

IDENTIFICACION DE LAS INFECCIONES MICOBACTERIANAS¹

Dras. Lydia B. Edwards, Louise Hopwood y Carroll E. Palmer²

¿Con qué exactitud es posible distinguir los distintos tipos de infecciones micobacterianas, en las poblaciones humanas, con los antígenos de prueba cutánea existentes en la actualidad? En este artículo se sostiene que los resultados preliminares de las pruebas realizadas con antígenos micobacterianos múltiples, en poblaciones humanas, son prometedores en el sentido de que conducirán oportunamente al reconocimiento de las infecciones de importancia humana.

El propósito de la aplicación de una prueba cutánea consiste en determinar si un individuo—racional o irracional—ha sido o no infectado por un microorganismo específico. Así, pues, la prueba cutánea ideal sería aquella en la que no se produjeran errores; nunca indicaría que un individuo no ha sido infectado, de haberlo sido; ni que está infectado, de no estarlo. Además, la prueba ideal nunca daría lugar a confusiones entre la infección producida por un organismo y la debida a otro.

Ninguna de las pruebas cutáneas utilizadas en la actualidad cumple con estos requisitos y, según nuestros propios trabajos relativos a las infecciones micobacterianas, sabemos que una de las causas importantes de estas es que casi todas las poblaciones humanas constituyen mezclas, es decir, están integradas por algunas personas que han sido infectadas por un tipo de micobacteria, otras que lo han sido por un tipo

distinto, algunas más que están infectadas por diversos tipos de micobacterias y, finalmente, otras que nunca han sido infectadas en absoluto. Además, la identidad de muchas de las cepas infectantes es desconocida.

En este trabajo indicaremos por medio de una serie de situaciones hipotéticas o modelos, la mejor manera de determinar, con los productos de prueba cutánea disponibles en la actualidad, quién está infectado de micobacteria y por qué tipo de cepa. Lo expresamos en esta forma debido a que no limitamos nuestro interés a una prueba para la determinación de quién está infectado de tuberculosis. Desde nuestro punto de vista es igualmente importante, o lo será pronto, conocer quién está infectado de otras micobacterias.

La mayoría de los resultados ofrecidos en el presente artículo se han seleccionado de extensos estudios de infecciones experimentales provocadas en cobayos. Si bien los ejemplos se basan en observaciones hechas en un solo estudio, se han obtenido hallazgos similares con respecto a otras infecciones micobacterianas y otros antígenos. Todas las pruebas cutáneas se aplicaron por el método intradérmico, empleando antígenos PPD (derivados proteínicos purificados) elaborados con distintas micobacterias, según las especificaciones establecidas por

¹ Trabajo presentado al Simposio sobre Tuberculosis, organizado por la Asociación Internacional de Sociedades de Microbiología, Sección Permanente de Patrones Microbiológicos, y celebrado en el Laboratorio Central de Veterinaria, Weybridge, Inglaterra, el 9 de abril de 1964. Se publicó en inglés, con el título "Identification of Mycobacterial Infections", en el *Bull. Wild Dis. (n.s.)* 33 (3) 405-412, 1965.

² Epidemiólogo, Estadístico y Jefe, respectivamente, de la Sección de Investigaciones del Programa contra la Tuberculosis, Centro de Enfermedades Transmisibles, Servicio de Salud Pública, Secretaría de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos de América, Washington, D. C., E. U. A.

Florence B. Seibert³ para la elaboración del PPD-S con bacilos virulentos de tuberculosis. Las dosis de los diversos antígenos PPD se han equiparado en términos de proteína.

Modelos de infección micobacteriana: perfiles de sensibilidad en el laboratorio

En la figura 1 aparece un modelo del caso más simple de prueba cutánea que puede observarse. El diagrama representa un grupo de individuos—una jaula de cobayos por ejemplo—algunos de los cuales están infectados por un solo tipo o cepa de micobacterias, mientras que otros se encuentran libres de infección. Se parte de la base de que la identidad del microorganismo infectante se conoce y de que a base de dicho microorganismo se ha preparado un antígeno PPD, es decir, que puede disponerse del antígeno homólogo correspondiente. El problema consiste en dividir la población en dos grupos: el de los que están infectados y el de los que no lo están.

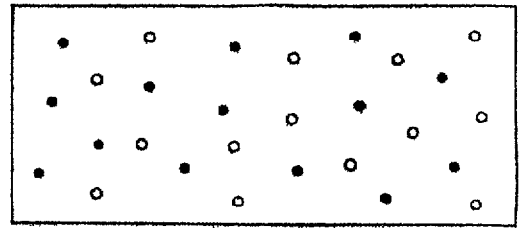
En la figura 2 se ofrecen datos para juzgar la exactitud con que este problema tan simple puede resolverse en cuanto a cobayos infectados experimentalmente.⁴ Se indica la distribución, por frecuencia, del tamaño de las reacciones a cuatro antígenos PPD en cobayos infectados con la micobacteria correspondiente. Esencialmente, la totalidad de los cobayos infectados en cada grupo reaccionaron, y casi todos los no infectados no reaccionaron. Sobre la base de reiterados estudios de esta clase, consideramos posible separar los individuos infectados de los no infectados con una exactitud cercana al 100%, en las sencillas condiciones siguientes:

1. La identidad del organismo infectante es conocida.

³ Seibert, F. B., y Glenn, J. T.: "Tuberculin Purified Protein Derivative; Preparation and Analyses of Large Quantity for Standard," *Am Rev Tuberc*, 44:9-25, 1941.

