en general, pero considerando a la alergia como un aumento de la susceptibilidad, capaz de condicionar reacciones especiales bajo determinados agentes provocadores y entre éstos, los microorganismos causantes de las enfermedades crónicas; es fácil comprender la importancia de la *alergia tuberculosa*, ya que su etiología es definida.

La observación de la tuberculinoterapia, condujo indirectamente al tuberculinodiagnóstico y el mismo Koch, se refirió con precisión, a la reacción que el uso de la tuberculina provocaba en el tuberculoso y que

(\*) Conferencia dictada en el Primer Curso para Graduados de Clínica de Enfermedades Alérgicas. Facultad de Medicina. (Córdoba).

se manifestaba por fiebre, escalofrío, tos, expectoración, taquicardia y malestar general. Observó también sin darle mayor significado la *reacción en el sitio de inyección*.

La zona inyectada fué estudiada en su valor diagnóstico, por Escherich y sus discípulos: Von Pfaundler, Moro, Hamburger y Von Pirquet. Este último en 1907 dió una definición de la alergia y un método personal para ponerla en evidencia. El dijo: “Que ella nos refleja un cambio en el modo con que el organismo reacciona a un determinado agente, cambio que es la consecuencia de que el organismo ha reaccionado contra ese mismo agente”. Su método es hacer con una lanceta una escarificación a través de una gota de tuberculina bruta. Simultáneamente Moro propone el método percutáneo; Wolf, Eisner y Calmette, proponen el método conjuntival; Hamburger la prueba subcutánea que fué original de Epstein y Escherich; Mendel y Mantoux la intracutánea (1908); luego nos referiremos a algunas de estas técnicas. Consideraremos antes la composición de la tuberculina.

La *vieja tuberculina de Koch* que se usó en los primeros experimentos y que hoy vuelve a ser usada por su fidelidad, está compuesta del líquido en que se cultivó el bacilo tuberculoso. Este cultivo se hierve durante una hora, es luego filtrado y concentrado al bañomaría hasta que queda al 1/10 de su volumen original. La *nueva tuberculina de Koch* lleva bacilos tuberculosos triturados y suspendidos en una solución hidroglicerina al 50 %.

No entraremos a considerar todas las tuberculinas descriptas —nos llevaría más allá de nuestros propósitos— pero por ser de más actualidad nos referiremos a las proteínas derivadas del cultivo del bacilo de Koch.

La necesidad de uniformar los resultados en el uso de la tuberculina, indujo a la National Tuberculosis Association a encomendar en 1926 a Siebert y Long el hallazgo de un cuerpo obtenido del bacilo de Koch, de fácil empleo y de resultados constantes. Estos investigadores retomaron los trabajos realizados en 1894 por Proskauer y Beck y observaron que en medio no proteico, el cultivo del bacilo de Koch determinaba la formación de un cuerpo proteínico o al menos de desintegración del mismo. El cultivo era sometido a un proceso de ultrafiltración al través de una membrana de colodion. La proteína era precipitada por ácido tricloroacético y secada. Se obtenía una tuberculina proteínica que se designó T. P. T. (tubérculoproteína total). Los trabajos americanos de 1931 indicaban que 0.0001 mg provocaba una reacción en los tuberculosos.

Otros trabajos de ese entonces anunciaban iguales resultados con otro producto obtenido por Masucci y Mc Alpine en 1929, denominado M. A. —100 y que representa una proteína aislada del bacilo de Koch tipo humano.

Purificaciones ulteriores hechas al T. P. T. condujeron a Siebert y

Long a la obtención de una proteína derivativa de un menor peso molecular que se denomina P. P. D. [Purified Protein Derivative (\*)].

La acción tuberculínica específica es igual en los tres productos pero siendo la M. A.—100 de un peso molecular de 25.000 el T. P. T. de 4000 8000 y la P. P. D. de 2000 a a 4000, Long sostiene que las proteínas de mayor peso molecular son capaces de ser sensibilizantes. Este hecho unido a la constancia de la acción y eficacia así como el de ser suficiente pequeñísimas dosis del producto, hace del P. P. D. una tuberculina recomendable. Hay dos dosis: la débil que contiene 0.00002 y la fuerte que contiene 0.005 mgr.

Su uso no presenta dificultades, sólo que hay que hacer la solución de las tabletas en el momento de emplearlas. Su conservación en pastillas, fácil en todas las latitudes, hace que su acción sea constante. Sin embargo, es aún un producto caro.

Haremos ligeras consideraciones sobre *las técnicas más corrientes para la investigación tuberculínica*.

La reacción de Von Pirquet no necesita ser descripta, es bien conocida; sólo es necesario recordar un detalle de técnica. Generalmente se hacen tres escarificaciones o punturas, siendo aconsejable aplicar dos gotas de tuberculina bruta y luego al través de las mismas hacer las dos escarificaciones, dejando la tercera del control. Efectuada la lectura a las 48 y 72 horas; se considera positiva cuando la infiltración pasa los tres milímetros.

