

Definición y concepto del enfisema pulmonar obstructivo

Por el DR. FRANCISCO PÉREZ CARBALLAS (18)

La tuberculosis sigue constituyendo uno de los problemas más graves que confrontan, específicamente los países subdesarrollados y especialmente adquiere características trágicas en las grandes poblaciones desposeídas y sometidas al vasallaje y la explotación neocolonialista del imperialismo en el mundo actual.

Se ha señalado múltiples veces que la tuberculosis es la enfermedad social por excelencia y que en líneas generales, la misma se desarrolla con mayor facilidad en las zonas densamente pobladas, en los barrios pobres, en que el hacinamiento humano, el hambre y la miseria facilitan su extensión y progreso. Pero si bien es indudable que una buena alimentación, un alojamiento adecuado y una educación básica reducen la frecuencia de todas las enfermedades transmisibles, no debe dejarse de lado la atención médica en espera de que sólo las transformaciones sociales y económicas resuelvan el problema.

Cuando enfrentamos un nuevo caso de tuberculosis debe siempre tenerse presente que en algún momento determinado pudo haberse evitado esta

enfermedad. Quizás la culpa radique en un médico o institución médica que no realizó en los momentos oportunos la vacunación del caso, lo que le hubiera permitido cierto grado de defensa al paciente', o tal vez el haber notificado, aislado y curado al portador transmisor se hubiera evitado este nuevo enfermo. Pudo haber sido la culpa del paciente contagioso por falta de educación médica popular. Pero en líneas generales puede asegurarse que si se tuvieran presentes los conceptos fundamentales de la lucha contra la tuberculosis en el momento actual del progreso científico del mundo, pudiera esperarse el control y disminución de esta grave enfermedad en un muy corto espacio del tiempo.

Uno de los pilares en que descansa la lucha contra la tuberculosis lo es la vacunación preventiva con el BCG.

Desde que Roberto Koch' descubriera el bacilo tuberculoso, mucho antes de que Von Pirquet² en 1906 estableciera el término de alergia, se ha luchado intensamente por lograr un medio que permita al individuo sano adquirir un determinado grado de inmunidad contra esta enfermedad. Los trabajos experimentales de Koch habían establecido la existencia de una reacción de hipersensibilidad bacteriana (sensibilidad tubereulínica) a la inoculación del bacilo en animales que ya habían sufrido una infección previa (fenómeno de Koch), pero conjuntamente establecía lo que sería una característica especial de esta

18 Profesor de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de la Habana. Director de Docencia y Perfeccionamiento del Graduado en Ciencias Médicas del Viceministerio de Docencia Médica del Ministerio de Salud Pública, Habana, Cuba.

enfermedad, o sea, la reacción tardía a nivel de la piel, provocada por la inyección intradérmica del correspondiente antígeno en los casos que habían vencido una primera infección.

Estudios posteriores de numerosos investigadores vinieron a demostrar que la tuberculosis disponía de una serie de caracteres propios que la diferenciaban de la gran mayoría de las enfermedades con respuestas alérgicas inflamatorias, estableciendo teorías sobre los diversos mecanismos de defensa, que variaban de acuerdo a los cambios fisiológicos y patológicos que provocan, de una parte, los cuadros alérgicos inmediatos, como el asma, la coriza y la enfermedad del suero y, por otra parte, aquellos como la tuberculosis con manifestaciones o respuestas tardías. En general, el tipo de sensibilidad tardía se caracteriza por la agresión directa y la necrosis de las células sensibilizadas en contacto con el antígeno correspondiente. Así vemos, pues, que cultivos de tejidos de animales tuberculizados van rápidamente a la necrosis y lisis celular al añadir tuberculina al medio de cultivo.