⁴ En esta figura, como en las siguientes, los resultados que se indican para cada grupo infectado se basan en las pruebas efectuadas en un número de animales que fluctuó de 65 a más de 100.

FIGURA 1 — Modelo 1: grupo de individuos infectados o no por una sola cepa de micobacterias.



● INFECTADO ○ NO INFECTADO

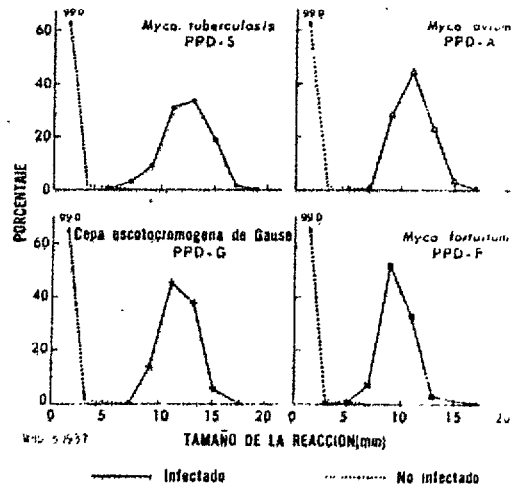
CONDICIONES

Grupo de estudio: Individuos infectados y no infectados.

Cepa infectante: Una; identidad desconocida. Antígeno homólogo desconocido.

Problema: Identificar los individuos infectados y los no infectados.

FIGURA 2 — Distribución de la frecuencia de reacciones a los antígenos PPD homólogos en cobayos infectados y no infectados (modelo 1).

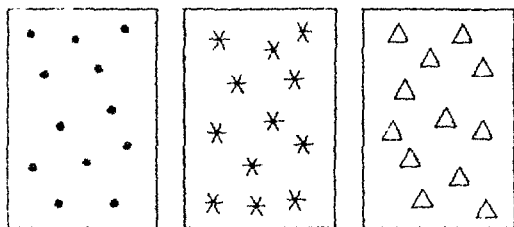


2. Se atiende exclusivamente a una sola infección.

3. Las pruebas se efectúan con el antígeno homólogo.

En la figura 3 se expone una situación algo más compleja. En este modelo, el problema estriba en determinar cuál de los ocho posibles tipos o cepas de micobacterias ha sido utilizado para infectar los animales de cada uno de los tres grupos independientes. Se parte de la base de que se puede disponer del antígeno PPD homólogo para cada uno de los ocho tipos de micobacterias.

FIGURA 3 -- Modelo 2: tres grupos independientes de individuos. Los miembros de cada grupo están infectados por distinta cepa de micobacterias.



CONDICIONES

Grupo de estudio: Tres grupos independientes, cada uno infectado con una cepa distinta.

Cepas infectantes: Tres, no identificadas pero incluidas entre las ocho para las que se emplean antígenos homólogos en las pruebas.

Problema: Identificar las tres cepas.

Para resolver el problema, cada uno de los animales de cada grupo es sometido a prueba con los ocho antígenos PPD, se mide el tamaño de cada reacción y, entonces, se calcula el tamaño promedio de las reacciones correspondientes a cada antígeno PPD para cada grupo de animales. De este modo se obtienen series de ocho promedios, una serie para cada grupo independiente de conejos.

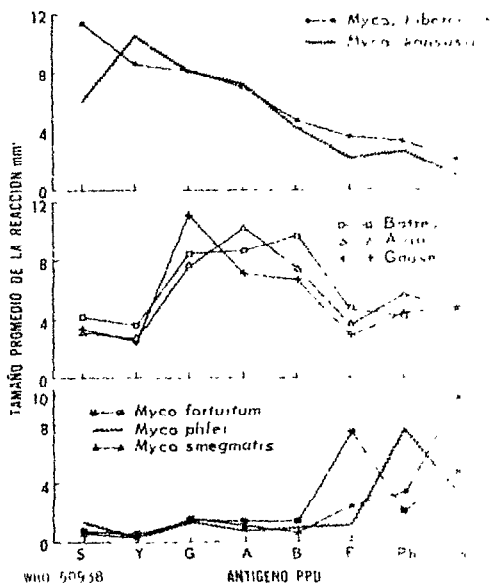
Una serie de promedios correspondiente a una clase particular de infección puede resumirse gráficamente mediante lo que hemos llamado un "perfil de sensibilidad". En la figura 4 aparecen los perfiles que hemos obtenido y utilizado como normales respecto a las ocho distintas infecciones micobacterianas, basándose cada perfil en pruebas efectuadas con los ocho antígenos PPD.