La *reacción de Mantoux* también es bien conocida. Las diluciones de tuberculina más empleadas en esta técnica son:  $1 \times 1000$ ,  $1 \times 100$ ,  $1 \times 10$ , cuyo contenido en tuberculina bruta es: 0.1 y 1 y 10 mgr. respectivamente. En algunos casos es aconsejable emplear soluciones más débiles,  $1 \times 5000$  ó  $1 \times 10.000$ , especialmente cuando se sospeche la posibilidad de un cuadro congestivo o hemoptóico de origen tuberculoso o cuando no se desea producir molestias al enfermo.

La lectura de los resultados debe hacerse generalmente a las 48 horas, aunque a veces es necesario hacer una segunda lectura a las 72 horas.

Siendo necesario uniformar, con fines estadísticos, la interpretación de los resultados, la National Tuberculosis Association adoptó la escala de lectura propuesta por Aronson, y que fué también recomendada por la ULAST (\*).

La lectura se hace a las 48 horas, midiendo el tamaño del infiltrado que se palpa en la zona de inyección y se anota con las siguientes equivalencias: 1 cruz, de 5 a 10 mm. de diámetro; 2 cruces, de 10 a 20 mm.; 3 cruces, cuando pasa los 20 mm. y 4 cruces, cuando se acompaña de flictenas, o puntos equimóticos o necrosis, linfangitis, etc.

Se considera negativa sólo aquella que no produce reacción alguna

(\*) Se expenden en tabletas (Parke Davis & Cía. y Mulford).

(\*) Unión Latino Americana de Sociedades de Tisiología.

y dudosa cuando la infiltración no alcanza los 5 mm. En esos casos se debe repetir a la semana con la solución más concentrada y si aún al cabo de 7 días una Mantoux hecha con 10 mgr. fuese negativa, se deben repetir las reacciones al cabo de un mes, iniciando las pruebas con 0.1 mgr. y luego con 1 y 10 mgr.

Si bien por lo general el infiltrado se acompaña de un eritema de tamaño igual o mayor, la práctica aconseja tener en consideración solamente el infiltrado por ser la expresión más real de la reacción específica.

La *oftalmorreacción* fué dejada de lado por tener inconvenientes su aplicación. Las *reacciones percutáneas de Moro*, usadas al comienzo de este siglo, vuelven a ser puestas en uso en los Estados Unidos con modificaciones de la técnica. La de Wolff y Hurtwitz, que se hace en la piel de la región infraclavicular, previa higiene con acetona; es un caldo de cultivo con bacilos humanos, homogenizado y concentrado. Se coloca una gota de esa tuberculina en un lado y en el lado opuesto, como control, se aplica una gota de caldo concentrado. Se cubre con tela adhesiva que se retira a las 48 horas y la lectura se hace a las 72 horas. Cuando la reacción es positiva se produce un punteado rojo de aspecto característico y un infiltrado que hace recordar por su aspecto la piel de naranja, especialmente cuando se hace un pliegue de la misma entre el índice y el pulgar.

En 1937, Vollmer y Goldberger, anuncian una nueva técnica de reacción percutánea que se conoció luego como "*Patch Test*". Es un parche adhesivo que viene listo para el uso. Lleva tres pequeños trozos de papel de filtro embebidos con tuberculina y caldo de control, se aplica en la región esternal y la lectura se hace igual que en la técnica anterior. Debemos decir que en los últimos años estas reacciones percutáneas ganan cada vez más el favor del cuerpo médico, debido a su aplicación fácil e indolora, que lógicamente provoca menos resistencia en los padres de los niños y permite sin instrumental alguno, hacer la investigación alérgica en masa, especialmente entre los grupos escolares. Su sensibilidad si bien es menor que la de la Mantoux al 1 %, en un 2 a un 5 %, permite sin embargo, las investigaciones epidemiológicas con resultados equivalentes al uso de 0.01 ó 0.1 de tuberculina.

Así como fué necesario uniformar la interpretación de las reacciones, también es necesario saber la sensibilidad del tipo de tuberculina en uso. Vimos ya cómo este asunto preocupó a la National Tuberculosis Association y como nació la T. P. T. y P. P. D. Sin embargo, repetidos estudios comparativos, en base a miles de reacciones efectuadas, entre éstas proteínas derivativas y una buena tuberculina vieja de Koch, permitieron ver que es tan sensible la una como la otra, con la ventaja que tiene la última sobre las primeras que, preparada la solución de tuberculina, ésta puede conservarse muchos días, mientras que la solución de P. P. D. se debe usar dentro de las 48 horas de preparada. Si a esto agregamos el

elevado costo de la misma, es fácil comprender las ventajas que en el momento actual tiene la tuberculina vieja.