Una de las mayores dificultades al estudio de la reacción inmunitaria de esta enfermedad lo constituye la imposibilidad de demostrar la presencia de anticuerpos circulantes y, por esta misma circunstancia, la ausencia del fenómeno tan común en toda enfermedad alérgica de producir transferencia pasiva en los estudios experimentales. Asimismo, no se logra establecer inmunidad alguna con las repetidas inyecciones de tuberculina, ya que la reacción inmediata que ésta provocaba desaparecía en poco tiempo y la reacción tardía nunca se lograba. De aquí dedujo Baldwin³ que la reacción de tipo tardía era una manifestación de la existencia de un agente infeccioso vivo en el animal de experi-

mentación. Más tarde, Chase⁴ modificó el criterio establecido sobre que la transferencia pasiva no podía efectuarse en sensibilidad tuberculínica, para lo cual utilizó, en lugar de suero, células linfoides de animales tuberculizados, sensibilizando así al animal de prueba y logrando provocar la reacción tardía a la tuberculosis y demostrando con ello que en la tuberculosis los anticuerpos se encuentran fijos en la célula y no libres en la circulación.

De todos estos estudios se extrae la conclusión de que la reacción tuberculínica positiva es demostrativa de la presencia de bacterias vivas en el organismo, aunque en sí no permite establecer el grado o no de inmunidad en el sujeto.

Desde un punto de vista inmunológico existen voluminosos estudios (Anderson ■V') sobre las propiedades químicas del bacilo tuberculoso. En líneas generales, se acepta que el bacilo de Koch dispone básicamente de tres sustancias de variable poder antigénico: lípidos, proteínas y carbohidratos o polisacáridos, a más de algunas otras sustancias orgánicas no antigénicas o ligeramente antigénicas.

Los lípidos constituyen prácticamente una tercera parte del bacilo (20 a 40%), encontrándose en forma de fosfátidos, grasas solubles en acetona y una sustancia cerosa. Los estudios de Sabin¹ y otros han demostrado que la fracción fosfátida es de especial significación por su capacidad de estimular y madurar a punto de partida de los monocitos la formación de células epiteloideas, las que reuniéndose entre sí constituyen los tubérculos característicos de esta afección. Por sí sola, es tan sólo un hapteno incapaz de sensibilizar al organismo, pero en unión de fracciones proteicas y cerosas se convierte en un verdadero antígeno productor de anticuerpos *in vivo*.

Otro elemento lipóideo del bacilo que, por lo familiar que resulta a todos los investigadores, es quizás el mejor conocido, ya que la propiedad del germen, o sea, su carácter ácidorresistente reside precisamente en la cubierta que lo envuelve, lo constituye la sustancia cerosa. Los experimentos de Sabin y colaboradores⁵ demostraron que la sustancia cerosa era capaz de afectar la capa superficial de las células epiteloideas, provocando su fusión y la formación de células gigantes multinucleadas. Esta sustancia cerosa, al igual que los fosfátidos, no parece tener capacidad antigénica por sí misma, pero es capaz igualmente de fortalecer la antigenicidad *in vivo* de los demás componentes del bacilo tuberculoso.

Además de los lípidos libres, el bacilo contiene una cantidad apreciable de lípidos en combinación, de donde se establece que en la célula bacilar las proteínas, polisacáridos, fosfátidos, etc., pueden encontrarse al estado simple, pero íntimamente unidos a otros por medio de lípidos en combinación. Takabashi⁹ estima que los lípidos en combinación desempeñan el papel primordial en el desarrollo de la alergia tuberculosa y que es condición necesaria la unión de proteínas, polisacáridos, etc., con estos lípidos para el desarrollo de la inmunidad o resistencia a la tuberculosis.

La fracción polisacárida, tanto al estado libre como en combinación con fosfáticos, ácidos grasos, sustancia cerosa y proteínas, constituye una parte importante en la composición total del bacilo. Los trabajos experimentales de Sabin, Jozner y Smithburn¹⁰ han demostrado que la aplicación de extractos de carbohidratos bacilares provoca invariablemente una reacción celular en el organismo vivo, acumulándose en el sitio de la inyección numerosos polimorfos

uclares a expensas de una disminución del número circulante en la sangre, la estimulación afecta a la médula ósea, apareciéndose a las pocas horas células jóvenes en la circulación periférica. Transcurridas 24 horas, los leucocitos extravasados degeneraban y eran fagocitados y digeridos por los macrófagos. Presumiblemente este efecto sobre los leucocitos es responsable de la respuesta inmediata que se produce en los tejidos cuando en éstos se deposita el bacilo tuberculoso.

