

**Modificaciones de la intensidad de las reacciones cutáneas a la tuberculina por las ergonas simpáticas.**

**GUILLERMO ANGUIANO L.\*  
GASPAR ANCIRA V.\***

**E**S UN HECHO que las reacciones son influenciadas por factores individuales y procesos fisiológicos que quedan fuera del dominio de la clínica. Entre ellos se encuentran algunas hormonas<sup>4</sup> y sustancias como la histamina,<sup>9</sup> que influyen sobre la magnitud de las respuestas cutáneas al alergeno tuberculoso.

El interés en el conocimiento de las sustancias o procesos antes mencionados, es doble: por una parte, adquirir una visión más clara de los fenómenos inflamatorios y por otra, buscar medios que eviten en lo posible la confusión a que inducen las falsas reacciones alérgicas en el diagnóstico de la infección tuberculosa.

Respecto al último interés expresado, muchos investigadores, en distintos países, han tratado de encontrar procedimientos que hagan más aparentes y específicas las reacciones a la tuberculina, ya que existen individuos cuya piel responde pobremente a ella a pesar de estar infectados con bacilo tuberculoso. Entre ellos, el primero fue Bouveyron<sup>3</sup> al introducir la epinefrina en las pruebas con tuberculina, por haber observado que esta sustancia provocaba respuestas cutáneas más intensas y con mayor frecuencia que la tuberculina sola.

El hallazgo de Bouveyron fue confirmado por algunos investigadores, pero no por otros. A estos últimos pertenecen Gröer y Col<sup>5</sup>, quienes encontraron que la adrenalina aplicada al mismo tiempo que la tuberculina producía el efecto contrario al que descubrió Buoveyron, es decir, una reducción de la amplitud de la respuesta cutánea en niños reactivos. Además, pudieron observar el mismo efecto cuando emplearon toxina difté-

\* Instituto de Estudios Médicos y Biológicos. U.N.A.M., Ciudad Universitaria. México, D. F.

rica, e infirieron que la acción de la adrenalina era independiente de su efecto vasoconstrictor.

Kloster<sup>8</sup> confirmó las observaciones de Bouveyron, al estudiar la reacción de von Pirquet con adrenalina. Este investigador, encontró que se descubría mayor número de sujetos sensibilizados, y que las falsas reacciones eran menos frecuentes que con la prueba de von Pirquet ordinaria; además, estudió la sensibilidad a la tuberculina por comparación de la prueba de Mantoux a la dosis de 0.1 mg. con la misma prueba mas adrenalina. Este investigador comunicó que la última reacción de mas resultados positivos que la primera y tantas como la de Mantoux con 1 mg. de tuberculina, y concluye que la reacción de von Pirquet-adrenalina es de más utilidad en las personas poco sensibles a la tuberculina.

En forma semejante han abordado el problema de la adrenalina y la tuberculina Bjornstad y Bonnevie<sup>2</sup>: observaron que esta neurohormona refuerza la acción de la tuberculina en la prueba cutánea de von Pirquet; este incremento se manifiesta en que raras veces encuentran reacciones negativas y dudosas en alérgicos débiles, comprobados por la prueba de Mantoux con 0.1 mg. de tuberculina inyectada simultáneamente o pocos días más tarde.

La prueba de von Pirquet-adrenalina también se ha explorado en ancianos. Se sabe que en ellos la intensidad de la alergia tuberculínica declina. Jhonson y Ustvedt<sup>7</sup> la aplicaron a individuos de 70 a 95 años de edad y la compararon con la de Mantoux (100 unidades de tuberculina); ellos encontraron que la prueba de von Pirquet demostraba 42 por ciento menos de reactores que la de Mantoux. Esta falla de la primera reacción la atribuyen a condiciones propias de la edad<sup>12</sup>.

Hertzberg<sup>6</sup> ha encontrado que mientras más bajo es el nivel de sensibilidad, mayores son los fracasos de la reacción de von Pirquet-adrenalina, aún en aquellos individuos expuestos a la infección tuberculosa virulenta. Por otra parte Zunino y col.<sup>14</sup> al comparar las respuestas cutáneas a la tuberculina en solución fisiológica y con adrenalina al  $1 \times 10^{-3}$ , concluyen que la adrenalina, como substancia retardadora de la absorción de la tuberculina, es incapaz de aumentar el umbral de sensibilidad al alérgeno tuberculoso, infiriendo que debido a la acción rápida y fugaz de la adrenalina, ésta sería impotente para impedir la salida de la tuberculina en el sitio de la inyección el tiempo necesario para incrementar la sensibilidad.