Para uniformar los resultados, se trata de usar en todos los países una *tuberculina patrón*.

El *control para determinar la actividad de una tuberculina* se puede hacer in vitro o in vivo. El primer método es por precipitación según Dreyer-Vollum o por fijación del complemento, como lo hicieron Burroughs y Wellcome. Estos métodos son muy inferiores a los biológicos que usa Doenitz (cantidad mínima para matar un cobayo tuberculoso) o la espermatocyt tuberculin reaction de Long (que determina necrosis de coagulación en las espermátides y espermaticitos del cobayo sensibilizado).

En Sudamérica la ULSAT propuso el uso de la tuberculina del Instituto Bacteriológico Nacional de Buenos Aires, como tipo, La preparada por Arlindo de Assín, en Río de Janeiro, es la más usada en el Brasil.

Conocida la composición de la tuberculina y existiendo ya un criterio uniforme para leer sus resultados, entraremos a considerar *la naturaleza de la reacción tuberculínica* e interpretar *el significado de la misma*.

Ya en 1903, Clemente Von Pirquet y Bela Shick dieron una explicación que aún hoy tiene cabida en nuestras concepciones modernas del problema. Ellos dijeron que: la entrada del bacilo tuberculoso en el organismo determina la formación de una substancia anticuerpo; éste se combina con la tuberculina para formar una substancia tóxica. Rich y Lewis no creen que el anticuerpo debe ser circulante para producir la reacción. Tanto ellos como Kahn, creen en la existencia de un anticuerpo en la célula. Lo probable es que ambos factores —celular y humoral— jueguen su papel, aunque se debe aceptar que la proteína produce un cambio en las células fijas, que se modificaría según que esté o no presente el cuerpo microbiano vivo, sin el cual la alergia tiende a desaparecer.

En la actualidad las tuberculinas son en general consideradas como antígenos receptores y no provocadores como son llamados los otros alérgenos.

Para comprender mejor la especificidad de la reacción tuberculínica resulta de utilidad establecer una comparación entre las reacciones celulares y tisurales que determinan tanto el bacilo de Koch como la tuberculina, en un organismo infectado. Entonces será fácil ver como existen elementos comunes a ambos.

Klingmüller, fué el primero (1903), en estudiar la histología de las reacciones tuberculínicas y establecer la estructura tubercular de las mismas. Burnet-Ferrand y Lemaire (1907), estudiaron las cutirreacciones de doce a quince días de antigüedad constatando toda la escala de modificaciones que suceden a la entrada de tuberculina bruta en una piel sensibilizada.

Cuando se habla de *alergia tuberculosa*, generalmente se expresa la reacción específica producida por el bacilo de Koch virulento y puesta de

manifiesto por la tuberculina. En cierto modo ello es así, pero en sentido estricto el problema es más complejo.

Los trabajos que siguieron al famoso experimento de Koch, permitieron ver que no sólo el bacilo virulento es capaz de determinar sensibilidad a la tuberculina, también la inyección de bacilos con virulencia atenuada (cepa R1), o con bacilos muertos o con bacilos avirulentos (B. C. G.), o con bacilos envueltos en aceite de vaselina, es capaz de producir alergia. Para ser breves, diremos que por ser estas alergias distintas en el modo de aparecer, evolucionar y en su tiempo de duración permiten establecer diferencias marcadas entre ellas.

Antes de seguir adelante con el estudio de las distintas modalidades de la alergia, queremos recordar el significado actual de las diferentes respuestas de la alergia tuberculosa.

Se denomina *analergia* al estado en el que nunca hubo entrada de bacilos al organismo. Preferimos usar este término y no el *de anergia absoluta* porque se presta menos a confusiones. Desde el momento en que se produce la entrada del germen, hasta aquel en que las respuestas tuberculínicas se vuelven positivas, se denomina *período prealérgico* que experimental y clínicamente ya se estableció de 4 a 8 semanas.

La prueba irrefutable sobre la duración en el niño del período prealérgico se tuvo a raíz del desastre de Lubeck, que tiene todo el valor de una experiencia humana sin paralelo. En esos 251 niños se sabía la fecha exacta de la entrada del bacilo de Koch virulento, que se les administró por error en lugar de B. C. G. El estudio seriado hecho por Kleinschmidt y sus colaboradores, estableció que la alergia aparecía desde los veinte y dos días en algunos niños, hasta las 10 semanas en otros, pero en la gran mayoría la duración del período prealérgico fué de 4 a 6 semanas.