Para trazar la gráfica de un perfil sólo es preciso espaciar los puntos que representan los distintos antígenos a intervalos iguales sobre una escala horizontal, marcar el tamaño promedio de las reacciones al antígeno determinado en una escala vertical, sobre el punto correspondiente en la horizontal y, luego, unir los puntos marcados en forma bastante arbitraria para trazar una línea, que es la del perfil.

Como puede observarse en la figura 4,

cada perfil es diferente de los restantes. A fin de ilustrar las características de un perfil, tomemos la parte superior de la figura en la que se indican los perfiles correspondientes a las infecciones por la cepa virulenta H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis* y por *Mycobacterium kansasii*. En los animales tuberculosos la mayor reacción corresponde al antígeno homólogo, PPD-S, como indica el hecho de que el tamaño promedio de las reacciones al PPD-S es mayor que el de la reacción debida a cualquiera de los demás antígenos PPD. Inmediatamente, en grado decreciente, se encuentran los tamaños promedio de las reacciones al PPD-Y (*Mycobacterium kansasii*) y al PPD-G (cepa escoto-cromógena de Gause), al PPD-A (*Mycobacterium avium*), al PPD-B (cepa de Battey), al PPD-F (*Mycobacterium fortuitum*), al PPD-Ph (*Mycobacterium phlei*) y al PPD-Sm (*Mycobacterium smegmatis*). El perfil correspondiente a la cepa *Mycobacterium kansasii* indica que las reacciones al antígeno homólogo, PPD-Y, son, por término medio, mayores que las relativas al PPD-S. No obstante, el resto del perfil es muy similar al de la H37Rv.

FIGURA 4 — Perfiles normales de sensibilidad correspondientes a ocho infecciones diferentes de micobacterias cada una de ellas comprobada mediante su correspondiente antígeno PPD.



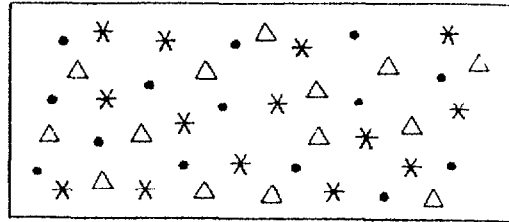
En la parte central de la figura, se observan los perfiles de las infecciones debidas a las cepas *avium*, de Gause, y de Battey, y en la parte inferior los de las infecciones producidas por las cepas *fortuitum*, *phlei* y *smegmatis*. Para cada infección, el tamaño promedio de las reacciones al antígeno homólogo es mayor que el de las reacciones a los antígenos heterólogos. Además, si se eliminara el error experimental, podría esperarse hallar, también en los animales tomados individualmente, que las reacciones al antígeno homólogo eran uniformemente mayores que las relativas a los antígenos heterólogos.

Los resultados indican que, en los casos en que una población determinada está infectada por una sola cepa de micobacterias, podemos identificar esta cepa mediante pruebas con una serie de antígenos (inclusive el homólogo), trazando un perfil y comparándolo con los perfiles normales conocidos. Sin embargo, hay limitaciones. Por ejemplo, aún no hemos encontrado antígenos para trazar perfiles que señalen las diferencias entre las infecciones por los tipos de bacilos tuberculosos BCG, humano y bovino.

El problema que sigue es un poco más complicado; el modelo siguiente (figura 5) se refiere de nuevo a tres infecciones, pero esta vez la totalidad de los animales infectados están mezclados conjuntamente en un solo grupo de estudio. Es como si los animales del caso anterior, separados en tres jaulas, hubieran sido colocados en una sola. Se supone que cada animal padece sólo una infección y que puede disponerse de los antígenos homólogos correspondientes. El problema consiste, como antes, en identificar las cepas infectantes, así como en determinar cuál de estas cepas ha infectado a cada animal. Para simplificar, la serie de pruebas se limita a seis antígenos, para lo cual se suprimen los antígenos PPD-Ph y PPD-Sm.

Se parte de la base de que un tercio de los animales está infectado por bacilos tuber-

FIGURA 5 — Modelo 3; grupo único de individuos infectados cada uno por una de las tres cepas de micobacterias—1.



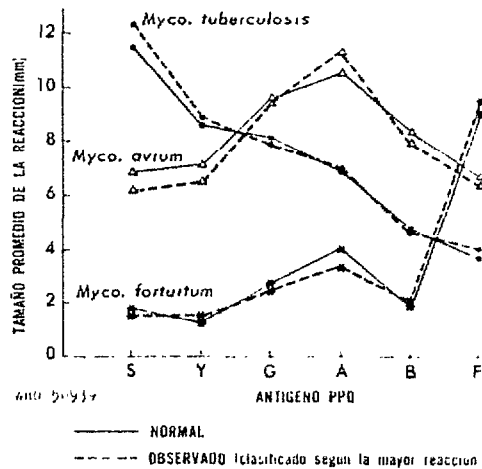
CONDICIONES

Grupo de estudio: Cada individuo infectado por una de las tres cepas.