De los estudios de Menzel¹¹ y Takabashi se desprende que la fracción polisacárida dispone de altas propiedades inmunológicas. Por el contrario, no brinda reacciones de sensibilidad a la tuberculina. La adición a la fracción de carbohidratos de fracciones proteicas, fosfátidas y cerosas es capaz de establecer un alto grado de resistencia a las inoculaciones de prueba, señalándose que sólo muestra una reacción de sensibilidad cuando se utiliza combinada a fracciones proteicas, al extremo de considerarse que en los casos en que el uso de las fracciones polisacáridas provoca algún grado de respuesta local de sensibilización se interpreta que esto sea debido a mínimas cantidades de proteínas que no se extrajeron adecuadamente de la misma.

La fracción proteica constituye una parte importante del cuerpo del bacilo tuberculoso y puede obtenerse fácilmente en los medios de cultivo después que el bacilo se ha desarrollado. Es la portadora de la actividad tuberculínica. Como se señalara anteriormente, la tuberculosis ejerce una acción citotóxica sobre la célula (esplénica) que procede de animales tuberculosos. Esta citólisis inmunológica se ha demostrado que es provocada específicamente por la fracción proteica, siendo incapaces los demás constituyentes del bacilo de provocarla.

En líneas generales, se acepta que la fracción proteica es responsable de la alergia tuberculínica, pero que no confiere resistencia apreciable alguna en el organismo vivo. De ello es posible deducir que la sensibilidad a la prueba tuberculínica tiene poco que ver con la inmunidad de que disponga el sujeto.

Desde las postrimerías del siglo pasado, numerosas preparaciones, algunas consistentes en bacilos tuberculosos vivos, otras de organismos muertos o bien de las diversas fracciones antes mencionadas, se han utilizado con el fin de obtener un incremento en la resistencia del organismo frente a la enfermedad tuberculosa. Hasta el presente, a pesar de sus detractores y de los múltiples puntos de vista opuestos al uso y utilidad de este sistema de prevención en la tuberculosis, la vacuna BCG ha sido la que se ha mantenido más en uso, existiendo una muy amplia experiencia mundial y un suficiente tiempo de evaluación de sus resultados.

La vacuna BCG que hoy día se elabora por distintos laboratorios es proveniente de la cepa originaria del bacilo Calmette-Guérain, del Instituto Pasteur, de París. Por tratarse de una vacuna viva no puede someterse a métodos de estandarización y, ante la necesidad de utilizarla fresca, con no más de 21 días de elaborada, es necesario realizar pases de cultivo cada dos semanas, por lo que se calcula que se han producido hasta el momento actual más de 10,000 generaciones de gérmenes. Actualmente se considera que no existen dos cultivos iguales y que numerosas mutaciones y cambios se han producido en cada cultivo en particular. A fin de obviar la dificultad antes señalada, se han mantenido diversas variantes, tales como la

obtención de vacunas secas en frío liofilizadas para sustituir la conocida vacuna líquida BCG.

Cuidadosa observación se le dedica en el momento actual a estas formas de vacunas secas y liofilizadas, pues aunque su procesamiento provoca una alta mortalidad bacteriana (80%) se considera que el contenido de gérmenes vivos (10 a 20%) en el momento de la dilución para su uso es capaz de brindar un alto grado de sensibilidad a la tuberculina y permite la más adecuada valorización de su actividad en el tiempo, así como un almacenamiento por períodos prolongados de un año y más.

Desde 1950 a la fecha, múltiples han sido las discrepancias existentes en el mundo científico en cuanto a si debe o no proseguirse la vacunación con BCG.

Generalmente opuestos a esta tesis son los que desenvuelven sus actividades científicas en países que han logrado un alto desarrollo económico, en los que lógicamente las mejores condiciones de vida dentro de determinadas capas de la población, permiten esperar una marcada disminución de la incidencia de la enfermedad tuberculosa.