*Anergia.*—Se presenta en individuos que previamente reaccionaron positivamente a la tuberculina y luego llegan a perder la alergia. Las causas que producen esta falta de capacidad reaccional, pueden ser debidas a que el individuo ha superado su infección en forma tal que llegó no sólo a la curación clínica, sino también bacteriológica de su enfermedad. Este tipo de anergia se denomina *anergia positiva*, siendo un hecho comprobado experimentalmente y en la clínica, su existencia real fué demostrada.

En 1939, publicamos con Myers-Tortone-Stewart y Streukens, los resultados obtenidos al revisar el material del Lymanhurst Health Center de Minneapolis (“Am. J. Dis Child.”, jul. 1939, pág. 92), y entre otras conclusiones anotamos el hecho que de 629 niños que fueron alérgicos, al cabo de los 5 años de observación, 2 dejaron de reaccionar a la tuberculina (3.5 %). El mismo Myers en trabajos hechos con Bitter en 1927 (“Am. Rev. Tb.”), encuentra 1077 niños con calcificaciones hiliares, de los cuales el 44 % daban respuestas negativas a la reacción de Pirquet,

Mc Phedran y Opie (1935), Nelson, Mitchell y Brown (1938), obtienen el 5 % y 17 % respectivamente de reacciones negativas en los estudios hechos en sujetos con calcificaciones pulmonres seguras. Abelardo Sáenz resumiendo sus experiencias con Canetti (1942), al referirse a los trabajos que constituyen el sustratum de la extinción de la alergia, lo afirma en base a sus experiencias con el B. C. G. inoculado. Ellos no aceptan la creencia de la indefinida virulencia del bacilo de Koch en las lesiones tuberculosas, y así sobre un total de 202 inoculaciones hechas al cobayo con material extraído de lesiones caseosas, el 51 % fueron negativas; en 525 inoculaciones de material con lesiones calcificadas, el 82 % fueron negativas y sobre 134 inoculaciones hechas de tejidos con lesiones al estado fibroso, el 85 % de los resultados fueron negativos.

Aceptando la esterilización de los focos y necesitando la alergia para existir la presencia del bacilo activo o al menos librando sus agentes químicos de intoxicación, es fácil comprender la posibilidad de una pérdida de la alergia al cabo de cierto tiempo que el organismo se libera del huésped microbiano. En resumen: la producción y difusión de los antígenos sensibilizantes se encuentran condicionadas por la vitalidad de los bacilos infectantes y por las destrucciones bacilares que suceden en la intimidad de las células.

Por otro lado, entre los individuos que reaccionan a la tuberculina, hay algunos que pueden llegar a perder su alergia por causas debidas a la misma infección o ajenas a ella. A ese estado se denomina *anergia negativa*.

Entre las causas inherentes a la infección tenemos la caquexia, así como en las formas graves de la enfermedad, con fiebre y gran intoxicación. En estos enfermos se anula la capacidad de reaccionar de los tejidos en general y de la piel en particular. En la granulía y en la meningitis no suele haber reacción alérgica, especialmente en las formas postprimarias de marcha agudísima. Igualmente se hacen negativas las reacciones cuando hay una infección masiva que llega a bloquear los mecanismos productores de la sensibilidad.

Entre las causas anergizantes ajenas a la infección tuberculosa están la neumonía, el sarampión, la escarlatina, la tos ferina, la difteria, la tifoidea, el R. P. A. En la menstruación, embarazo y lactancia también puede observarse este tipo de anergia, al igual que en la hipo o avitaminosis o después de la tiroidectomía. Seríamos más precisos en denominar a estas formas *anergias transitorias*, y que pasada la causa vuelve la alergia a reaparecer. Muchas de éstas anergias no serían clasificadas como tales si se emplea una concentración mayor de tuberculina que las de uso habitual. Queremos también recordar lo que Long denomina *anergia constitucional*, al referirse a los casos que no responden a la prueba tuberculínica nunca, habiendo la seguridad de contagio. Este grupo en el momento actual, es cada vez más problemático, ya que los trabajos de Sáenz explicarían los casos en que hay desaparición del bacilo y los

trabajos sobre la posibilidad de buscar la alergia por medios más sensibles que la tuberculina, reducirían cada vez más los casos encuadrados en este grupo.

La inyección repetida de dosis crecientes de tuberculina conduce a veces a la pérdida de la sensibilidad cutánea, hecho que fué denominado por Birkhaud: *Iatergia*.

La tuberculina si bien es capaz de desensibilizar al individuo alérgico cuando se usa reiteradamente y a dosis progresiva, no puede crear por sí sola dicha sensibilidad. Hasta hace pocos años había discrepancias al respecto; pero los últimos trabajos son terminantes en ese sentido. Queremos aquí sólo consignar el de Milton Levine (“Am. J. Dis. Child”, Dic. 1942), sobre 1000 niños no vacunados que son seguidos en Nueva York. A un total de 62 analérgicos se les hizo de 3 a 61 veces pruebas tuberculínicas en dosis variables de 0.1 a 100 mgr. sin que las mismas pudieran poner en evidencia una sensibilidad de los tejidos.