Cepas infectantes: No identificadas pero incluidas entre las seis para las que se emplean antígenos homólogos en las pruebas.

Problema: Identificar las tres cepas. Identificar los individuos infectados por cada una de las tres cepas.

FIGURA 6 — Perfiles normales y perfiles observados de sensibilidad para las infecciones del modelo 3.



Perfil	Porcentaje con la mayor reacción debida a.						Σ % 100
	S	Y	G	A	B	F	
Normal (teórico)...	33,3			33,3		33,3	
Observado	26,6	1,0	9,4	20,0	1,4	27,4	11,2

Total correctamente clasificado: 72,2%.

culosos, otro tercio por la cepa *Myco. avium* y el tercio restante por la cepa *Myco. fortuitum* (figura 6). Cada cobayo se somete a prueba con los seis antígenos. Teórica-

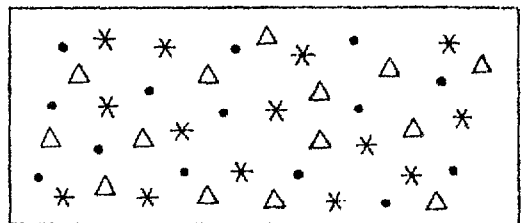
mente, la mayor reacción de cada uno de los animales ha de corresponder al antígeno homólogo: un tercio de ellos al PPD-S, un tercio al PPD-A y un tercio al PPD-F. Esta distribución teórica se indica en la primera línea del cuadro situado debajo de la gráfica. En la segunda línea se señala la distribución observada: el 26,6% del grupo experimentó la mayor reacción con el PPD-S; el 20,0%, con el PPD-A, y el 27,4%, con el PPD-F. Algunos de los animales (14,2%) no pudieron clasificarse debido a que su mayor reacción fue con respecto a más de un antígeno. También puede advertirse que en una pequeña proporción de los animales la mayor reacción correspondió al PPD-Y, al PPD-G o al PPD-B. Si se efectúa una comprobación para ver cuántos animales se clasificaron acertadamente, aplicando la mayor reacción como criterio, se llega a la cifra del 72,2%.

Queda otra prueba importante por efectuar, y es la que se expone en la parte superior de la figura 6, en la cual los perfiles relativos a los animales clasificados por su mayor reacción a las infecciones por las cepas H37Rv, *Myc. avium* y *Myc. fortuitum* se comparan con nuestros perfiles normales correspondientes a animales de los que se sabe que están infectados por estas tres cepas. Como puede verse, los perfiles observados son muy similares a los normales. De estos resultados parece deducirse que, en las condiciones del experimento que nos ocupa, la identidad de las cepas infectantes y el porcentaje de la población infectada por cada cepa pueden determinarse con bastante exactitud; además, en una gran proporción de los animales es posible descubrir cuáles han sido infectados y por qué cepa.

Complicaremos ahora el problema partiendo de la base de que no se dispone del antígeno correspondiente a una determinada cepa infectante. En el modelo siguiente (figura 7), el problema estriba en identificar tres clases de infección y los animales infectados por cada una de ellas,

cuando falta el antígeno homólogo correspondiente a una cepa. Para ilustrar el caso (figura 8) se han utilizado de nuevo las infecciones causadas por las cepas H37Rv, *avium* y *fortuitum*. La distribución teórica de los animales según el antígeno que produzca la mayor reacción aparece en la primera línea del cuadro situado debajo de la gráfica. Las mayores reacciones observadas con respecto a los cinco antígenos, excluido el PPD-A, se indican en la segunda línea. Una vez más, en casi el 30% del grupo, las mayores reacciones se deben al PPD-S; en otro 30%, al PPD-F, y en una proporción cercana a las dos anteriores, al PPD-G. Cuando se trazan los perfiles correspondientes a los animales cuyas mayores reacciones son las producidas por el PPD-S y el PPD-F (líneas de guiones) y se comparan con los correspondientes perfiles normales (líneas continuas), puede observarse que la omisión del PPD-A no impide la identificación de las cepas infectantes H37Rv y *fortuitum*, ni la clasificación de cada uno de los animales infectados por estas cepas. No obstante, el perfil relativo a los animales cuya reacción mayor se debe al PPD-G (casi

FIGURA 7 — Modelo 4: grupo único de individuos infectados cada uno por una de las tres cepas de micobacterias—II.



CONDICIONES

Grupo de estudio: Cada individuo infectado por una de las tres cepas.