En parte, esta oposición surge del criterio de algunos autores, Horwitz² y Myers³ de la interferencia que la misma representa al evaluar la prueba de tuberculina para detectar nuevos casos de infección y por otra parte de las complicaciones que pudiera la vacuna provocar. Una revisión crítica de la literatura disponible hasta 1957 por Horwitz y col.⁴ señalaba la existencia de un total de 9 casos de tuberculosis generalizada por BCG, de los cuales 4 fueron fatales. Además, un aproximado de 38 casos de lupus vulgar en los alrededores del sitio de la vacuna o territorio ganglionar dependiente y un número no determinado de manifestaciones de

adenitis y trastornos dermatológicos alrededor del sitio de la inyección.

Estos mismos autores reconocen que en los cuatro casos de muerte en que se realizó examen bacteriológico de las lesiones se obtuvieron bacilos ácidosresistentes de virulencia atenuada en todo similares a los del BCG, pero pudiera argumentarse que es prácticamente imposible desde todo punto de vista bacteriológico diferenciar un bacilo atenuado humano o bovino de uno aislado de una cepa de BCG.

Frente a esta situación, el mejor argumento a nuestro modo de ver y de los propios autores de este trabajo es el hecho de que hasta ese momento se habían verificado más de 100 millones de inmunizaciones con BCG y el reducido número de casos expuestos anteriormente ante esta cifra carece en lo absoluto de valor.

Otros criterios, sin embargo, basados en estudios cuidadosos y formales aconsejan su mantenimiento por el momento. En Estados Unidos y Canadá, todos los investigadores, con las escasas excepciones de Palmer y Shaw,¹⁵ señalan que las muertes por tuberculosis son mucho mayores en los casos no vacunados que en los vacunados, mientras que las causas de muerte por enfermedades no tuberculosas son paralelamente similares en ambos grupos. Insisten, asimismo, en la reducción marcada que se nota de las formas agudas de tuberculosis en los casos vacunados si se compara al elevado número que afecta a los controles. Stein y Aronson^{16,17} en 1957 señalaron que la prima infección y reinfección, así como las diseminaciones miliares fueron significativamente más altas entre los casos no vacunados que entre los vacunados. Si bien

es cierto que múltiples factores juegan un rol importante en el control de la tuberculosis, los estudios bien elaborados en Norteamérica indican que tanto la morbilidad como la mortalidad por tuberculosis son mucho menores entre los casos vacunados que en los controles. Por tanto, se recomienda el uso del BCG en todos los casos tuberculino-negativos que pueden sufrir una exposición frente a la enfermedad, especialmente en infantes y niños, estudiantes de medicina, médicos, enfermeras, personal de hospitales, prisiones e instituciones que alberguen numerosas personas.

Dahlström¹⁸ señala que la tuberculosis en Suecia ha sufrido un descenso sustancial desde que el BCG comenzó a utilizarse en forma extensa. La mortalidad por esta enfermedad que era en 1934 de 1.02 por mil habitantes, en 1955 había descendido a 0.10 por mil. Este descenso en la mortalidad se venía produciendo bastante antes del advenimiento de la quimioterapia y antibióticos en tuberculosis, aunque indudablemente el uso de los mismos la hizo más conspicua posteriormente. En 1927 es que comenzó a practicarse en forma sistemática la vacunación con BCG en este país. La tuberculosis infantil era muy común y las manifestaciones y diseminaciones miliares eran altamente prevalecientes. Actualmente, ambas enfermedades son extremadamente raras y la tuberculosis infantil virtualmente ha desaparecido.

Uno de los trabajos que más impresiona sobre este particular lo es el de Crawford F. Sams,¹⁹ designado Responsable de Salud en el Comando Superior de las Fuerzas Aliadas durante la ocupación del Japón (1945-1951).

En los momentos que tomó la dirección de este organismo, 30 de las principales ciudades del Japón estaban literalmente destruidas por los bombardeos y las bombas atómicas de Hiroshima y

Nagasaki, 2*4 millones de casas desaparecieron, 8y2 millones de habitantes sin hogar, a lo que se añadía 6% millones de repatriados en iguales condiciones. El status nutricional de la población en muy bajo nivel desde 3 ó 4 años antes, el consumo calórico no sobrepasaba las 1,500 calorías por habitante. Los enfermos de los sanatorios (25,000 camas) se habían incorporado a las distintas comunidades por carencia de medicamentos y alimentos. En resumen, las condiciones existentes eran ideales para desencadenar una grave epidemia de tuberculosis.