Hay individuos en quienes la piel por su mal estado trófico no es capaz de reaccionar, entonces se puede recurrir para establecer la respuesta cutánea a la *prueba de Pilcher*, usando 0.1 c.c. de una solución al 1 % de codeína que, a los 10 minutos de inyectada intradérmicamente produce un eritema y edema de 1 a 1.5 cm.

Alvimar de Carvalho, denomina *alergia heterotópica* cuando dos escarificaciones hechas en el mismo individuo responden en forma distinta aún usando la misma tuberculina; siendo posible —dice él— que alguna región de la piel tenga una sensibilidad menor que pudiera alejar los resultados de la realidad; aconseja efectuar dos escarificaciones, lejos una de otra. Exámenes comparativos permiten a veces ver diferencias en los resultados de las reacciones hechas en los dos antebrazos.

Si revisamos los trabajos que se refieren al índice tuberculínico en niños o adultos infectados o afectos de tuberculosis en cualquiera de sus formas, aún en aquellas que se presentan como manifestaciones de hipergergia, como serían el eritema nudoso y la queratoconjuntivitis flictenular, llama la atención el hecho de que siempre es posible observar un porcentaje que no responden a la tuberculina. En nuestro trabajo con Myers comprobamos que ciertos niños con nódulos y ganglios calcificados de segura etiología tuberculosa no respondían a la tuberculina. Sería largo enumerar aquí los trabajos que nos refieren casos de infección tuberculosa probada que son anérgicos en largos períodos.

Falta de alergia sucede en dos períodos del desarrollo de la misma: en el inicial, que es aquél que transcurre desde el momento en que entra el germen al organismo hasta la aparición de la sensibilidad tuberculínica —al que ya nos referimos antes— y que se denomina período prealérgico y el otro, en el que se va *extinguendo la sensibilidad* hasta hacerse negativa. Estas respuestas negativas en los infectados así como en los períodos iniciales y finales de la infección, a la luz de las modernas experiencias son



cada vez más reducidas. Podemos decir casi sin temor de equivocarnos, que son el resultado de nuestras deficientes técnicas actuales para poner en evidencia los grados más débiles de la sensibilidad tuberculínica.

El trabajo experimental hecho por Willis en el cobayo inició esta clase de investigaciones. El observó que inoculando animales con cepa R1 (poco virulenta), éstos perdían su sensibilidad a la tuberculina. Después al inocular los mismos con gérmenes más virulentos (H), reapareció la alergia al cuarto día, hecho que no sucede en los analérgicos. El denominó a este estado, *alergia latente*. Sayé observó el mismo hecho en los calmetizados y Urquijo lo denominó fenómeno de Willis-Sayé.

En 1937, juntamente con Arena, efectuamos, un mes más tarde en los niños vacunados con B. C. G. en el Instituto de Maternidad, la revacunación y pudimos observar en aquellos en los cuales la prueba tuberculínica era positiva, que la reacción local producida por la segunda inyección de B. C. G., se caracterizaba por presentar en las primeras 48 horas respuestas del tipo tuberculínico, pero de una mayor intensidad y duración. En algunos calmetizados donde la Mantoux era negativa —y aquí está el hecho más interesante— la reacción revacunal del B. C. G. era francamente positiva. Sayago y Degoy, retoman este hecho e inician un tipo de revacunación que llaman “acelerada” y que les permitió certificar una serie de hechos interesantes relacionados con la alergia (Arch. Arg. de Ped.”, 1942, pág. 217).

No sólo observamos este hecho en niños revacunados con el B. C. G. en el período prealérgico, sino en aquellos que tenían *extinción de la alergia* frente a la tuberculina, que en el vacunado generalmente sucede uno o dos años más tarde. En niños revacunados 1 ó 2 años más tarde y cuyas respuestas fueron negativas con 10 miligramos de tuberculina, presentaban a las 48 horas reacciones del tipo tuberculínico en el punto de entrada de la segunda inyección del B. C. G. y la reaparición de la alergia en poco tiempo. Evidentemente había en estos vacunados una *alergia residual* que se puso de manifiesto usando el B. C. G. que representa ser un antígeno más sensible que la tuberculina. También la inyección de B. C. G. sirvió para poner de manifiesto en breve plazo lo que Assís llama muy acertadamente *alergia infratuberculosa*.

En el vacunado las cosas son fáciles, con revacunar se pone de manifiesto esta alergia, pero en el infectado los hechos cambian. Arlindo de Assís propone el uso del B. C. G. muerto como activador de esta alergia infratuberculínica y más aún, como uno de los tests de rutina en la investigación alérgica.