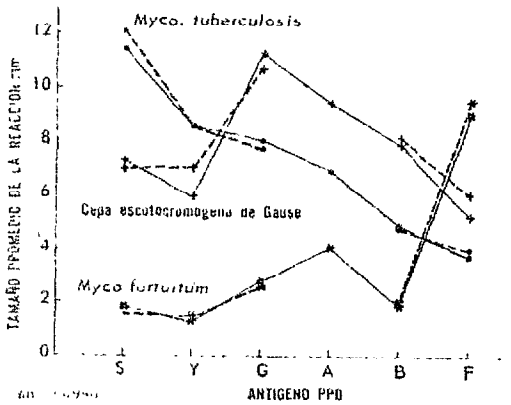
Cepas infectantes: No identificadas. Dos de las cepas incluidas entre las cinco para las que se emplean antígenos homólogos en las pruebas; para la tercera no se emplea antígeno homólogo.

Problema:

Identificar las tres cepas.

Identificar los individuos infectados por cada cepa.

FIGURA 8 — Perfiles normales y perfiles observados de sensibilidad para las infecciones del modelo 4.



--- NORMAL
 - - - OBSERVADO (clasificado según la mayor reacción, PPD-A excluido)

Perfil	Porcentaje con la mayor reacción debida a:						2 ^o más
	S	Y	G	A	B	F	
Normal (teórico)	33,3			33,3		33,3	
Observado	28,1	14,2	23,1	No usado	1,7	31,3	11,1

*Total correctamente clasificado: 50,6%.

exclusivamente los que padecen infección por cepa *avium*) se asemeja mucho al perfil normal correspondiente a los animales infectados por la cepa de Gause. En este caso, tendríamos que deducir, sin duda, que una de las cepas infectantes es la escotocromógena de Gause. Si en vez del PPD-A se hubiera prescindido del PPD-F, las reacciones cruzadas a otros antígenos son tan raras en las infecciones debidas a la cepa *fortuitum*, que quizá no hubiésemos reconocido la existencia de una tercera infección.

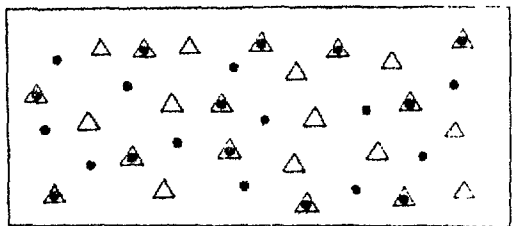
Estos resultados indican que resulta muy oneroso omitir, en la serie de pruebas, el antígeno homólogo correspondiente a cualquier infección que pueda existir en una población determinada.

En los modelos considerados hasta ahora, cada sujeto ha sido infectado con una sola

cepa de micobacteria. Sin embargo, sabemos que en las poblaciones infectadas por vía natural, y a las cuales deseamos aplicar estas pruebas, han de ocurrir infecciones mixtas, que pueden ser, desde luego, muy comunes.

En el modelo siguiente (figura 9) se supone que algunos individuos del grupo han sido infectados por una cepa de micobacteria, otros por una cepa distinta, y algunos por ambas cepas. El problema en este caso consiste en identificar las dos clases de infección, los sujetos infectados por cada una de las cepas y los infectados por ambas. En la figura 10 se parte de la base de que un tercio de la población está infectada por el bacilo tuberculoso, otro tercio por la cepa *Myc. avium*, y otro por ambos agentes. Teóricamente, un tercio debe experimentar la mayor reacción al PPD-S, otro tercio al PPD-A, y es de esperar que el tercio restante reaccione con igual intensidad al S y al A. No obstante, advertimos que el 41% reacciona con la mayor intensidad al PPD-S, el 24% al PPD-A, y sólo el 4% a ambos antígenos.

FIGURA 9 — Modelo 5: grupo único de individuos en el que cada uno de sus miembros está infectado por una u otra de dos cepas de micobacterias, o por ambas a la vez.



△ ● INFECCIÓN SIMPLE
 △ ● INFECCIÓN DOBLE

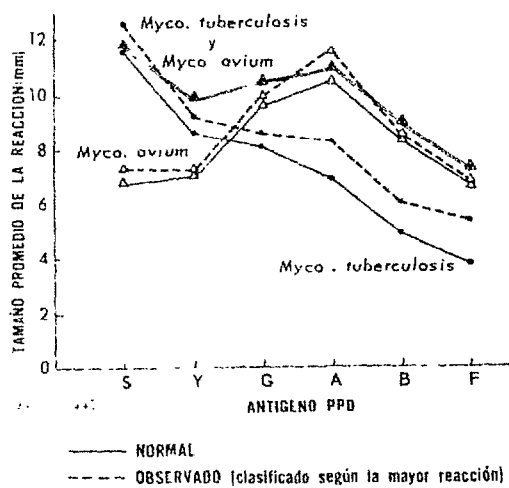
CONDICIONES

Grupo de estudio: Individuos infectados por una de las dos cepas o por ambas.

Cepas infectantes: Dos, no identificadas pero incluidas entre las seis para las que se emplean antígenos homólogos en las pruebas

Problema: Identificar las dos cepas. Identificar los individuos infectados por cada cepa y los infectados por ambas.

FIGURA 10 — Perfiles normales y perfiles observados de sensibilidad para las infecciones del modelo 5.