En estas condiciones, se procedió, entre otras medidas, a vacunar en masa a la población, lográndose en un término de aproximadamente 10 años resultados sorprendentes. El índice de mortalidad por tuberculosis de la población japonesa inmunizada y no inmunizada descendió de 282.2 por 100,000 habitantes por año en 1945 a 62.3 en 1954, pasando la enfermedad de primera causa de muerte a cuarta causa. De la mayor importancia constituye el análisis de la mortalidad por grupos de edades:

1943		1954	
De 20 a 24 años "	15	617.4	98
" 19 "		403.8	27.2
" 10 " 14 "		69.6	15.2
" 0 " 15 "		66	25.1

Frente a las condiciones adversas que confrontaba el Japón en los inicios de la ocupación en 1945, era de esperarse que la morbilidad y la mortalidad sufrieran una elevación devastadora en los 4 ó 5 años siguientes, tal como ocurrió en general en Europa. Sams concluye señalando que esta diferente evolución, estima que en gran parte se debió a la introducción del BCG en vacunación a grandes masas de población.

En Cuba, la vacuna que se utiliza es proveniente de una cepa Brasileira tipo Moro, o sea, vacuna muy atenuada y que por tanto no da forma alguna de complicación. Su duración máxima es de 15 días y se mantiene refrigerada, enviándose en termos a los lugares más apartados del país. Se están dando los pasos necesarios para garantizar que el próximo año de 1966 toda la vacuna que se utilice sea liofilizada evitando con ello los inconvenientes propios de la vacuna fresca.

En el momento actual se vacunan todos los recién nacidos y los niños en edad escolar al entrar al primero y sexto grado, y con reacción tuberculino- negativa, considerándose dentro de tales reacciones hasta los 9 mm.

En el período comprendido entre abril 64-65, se encontraron 170,573 negativos de los que se vacunaron 150,704, o sea, el 88.3%. A pesar del esfuerzo extraordinario que ha representado el alcanzar distribuir y controlar la vacuna BCG en escala nacional, no debe perderse de vista de que aún en nuestro medio se producen muertes infantiles por tuberculosis caracterizadas por cuadros miliares o generalizados. En el momento actual, toda muerte infantil por tuberculosis se analiza y discute por personal responsable del Minsap.

Ello permite señalar que de los 10 casos que fallecieron el pasado año en toda la isla con este diagnóstico, el 90% pudo comprobarse que no había sido vacunado y sólo un caso fue vacunado, pero proveniente de un medio altamente contagioso al que no se aisló ni aplicó la quimioprofilaxis establecida, lo que fueron razones más que suficientes para justificar el deceso. De los estudios realizados en el alumnado chequea

do para vacunación se ha podido comprobar una incidencia de hiperrérgicos que en la Habana en 79,000 pruebas realizadas alcanzan al 2.7%.

Tanto las circunstancias anteriores demostrativas de la presencia aún en nuestro medio de formas graves y mortales de tuberculosis infantil, así como este porcentaje de casos hiperrérgicos abunda aún más en la necesidad de incrementar nuestros esfuerzos en el terreno de la prevención de esta enfermedad por demás evitable.

Si bien es indudable que la mortalidad por tuberculosis ha descendido marcadamente en todo por el desarrollo de una más adecuada forma de lucha antituberculosa, que incluye factores tales como: chequeo radiológico, uso de antibióticos y quimioterapia, aislamiento en hospitales, control de contactos, etc., no es menos cierto que la morbilidad de esta enfermedad no se ha visto tan afectada como era de esperarse y actualmente aún sigue imponiéndose la necesidad de proteger en la medida posible a la población humana con el uso de todo instrumento de prevención que se

disponga y entre ellos aparentemente ocupa un lugar prominente la vacuna Calinette-Guerain.