En dos trabajos sucesivos Assís y Alvimar de Carbalho, estudian en 81 niños analérgicos, el comportamiento de la alergia provocada por el B. C. G. muerto, con respecto a la alergia de un grupo de niños seguramente infectados por tuberculosis y que no respondían aún con repetidas pruebas, empleando 10 mgr. de tuberculina. Se inyectó al grupo de niños

infectados 0.1 mgr. de B. C. G. muerto y se observó a los pocos días, un viraje bien neto de la reacción acompañado de síntomas clínicos locales y generales; mientras que inyectando el B. C. G. muerto a los analérgicos se obtenía una respuesta tuberculínica tardía y distinta. Con un recurso tan fácil, ellos permitieron poner en evidencia ora el residuo infratuberculínico de la alergia en vacunados o infectados, ora la escasa impregnación bacilar de algunas infecciones virulentas, y otras veces acortando el período prealérgico de los infectados o de los calmetizados.

Como vemos, pues, la no existencia de una *alergia integral* no debe hacernos pensar que ella falte, ya que es posible ponerla de manifiesto por medios sensibles que la vieja tuberculina de Koch.

El uso del B. C. G. como detector de la alergia tuberculosa es de una gran utilidad en la práctica, cuando las respuestas tuberculínicas no existen, como lo comprueban las experiencias hechas a fines del año 1937 por nosotros, así como las de Sayago, Arena, Degoy, Assís, Carvalho, Guedes-Pereira, Sayé y otros.

En nuestros calmetizados observamos otro hecho que creemos de interés consignar: hecha la Mantoux con 10 mgr. en un niño vacunado, ésta resultó negativa; en el mismo brazo lo revacunamos con B. C. G. y la Mantoux se enciende volviéndose positiva en el mismo lugar donde días antes no reaccionara. Denominamos a esta observación como de *reviviscencia de la tuberculina*.

Se llama *viraje de la alergia* a la transformación de las pruebas tuberculínicas negativas en positivas o viceversa. Entonces está permitido decir en el primer caso *viraje positivo* y *viraje negativa* en el segundo.

Como vemos el fenómeno de la alergia tuberculosa es algo más complejo y la interpretación de una prueba tuberculínica debe tener en cuenta las diversas modalidades de la misma y los hechos que pueden incidir sobre ella.

Hoy con mayores motivos podemos decir que la tuberculina es uno de los test más fieles, porque conocemos mejor su mecanismo y estamos mejor pertrechados para reducir al mínimo ese grupo de pseudosnegativos que tanto desorientan al pediatra y al tisiólogo.

Siendo el B. C. G. un recurso profiláctico de uso cada vez más amplio, y pudiendo provocar confusiones en la interpretación clínica, la alergia tuberculínica que él mismo provoca, creo necesario especificar las características diferenciales entre la alergia de infección y la de vacunación. *La alergia de infección* se pone en evidencia con soluciones más débiles de tuberculina y en los niños por lo general se acompaña de intensa reacción, la *alergia vacunal* se manifiesta recién con soluciones más concentradas. En relación a su persistencia, la primera, salvo los virajes negativos que vimos más arriba, es constante y desaparece por excepción, mientras que por lo general la *alergia por B. C. G.* se extingue al cabo de 2 ó 3 años.

Hemos aprendido a interpretar la alergia tuberculosa a través de su investigación con la tuberculina, pero el estado alérgico del individuo infectado no sólo es puesto de manifiesto con el empleo de la tuberculina. La evolución del cuadro clínicoradiológico nos permite a veces ver reacciones espontáneas, especialmente en el pulmón; otras veces se presenta esta alergia en forma de un eritema nudoso o de una queratoconjuntivitis flictenular.

Clínicamente es difícil establecer las diferencias, cuando tienen la misma antigüedad, entre un elemento del eritema nudoso y una tuberculina hecha en la misma zona de aquél. Es de frecuente observación que se reproduce el eritema cuando se hace una intradermorreacción tuberculínica. Sobre su etiología tuberculosa hoy ya hay una conciencia hecha, no sólo por las comprobaciones alérgicas, sino por la frecuencia de lesiones tuberculosas recientes, hallazgos de bacilo de Koch en el lavado gástrico, elemento tubercular típico en los cortes histológicos del eritema y lo más importante, la comprobación del bacilo de Koch en el tejido folicular, hecha repetidas veces, pero por primera vez en el mundo por Cibils Aguirre y Arena.

Podemos decir repitiendo las palabras de Elizalde que, se considera al eritema nudoso como una toxialergia tuberculosa, por tuberculina puesta en libertad "in situ" como consecuencia de la lisis de los cuerpos bacilares.

La misma etiología se acepta hoy para la queratoconjuntivitis flictenular y todos los oculistas saben que la evolución del proceso está en íntima dependencia con la marcha del cuadro pulmonar. En ambos procesos —eritema y conjuntivitis flictenular— se constata una marcada hiperergia que regresa en intensidad, paralelamente a las manifestaciones clínicas.