Perfil	Porcentaje con la mayor reacción debida a:							2 o más (excluido S-A)
	S	Y	G	A	B	F	S-A	
Normal (teórico)	33,3			33,3			33,3	
Observado	40,9	1,3	11,7	24,1	1,4	0,5	4,0	16,3

Total correctamente clasificado: 48,7%.

En esta figura 10 se observan los perfiles correspondientes a los grupos cuyas mayores reacciones se deben al PPD-S y al PPD-A (el grupo S-A es demasiado pequeño para tenerlo en cuenta), y se comparan con los perfiles normales relativos a cada uno de los tres grupos de la población objeto de estudio. Los perfiles normales y los observados para los sujetos cuyas mayores reacciones corresponden al PPD-A son casi idénticos. Los perfiles observados en los sujetos cuyas mayores reacciones son causadas por el PPD-S siguen, en general, la pauta del perfil normal, pero los promedios tienden a ser algo mayores en los perfiles observados que en el normal. El efecto de la doble infección quizá se observe mejor comparando nuestro perfil normal para animales infectados por las cepas H37Rv y *Myco. avium* (línea doble) con los

perfiles normales correspondientes a cada una de estas cepas por separado (las dos líneas continuas). Los tamaños promedio de las reacciones homólogas al PPD-S y al PPD-A son aproximadamente iguales en los casos de infección simple o doble. No obstante, en los casos de infección doble, el tamaño promedio de las reacciones a los antígenos heterólogos es mayor.

En este modelo, las dos cepas infectantes pueden identificarse correctamente, a pesar de la distorsión del perfil observado en los casos de la mayores reacciones al PPD-S. Sin embargo, la identificación de la cepa o cepas que habían infectado a cada animal fue acertada con respecto a menos de la mitad de la población (48,7%). Entre los casos de infección simple, el 67% fueron clasificados correctamente; sin embargo, entre los de infección doble, una gran proporción de los casos se hubieran clasificado como tuberculosos, como infectados por otras cepas o como infecciones desconocidas.

En este problema, con las cepas y los antígenos utilizados, la infección tuberculosa parece ser la dominante cuando existe doble infección. Sin embargo, incluso en lo que respecta a la infección tuberculosa, una segunda infección hacía que la identificación resultara menos exacta. Si bien el 77% de los casos de sólo infección tuberculosa fueron clasificados acertadamente sobre la base de la mayor reacción al PPD-S, tan sólo el 42% de los que padecían infección doble, por las cepas *tuberculosis* y *avium*, fueron identificados como casos de infección tuberculosa.

En resumen, nuestra experiencia en las pruebas con los cobayos infectados experimentalmente indica la posibilidad de reconocer las fuentes principales de infección en una población, y de estimar con bastante exactitud su prevalencia, cuando se trate sólo de infecciones únicas o simples y se utilicen los antígenos homólogos para la comprobación. En los casos de infección doble, o cuando no se dispone de antígenos

homólogos, los resultados serán mucho menos satisfactorios.

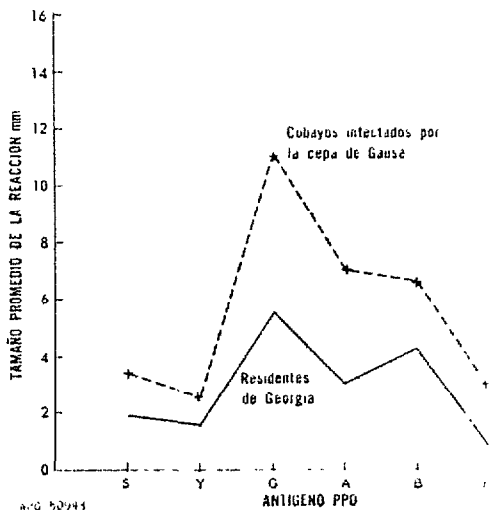
Perfiles de sensibilidad humana

En las últimas tres figuras (Nos. 11-13) se ilustran los perfiles de sensibilidad correspondientes a varias poblaciones humanas.

En la figura 11, la línea continua representa el perfil de sensibilidad de individuos residentes en Alaska durante toda su vida, entre los que la tuberculosis es muy prevalente. Se basa en hallazgos efectuados entre 593 personas que reaccionaron por lo menos a un antígeno. En general, es similar al perfil de sensibilidad de los cobayos tuberculosos (mostrado, a fines de comparación, con línea de guiones), ya que indica la mayor reacción a la tuberculina y la misma pauta de tamaños promedio de reacción a los demás antígenos. En casi todos estos individuos que experimentaron alguna reacción, esta fue mayor a la tuberculina que las debidas a cualquier otro antígeno. Esta situación, única en nuestra experiencia, es

FIGURA 11 — Perfiles de sensibilidad relativos a las reacciones de residentes de Alaska, de pacientes tuberculosos del sudoeste de los Estados Unidos de América y de cobayos tuberculosos.