RESUMEN

1. Se analizan someramente las propiedades alérgicas de la enfermedad tuberculosa.

2. Se revisan las propiedades patógenas que se le relacionan a los distintos componentes químicos del bacilo tuberculoso.

3. Se realiza una revisión de los resultados internacionales y actuales vertidos en la literatura médica sobre la vacuna B.C.G.

CONCLUSIONES

Se establece la inocuidad de la vacuna B.C.G. con referencia especialmente al liso de la misma en nuestro medio, recomendándose como uno de los medios más eficaces para el control de esta enfermedad, la más amplia difusión del método, de acuerdo a los programas establecidos por el Departamento Nacional de Tisiología del Ministerio de Salud Pública de la República Socialista de Cuba.

BIBLIOGRAFIA

1. - Koch, R.: Die Aetologie der Tuberculose, Berlin, Klin - Wchnschr 19: 221, 1882.
2. —yon Pirquet. C.: Alergy, München, Med. Wchnschr 53: 1457, 1906.
3. —Baldwin, E. R.: Studies in Immunity to Tuberculosis. I. Hypersusceptibility or Anaphylaxis, J. Med. Research 22, 189, 1940.
4. —Chase, M. U.: The Cellular Transfer of Cutaneous Hypersensitivity to Tuberculin, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 59: 134, 1945.
—Anderson, R. J.: The Chemistry of the Lipids of Tubercle Bacilli. Harvey Lect. XXXV, 271, 1939-40.
Anderson, R. Structural Peculiarities of Acid-fast Bacterial Lipids. Chem. Rev. XXIX, 225, 1941.
7. —Sabin. R. F.: Cellular Reactions to Fractions from Tubercle Bacilli. Am. Rev. Tuberc. XCIV, 415, 1941.
8. —Sabin, R. F., Doan, C. A. and Forkner, C. E.: Studies on Tuberculosis. I. Exper. Med. LII, Sup. No. 3, 1930.
9. —Takahashi, Y.: Mecanismo del Desarrollo de la Tuberculina y su Relación con la Inmunidad Adquirida con Referencia a los Elementos Constitutivos del Bacilo Tuberculoso, citado en Actualidad Tisiológica, Publicaciones del Ministerio de Salud Pública de Cuba, 204, 1963.
- 10.—Sabin, R. F.; Jomer, A. L. and Smithburn, K. C.: Cellular Reactions to Polysaccharides from Tubercle Bacilli and from Pneumococci, I. Exper. Med. LXVIII, 563, 1938.

11. —Menzel, E. O. and Heiderberg, M.: Specific and non-specific Cell Polysaccharides of a Human Strain of Tubercle Baccilbis H-37, *J. Biol. Chem. CXVIII*, 79, 1937.
12. —Honcitz, O.: BCG Vaccination Complicated by Koch's Phenomenon and Lupus Vulgaris, *Act. Tubero. Scand. 30*, 259, 1955.
13. —Myers, J. A.: A Summary of the Views Opposing BCG. *Adv. Tuberc. Res. 8*, 272, 1957.
14. —Horwitz, O. and Myers, J.: The Safety Record of BCG Vaccination and Untoward Reactions Observed after Vaccination. *Adv. Tuberc. Res. 8*, 245, 1957.
15. —Palmer, C. E. and Shaw, L. W.: Present Status of BCG Studies. *Am. Rev. Tuberc. 68*, 462, 1953.
16. —Stein, S. C. and Aronson, J. D.: The Occurrence of Pulmonary Lesions in BCG Vaccinated and Unvaccinated Persons. *Amer. Rev. Tuberc. 68*, 695, 1953.
17. Aronson, J. D.: The Status of BCG Vaccination in the United States and Cañada. *Adv. Tuberc. Res. 8*, 131, 1957.
18. —Dahlström, G.: Clinical Considerations in Vaccination against Tuberculosis. *Adv. Tuberc. Res. 8*, 190, 1957.
19. —Sams, C. F.: Mass Vaccination Under Post-War Conditions in Japan. *Adv. Tuberc. Res. 8*, 190, 1957.