*En resumen:* Se puede decir que la reacción tuberculínica es el test que puede afirmarnos la existencia de un estado alérgico y que es factible el poner de manifiesto a nivel de la piel.

Este estado alérgico es mantenido por el bacilo de Koch virulento, atenuado o muerto, esté o no suspendido en caldo o envuelto en vaselina líquida.

Como en la clínica humana debemos considerar sólo al bacilo de Koch y al B. C. G. como determinantes de la alergia y es fácil establecer el diagnóstico entre ellas (antecedente y tipo de alergia), podemos decir que frente a una reacción tuberculínica positiva, estamos en condiciones de afirmar la existencia de un contagio tuberculoso. Pero decir infección tuberculosa no quiere decir enfermedad tuberculosa. La alergia por infección no tiene el mismo significado cuando responde con 1 cruz que con 4 cruces; en el último caso —hiperergia— denota una respuesta exaltada que nos habla de una hipersensibilidad, que al decir de Sayago, Sayé y Toley favorece la progresión de la enfermedad y las siembras hemáticas.

Al parecer la alergia se desarrolla no bien se inicia la formación del tubérculo y se pone en evidencia la respuesta a la tuberculoproteína, muchos días antes de ser denunciada por el examen alérgico de rutina, por el estudio microscópico de la zona inyectada con la tuberculina. Schminke dice que la enfermedad tuberculosa se inicia con una gran sensibilidad alérgica a la que suceden períodos de una mayor inmunidad. Sin embargo, este cambio no es definitivo y ya Ranke por medio de su esquema, nos enseñó como es posible pasar de una forma a otra de la alergia, dando lugar a nuevos períodos de la enfermedad.

En la actualidad no se puede aceptar la alergia tuberculosa sin ninguno de sus dos componentes: sensibilidad e inmunidad. Hay individuos alérgicos que nunca acusaron signo de enfermedad y viven en contacto con enfermos sin sufrir trastornos. En otros en cambio, junto a la alergia tienen signos evidentes de una tuberculosis frente a la cual no pareciera existir resistencia de ninguna clase. Cetrángolo presentó en el IX Curso de Perfeccionamiento de Tisiología de Córdoba, un esquema ingenioso que ayuda a comprender el comportamiento de la alergia en el individuo, en cada cuadro clínico.

La respuesta cutánea sería la manifestación de la reacción anafiláctica que es sólo una faz de la alergia; precisamente la dañina, mientras que la benéfica sería la inmunidad. Shick dice: Sería un retroceso en nuestros conocimientos aceptar que la alergia no tiene nada que ver con la inmunidad.

¿Es la alergia un fenómeno de desear o no en el hombre? Este es el nudo sobre el que cruzan todas las teorías que sirven de base a los distintos caminos en la lucha contra la enfermedad.

Harrington, Myers, Stewarts y toda la escuela de Minnesota —así como Edwards y otros en Estados Unidos— están en contra de la alergia tuberculosa; ven en ella solamente la manifestación de hipersensibilidad causante de todos los cuadros evolutivos de la tuberculosis y como tal un elemento peligroso.

Frente a los resultados presentados por estos autores, debemos recordar las comunicaciones de Heimbeck y Scheel. El primero efectuó a las alumnas enfermeras del Hospital de Ullevaal, de Oslo, la reacción de von Pirquet, obteniendo de 762 candidatas, —496 con respuestas positivas—. De este conjunto de enfermeras estudiadas por él desde 1924 a 1933, enfermaron 94 de las no alérgicas, o sea más de 35 %, y 24 de las alérgicas, o sea el 4.9 %. Del total fallecieron diez, perteneciendo la mayoría al primer grupo. Scheel en 1225 estudiantes de medicina observa que enferman por tuberculosis, 135 % de los que ingresan alérgicos a la carrera y 4.6 % de los no alérgicos al ingreso. Estos trabajos, son la comprobación estadística de la conocida ley que enunciara Marfan en 1886, sobre el papel de una infección anterior curada, en la evolución ulterior de la enfermedad tuberculosa pulmonar.

En todos los centros donde el problema de la vacunación con el B. C. G interesa, se observan de cerca a los niños alérgicos para ver su comportamiento frente a los no alérgicos (ambos grupos en ocasión de contagio), y los resultados obtenidos hablan en favor de los primeros.

Hoy ya no parece dudarse que la infección tuberculosa cuando no conduce a la enfermedad, se traduce en un tipo de alergia en el que domina el factor inmunidad. En Baltimore, Rich y sus colaboradores hacen estudios para separar los elementos de la alergia, especialmente los de la inmunidad.