No obstante lo contradictorio de los resultados en las diversas in-

vestigaciones, la prueba de von Pirquet-adrenalina se usó en escala limitada en Italia<sup>13</sup> y se usa ampliamente en Noruega.

La discrepancia de opiniones sobre el empleo de la adrenalina en la reacción tuberculínica, nos indujo a estudiar su acción al igual que la de la noradrenalina y algunos productos de oxidación de estas catecolaminas.

### MÉTODOS

Las catecolaminas son sustancias autooxidables. Sin embargo al revisar los métodos empleados por los distintos autores, no se ha encontrado nada que trate de impedir la oxidación rápida de estas sustancias. Por lo tanto, los resultados obtenidos en estas condiciones, mas que a la adrenalina misma, pudieran deberse a sus productos de oxidación. Por ello se ha introducido, en los experimentos presentes, un amortiguador de boratos 0.2 M., a pH 7.2, para retardar la aparición de los productos de oxidación.

Las pruebas en el hombre se llevaron a cabo en un grupo de 195 personas de ambos sexos, de 25 a 30 años de edad, reactivos a la tuberculina por la infección natural. La prueba se realizó por duplicado en la cara anteroexterna del antebrazo izquierdo; en el tercio superior se aplicó la tuberculina con adrenalina y en el tercio medio, aproximadamente a 5 cms. de distancia, la prueba de tuberculina sola, como testigo. Las lecturas se efectuaron a los 10 y 20 minutos, y a las 72 horas. En 121 individuos se usó adrenalina y en 74 noradrenalina.

Las pruebas en animales de laboratorio, se hicieron en conejos albinos sensibilizados con B.C.G. Se les inyectó 1 ml. de vacuna (0.25 mg. de gérmenes) por vía peritoneal y al mes, 0.1 ml. por vía subcutánea. Los animales fueron probados a los 60 días de la última inoculación, sobre la piel del dorso y del vientre con diluciones de tuberculina antigua al  $1 \times 10^{-3}$  y 5 unidades de P.P.D. en presencia de testigos pertinentes. Las lecturas fueron hechas como en el caso de las pruebas en los humanos.

Con el objeto de explorar el grado de permeabilidad capilar y de la sustancia fundamental (ground substance) se empleó la técnica convencional del azul tripán y hialuronidasa Organon (15 unidades T.R.U. /0.1 ml.).

## RESULTADOS

*Prueba de Mantoux con adrenalina y arterenol en humanos*

En general, las reacciones tuberculínicas a la dilución del  $1 \times 10^5$  fueron de poca intensidad, tanto en la prueba testigo como en la prueba con adrenalina. Las reacciones de mayor intensidad presentaron infiltraciones de 17 mm. de diámetro, en proporción muy escasa (0.8 por ciento), comparadas con las reacciones de diámetros inferiores.

A los 10 y 20 minutos de aplicar la prueba, con excepción del efecto característico de la adrenalina, no se observó manifestación extraña alguna. En cambio, a las 72 horas, la prueba con adrenalina fue usualmente más pequeña que la testigo. En efecto, como muestra la gráfica 1,