FIGURA 12 — Perfiles de sensibilidad relativos a las reacciones de residentes de Georgia, E.U.A., y de cobayos infectados por la cepa de Gause.



similar a la expuesta en el primero y más simple modelo de laboratorio citado al principio: una población con sólo una clase de infección, con respecto a la cual se dispone del antígeno homólogo, y el único problema a resolver es distinguir los sujetos infectados de los que no lo están. La prueba mediante un solo antígeno—la tuberculina—aplicada en Alaska, permitirá distinguir con gran exactitud las personas infectadas y las no infectadas.

En la misma figura 11, la línea de puntos muestra el perfil correspondiente a 593 pacientes tuberculosos, del sudoeste de los Estados Unidos de América, que no difiere mucho de los perfiles relativos a los cobayos tuberculosos y a los residentes de Alaska. La mayoría de estos pacientes experimentarían asimismo mayores reacciones a la tuberculina que a cualquier otro antígeno.

En la figura 12 se compara el perfil referente a 1,468 habitantes de una pequeña comunidad del Estado de Georgia, en el sudeste de los Estados Unidos con el perfil normal para cobayos que más se le asemeja, es decir, el correspondiente a la cepa escotoeromógena de Gause. Una vez más, aunque existen diferencias manifiestas, la similitud

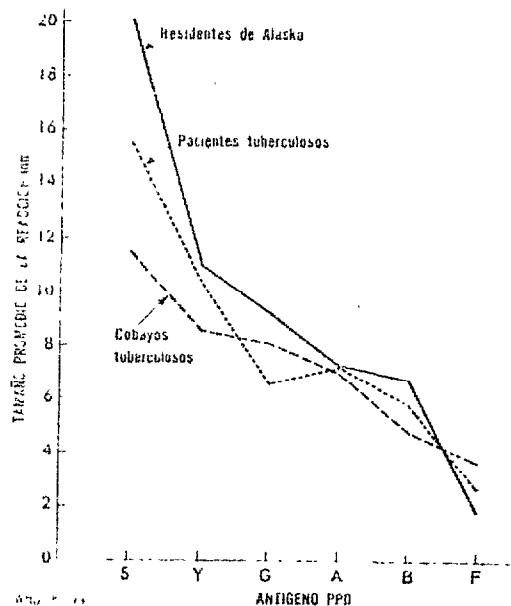
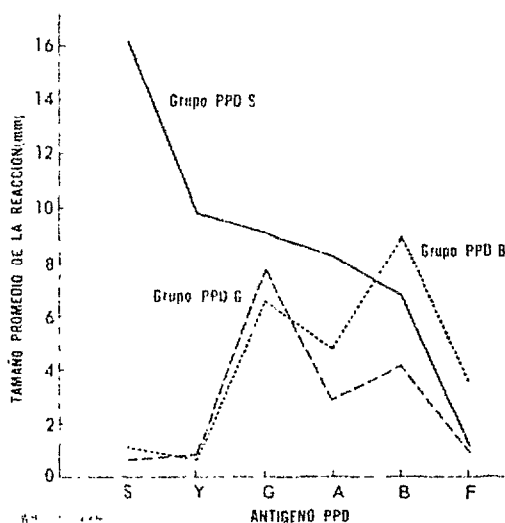


FIGURA 13 — Perfiles de sensibilidad relativos a las reacciones de residentes de Georgia, E.U.A., subdivididos en tres grupos, según la mayor reacción a los antígenos PPD-S, PPD-G o PPD-B.



Número de reacciones (%)	Porcentaje con la mayor reacción debida a:						2 o más
	S	Y	G	A	B	F	
20	8	1	33	9	16	0	4

dad de las curvas es notable. Asimismo, no cabe la menor duda de que el perfil relativo a la población de Georgia es totalmente distinto del indicado en la figura 11 para la población de Alaska.

En la figura 13 aparecen los resultados de la subdivisión de la población de Georgia según el antígeno que causó la mayor reacción. Se muestran tres perfiles: uno para el 8% de la población total, cuya mayor reacción se debió al PPD-S; otro para el 33%, cuya mayor reacción la produjo el PPD-G, y el tercero para el 16%, cuya reacción mayor obedeció al antígeno de Battey (PPD-B). El perfil correspondiente a las personas cuya mayor reacción se debió al PPD-S es similar a los perfiles observados en los residentes de Alaska, en los pacientes tuberculosos y en los cobayos también tuberculosos. Los perfiles relativos a las personas cuya mayor reacción se debió

al PPD-G y al PPD-B son lo bastante parecidos a los perfiles normales de las infecciones por las cepas de Gause y de Battey, respectivamente, como para indicar que una gran parte de la población debe haber estado infectada, y en algunos casos en forma múltiple, por organismos antigénicamente afines a las cepa de Gause, a la de Battey, o a ambas.