Lo ideal es obtener una alergia en que el factor hipersensibilidad sea mínimo y el de inmunidad el dominante. La alergia tuberculosa para persistir tiene que ir acompañada de la presencia de gérmenes vivos o elementos de destrucción bacilar. En el momento actual sabemos que en la clínica sólo el bacilo de Koch virulento y el avirulento (B. C. G.), pueden determinarla; el primero con un riesgo de enfermedad, que se traduce en las cifras por un porcentaje respetable y con un peligro potencial que no la hace deseable, especialmente en los niños; la alergia por el bacilo Calmette-Guerin reúne todas las condiciones de la producida por el bacilo de Koch, sin sus inconvenientes. Diremos más aún, es controlable y de escasa hipersensibilidad; ya vimos arriba sus diferencias. Chaussinand, Assis, Sayé, Sayago y nosotros tenemos en los calmetizados ejemplos de pérdida de la alergia integral; pero queda en los niños una alergia residual o infratuberculínica, que es, como ya vimos, posible de poner de manifiesto y que sigue representando como elemento de la inmunidad, un papel defensivo frente al contagio.

En los niños anamitas de la experiencia de Chaussinand, que habían sido calmetizados, que no reaccionaban a la tuberculina; se observó que esos niños habían adquirido una gran inmunidad frente a la tuberculosis, pues no hacían formas graves de la enfermedad pese a que dormían en la misma cama con enfermos bacilíferos; no sucedió lo mismo en los hermanos vacunados, que adquirirían la alergia de infección con hipersensibilidad y enfermaban gravemente de tuberculosis.

En el momento actual podemos decir que la reacción tuberculínica encierra una importancia fundamental en nuestros conocimientos de la alergia tuberculosa, que en sentido epidemiológico representa el testigo de la infección tuberculosa, pero en la clínica y en la profilaxis constituye un elemento de extraordinario valor para el médico.

Todavía hay defensores de la tuberculina como método diagnóstico, que dicen que la misma es de utilidad para conocer el tipo de lesión y actividad de la misma. En sentido clínico solamente podemos decir que ella refleja si hubo o no infección tuberculosa, pero para hacer el diagnóstico de lesión y actividad tuberculosa, deben ser empleados los otros recursos diagnósticos, que son más exactos y completan el examen clínico (rayos X, eritrosedimentación, etc.).

El uso de la reacción tuberculínica tiene un valor crucial en las investigaciones epidemiológicas, que nos permiten decir con gran aproximación el estado alérgico de los distintos sectores de la población. En las investigaciones colectivas constituye junto con la pesquisa radiográfica, una de las armas más seguras para poder conocer el índice de infección tuberculosa de una población y permite encontrar entre los alérgicos, aquellos tuberculosos supuestos sanos, que constituyen los focos del contagio ignorado y como tal, más peligroso. Por otro lado una pesquisa de los focos sería incompleta, si no pusiera en mejores condiciones de defensa a los analérgicos que el índice tuberculínico denuncia. Estas medidas de defensa deben ser: tratar los focos contagiantes y vacunar a los no infectados.

Recién se puede, gracias al método de la investigación alérgica, despertar una inquietud en el médico no especializado, que le permita estudiar el problema del contagio tuberculoso y colaborar en la lucha contra el mismo.

Del conocimiento de la alergia tuberculosa se desprende lo difícil que es aceptar como recurso terapéutico específico, el empleo de la tuberculina en cualquiera de sus formas.

En Pediatría no se puede investigar el estado alérgico de un niño sin recurrir a la tuberculina. En los primeros años de la vida, por razones fáciles de comprender, una respuesta positiva indica una infección tuberculosa no muy lejana y con toda probabilidad cruzando ese período hiperérgico, cuyas consecuencias no siempre son fáciles de preveer. Muchos de los pediatras creían tener razón cuando consideraban a la alergia tuberculosa en el niño como algo no deseable y sus temores eran fáciles de comprender, porque era una alergia por gérmenes virulentos, que no siempre preparaba al niño para resistir las reinfecciones, cuando no los llevaba a los cuadros terminales de una meningitis o de una granulía.

Resulta de todo esto una conclusión cierta y es que una respuesta positiva en un niño es síntoma seguro de infección tuberculosa y que una respuesta negativa, no niega la infección porque pueden suceder algunas de las eventualidades anergizantes de que hablamos más arriba o que la alergia que tengamos que investigar sea de aquellas de las llamadas infra-tuberculínicas que hoy ya es posible poner de manifiesto por recursos de investigación más sensibles, haciendo así de menos actualidad el problema que plantearon en 1939 Paiseau-Valtis y Van Deinse sobre la "infidelidad de la alergia dérmica a la tuberculina en niños tuberculosos" y podemos decir nuevamente, muchos años después que lo expresaran von Pirquet, Shick, Calmette y otros, que: "*la fidelidad de la reacción tuberculínica es real*".