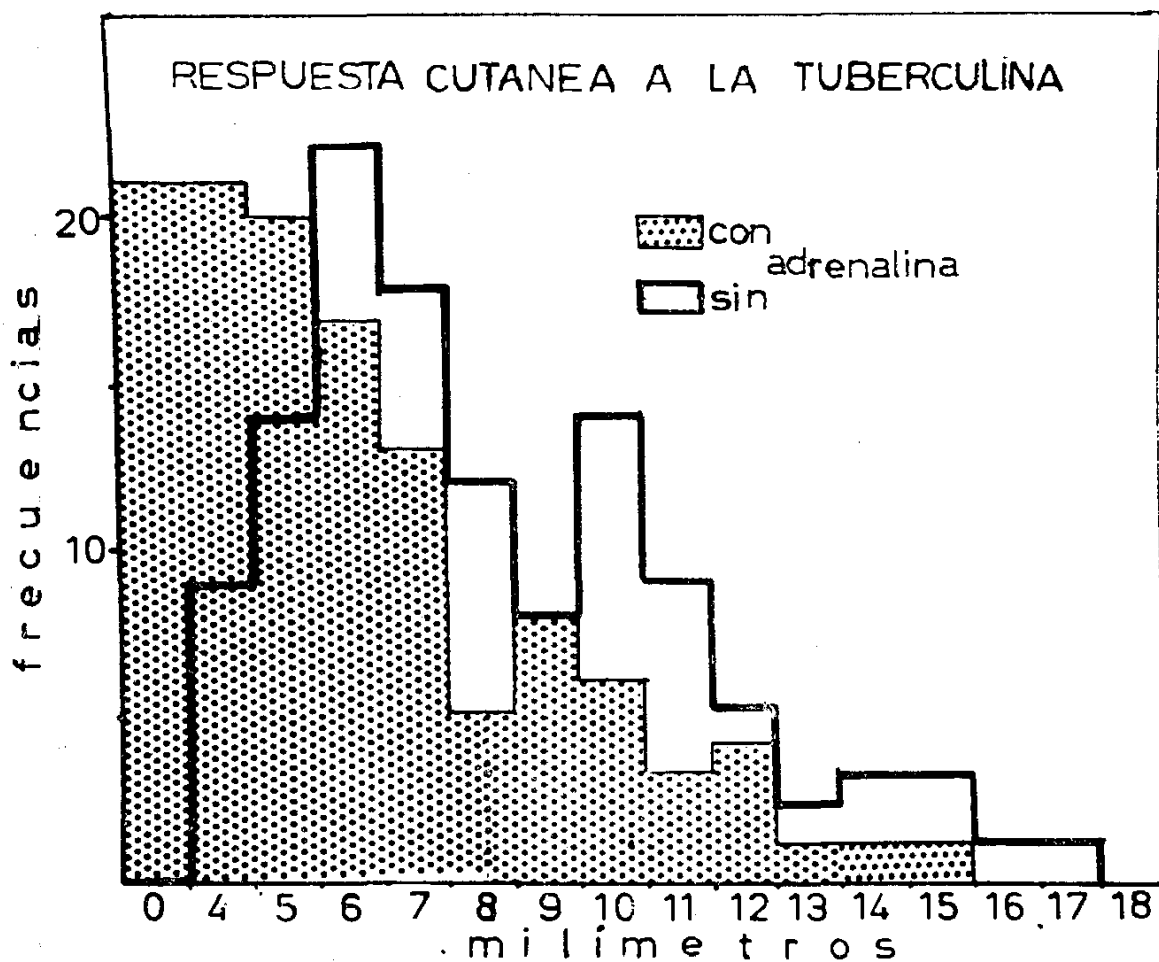


Fig. 1.

las reacciones más frecuentes en la prueba testigo se agrupan entre 6 y 7 mm. de diámetro, no obstante existe una elevación entre 10 y 11 mm. y luego un descenso en dirección de los diámetros mayores. En la prue-

ba con adrenalina se observa claramente el viraje hacia las reacciones con diámetros pequeños (4 a 5 mm), volviéndose algunas de ellas negativas. Como en la prueba testigo, vuelve a presentarse un discreto aumento en las reacciones con diámetros de 9 a 10 mm. para descender hasta el diámetro de 15 mm.

La adrenalina inhibe la respuesta cutánea a la tuberculina en la gran mayoría de las reacciones y en algunas ocasiones la hace desaparecer. No obstante, se observaron reacciones iguales a la prueba testigo y aún reacciones de mayor intensidad que ella. Comparando la reacción inflamatoria de ambas pruebas se puede observar lo siguiente: 69 personas mostraron reacciones disminuídas en la prueba con adrenalina (58 por ciento); 21 no mostraron reacción alguna (17.6 por ciento); 21 mostraron reacciones de igual magnitud (17.6 por ciento) y finalmente 8 sujetos reaccionaron más intensamente que con la prueba testigo (6.7 por ciento).

Puede decirse que los resultados obtenidos con la noradrenalina, son en esencia, semejantes a los de la adrenalina, sólo que ésta última muestra una acción más poderosa sobre la reacción tuberculínica. En las reacciones con noradrenalina se obtuvieron 35 personas con reacciones de diámetro menor que la testigo (47 por ciento), 11 sujetos con la reacción totalmente inhibida (15 por ciento); 12 personas con reacciones de mayor intensidad (16 por ciento) y 16 individuos que no presentaron modificación ostensible (21 por ciento). Véase la gráfica 2.

Las medias aritméticas de las pruebas sin adrenalina y con ella fueron de  $8.3 \pm 3.1$  mm. y de  $5.4 \pm 2.4$  mm. respectivamente. En el caso de la noradrenalina, resultaron las cifras siguientes:  $8. \pm 3.4$  y  $7.1 \pm 3.9$  mm. para las pruebas sin y con la ergona.

Según la prueba de "t", la significación estadística de la diferencia entre las series probadas fue de 3.58 para la adrenalina y de 3.33 para la noradrenalina, lo cual indica que la reducción de las respuestas cutáneas a la tuberculina por las ergonas simpáticas es, en estas condiciones experimentales, un fenómeno genuino.

También puede concluirse que las reacciones más frecuentemente inhibidas fueron aquellas de los individuos que presentaron menor sensibilidad.

Pruebas complementarias con azul tripán y hialuronidasa, mostraron que la adrenalina ejerce un efecto inhibitorio sobre la difusión del colorante. Los productos de oxidación fueron poco eficaces para inhibir la acción de la hialuronidasa.

### DISCUSIÓN

Se escogió la dilución de  $1 \times 10^{-5}$  de tuberculina con el fin de no provocar reacciones fuertes, ya que todas las personas incluidas en este trabajo, reaccionaban intensamente a la dilución de  $1 \times 10^{-3}$  de tuberculina antigua.

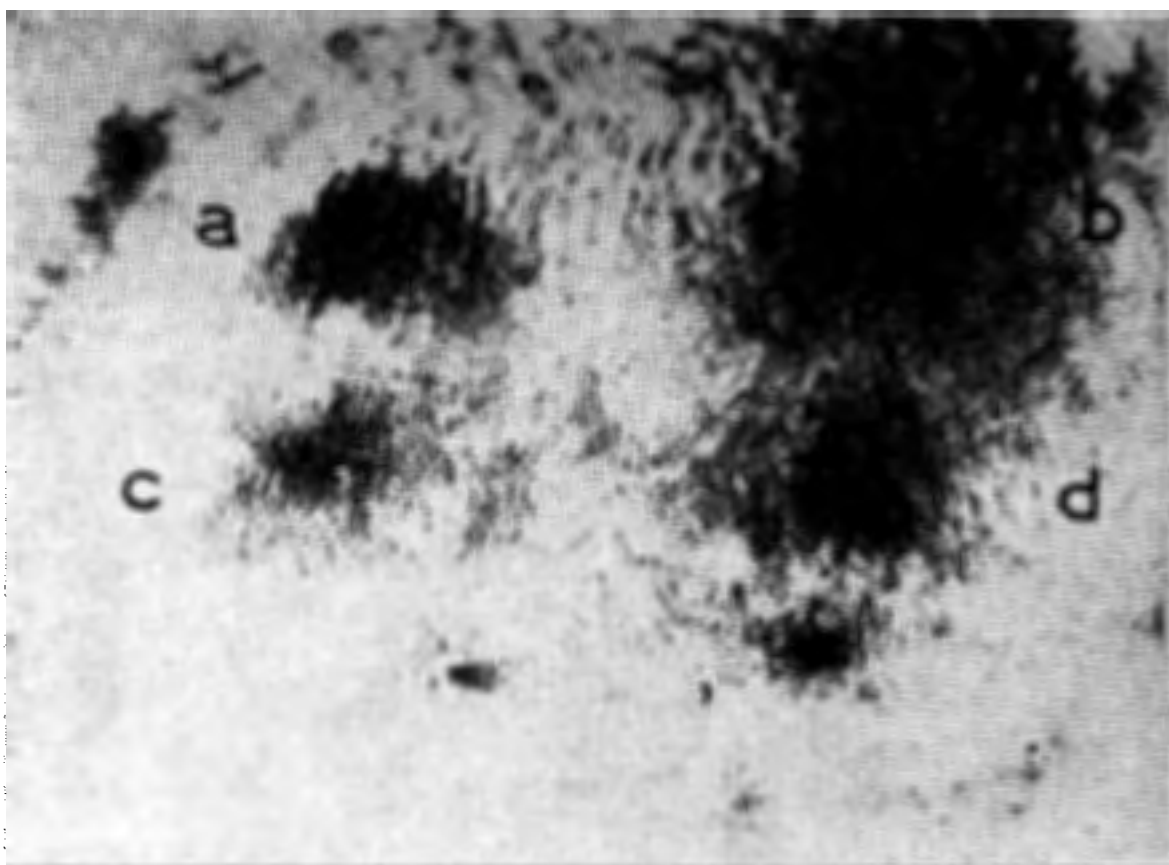


Fig. 1 Conejo sensibilizado con B.C.G. 60 días antes del experimento; fotografía tomada 24 horas después de inyectar las sustancias en estudio. Las 4 reacciones fueron realizadas con azul tripan.

- a) Tuberculina sola (testigo).
- b) Tuberculina más hialuronidasa. Obsérvese la gran difusión de colorantes en la piel.
- c) Tuberculina, hialuronidasa y adrenalina. Hay menor difusión del colorante que en (b).
- d) Tuberculina y adrenalina. Nótese la concentración más marcada del colorante.

Los efectos inhibitorios causados por la adrenalina y el arterenol, no se presentan en la totalidad de los individuos, pues en algunos la reacción aumentó. Las modificaciones de la reacción no pueden atribuirse a la mayor o menor oxidación de la adrenalina en las soluciones de prueba, puesto que se tuvo el cuidado de prepararlas en amortiguador de boratos, el cual las estabiliza según Trautner y Messer<sup>11</sup>, evitando en gran parte la oxidación de las catecolaminas. El hecho de que la adrenalina sea la que tiene la acción más intensa y no sus productos de oxidación, habla en favor de que es la molécula de la adrenalina la que ejerce el efecto inhibitorio.

De los múltiples factores que se han descrito como participantes en los fenómenos inflamatorios alérgicos, solo dos se probaron, o sea, la permeabilidad capilar y la difusión de las sustancias coloidales. Ambos se ven inhibidos por la adrenalina o sustancias afines con mayor o menor intensidad. Por las pruebas hechas en el conejo con azul tripán y hialuronidasa, se llega a pensar que la difusión de la tuberculina está impedida como puede verse en la fig. 1.

Otro factor que posiblemente esté modificado es la liberación de histamina lábil, pues se sabe por los estudios de Schild<sup>10</sup>, que la adrenalina impide la liberación de histamina en el pulmón aislado del cobayo durante el choque anafiláctico.

El hecho de que en algunos casos, los menos numerosos, exista potenciación de las respuestas tuberculínicas, parece indicar que existen factores que se activan por medio de la adrenalina. De estos factores, con los datos obtenidos, no se puede hablar, así como de los cambios en la receptividad celular, la cual según Bezançon y col.<sup>1</sup>, puede modificarse por causas diversas de naturaleza hormonal, psíquica, etc.

#### REFERENCIAS

1. Bezançon, F.; Braun, R., y Frey, R.: *La significación des cutiréactions a la tuberculine et des virages tardifs*. Bull. Acad. de Méd. París. 68: 481-482, 1937.
2. Bjornstad y Bonnevie. Citados por Ustvedt (12).
3. Bouveyron, A.: *Augmentation considérable des réactions a la tuberculine par addition d'adrénaline et action antagoniste de la quinine et d'autres substances*. Compt. Rend. Soc. de Biol., 2: 834-837, 1921.
4. Cherman, W. B.: *The allergic reaction*. Med. Clin. North Amer. 39.3: 751-764, 1955.
5. Gröer, F. V.; Progulski, S. T. y Heschels, J.: *Entzündungsstudien. I. Über die Beeinflussung entzündlicher Dermoreaktionen durch simultan und lokal applizierte pharmakodynamische Wirkungen*. Ztschr. Ges. Exp. Med., 65: 336-351, 1929.

6. Hetzberg, G.: *The achievements of B.C.G. vaccination*. John Grundt Tanum, Oslo. 1948.
7. Johnson y Usvedt. Citados por (12).
8. Kloster. Citado por (12).
9. Rose, B.: *Role of histamine in anaphylaxis and allergy*. Am. J. Med., 3: 545, 1957.
10. Schild, H.: *Histamine release and anaphylactic shock in isolated lung of guinea pigs*. Quart. J. Exp. Physiol., 26: 166-179, 1937.
11. Trautner, E. M., y Messer, M.: *Inhibition of adrenaline oxidation by borate*. Nature, 169: 31-32, 1952.
12. Usvedt, H. J. *The technic of tuberculin testing (Special Report B<sub>1</sub>)*. Conference on European B.C.G. vaccination programs conducted with the assistance of the joint enterprise. Copenhagen, Sept. 8-12, 1949.
13. Usvedt, H. J.: *Brief report on european B.C.G. vaccination programs (Country Report, A, 7a Italy)*. Copenhagen, Sept. 8-12, 1949.
14. Zunino, R.; Bado, A. P., y Perazzo, D. L.: *Estudio comparativo entre la intradermorreacción en solución fisiológica y solución de adrenalina al 1/1000*. Rev. Argentina de Tuberculosis y Enferm. Pulmonares, 21: 75-78, 1957.