Conclusiones y perspectivas

Es probable que más tarde o más temprano se descubrirá un medio de elaborar más antígenos micobacterianos específicos de los que se disponen en la actualidad. Si bien los cálculos preliminares de la especificidad de estos productos pueden obtenerse efectuando pruebas con animales infectados experimentalmente en el laboratorio, su definitiva eficacia habrá de evaluarse en su aplicación a las poblaciones humanas. Las situaciones expuestas en el presente informe, tomadas de estudios hechos en el laboratorio, en que los organismos infectantes eran conocidos, habrán de afrontarse en la evaluación de nuevos productos aplicados a las poblaciones humanas, donde los organismos infectantes son desconocidos. Entonces será esencial saber cuáles de las muchas infecciones micobacterianas posibles son significativas en la sensibilización de seres humanos y dónde hemos de esperar encontrarlas, así como tener alguna noción preliminar acerca de sus prevalencias respectivas. Nos aventuramos a sugerir que la labor realizada según las directrices trazadas en el presente trabajo—en otras palabras, un programa combinado de investigaciones de laboratorio y de campo—facilitará precisamente esta clase de información.

Resumen

Las pruebas cutáneas de tuberculina que se utilizan actualmente no permiten determinar qué tipo de micobacteria en particular ha infectado a un sujeto sensible. Es posible que, tarde o temprano, dispongamos de

antígenos específicos que correspondan a las micobacterias de que se trate. Los autores presentan modelos que se han establecido midiendo la sensibilidad de cobayos a inyecciones intradérmicas de derivados proteínicos purificados (antígenos PPD) obtenidos de varias cepas de micobacterias por el método de Florence Seibert para la elaboración de antígenos PPD a partir de bacilos tuberculosos virulentos.

Cuando se trata de una sola clase de infección los individuos infectados y los no infectados pueden identificarse con gran exactitud por la manera de reaccionar al antígeno homólogo. Cuando la infección se debe a varios tipos de micobacterias y cada individuo está infectado por sólo una cepa, las reacciones a los diferentes antígenos homólogos permiten establecer "perfiles de sensibilidad" que son característicos de cada cepa infectante. Las reacciones a una serie de antígenos facilitan la identificación

de la cepa que infecta a una población, pero ningún perfil permite diferenciar entre las infecciones por los tipos de bacilos tuberculosos BCG, humano o bovino. Cuando una doble infección afecta a la población estudiada, o cuando no se ha utilizado el antígeno homólogo, los resultados son menos satisfactorios y pueden conducir a errores de identificación.

Se ha procurado determinar la reacción a los mismos antígenos en grupos humanos. En Alaska, donde la tuberculosis es muy frecuente y la sensibilidad cutánea no puede vincularse a ninguna otra infección micobacteriana, el perfil obtenido es similar al de la tuberculosis del cobayo. En cambio, en Georgia, donde la sensibilidad a las micobacterias no tuberculosas tiene una alta prevalencia, el perfil se asemeja al obtenido en el caso de cobayos infectados por la cepa escotoeromogena de Gause. □

Identification of Mycobacterial Infections (Summary)

None of the tuberculin skin tests at present in use make it possible to determine the particular type of mycobacteria with which the subject has been infected. Sooner or later we shall no doubt have specific antigens for particular mycobacteria. The authors present models based on results of measuring the sensibility of guinea-pigs to intradermal injections of PPD antigens (purified protein derivative) obtained from various mycobacteria strains by the Florence Seibert method for making PPD antigen from virulent tubercle bacilli.

In the case of a single-type infection the infected and the non-infected individuals may be separated with great certainty by their reactions to a homologous antigen. When the infection is due to several types of mycobacteria and each individual is infected with only one strain, the reaction to different homologous antigens make it possible to establish sensitivity profiles which

are characteristic of each infecting strain. In testing with a battery of antigens it is possible to identify the strain infecting the population, but no profile will differentiate among infections with BCG, the human, and the bovine types of tubercle bacilli. When a double infection affects the population studied or the homologous antigen is not used, results are less satisfactory and may lead to errors in identification.

Reactions of the same antigens have been studied in human groups. In Alaska where tuberculosis is extremely widespread and where cutaneous sensitivity cannot be connected with any other mycobacterial infection, the profile obtained is similar to that of tuberculous guinea-pigs. On the other hand, in Georgia, where sensitivity to non tuberculous mycobacteria is highly prevalent, the profile more closely resembles that obtained with Gause scotoeromogen-infected guinea-pigs.

Identificação das Infecções Micobacterianas (Sumário)

As reações cutâneas à tuberculina atualmente utilizadas não permitem especificar a micobactéria que infecta o paciente. É de se prever que cedo ou tarde teremos à disposição antígenos específicos dessas micobactérias. Os autores apresentam diagramas estabelecidos mediante a medição da sensibilidade de cobaios às injeções intradérmicas de derivados protéicos purificados (PPD) obtidos de várias raças pelo método de Florence Seibert para fabricar o PPD-S com bacilos tuberculosos virulentos.

Quando se trata de uma única infecção, os indivíduos infectados e não infectados podem ser separados com precisão por suas reações ao antígeno homólogo. Quando a infecção é causada por diversos tipos de micobactérias, mas cada indivíduo recebe apenas uma raça, as reações aos diferentes antígenos homólogos permitem estabelecer "perfis de sensibilidade" caracterís-

ticos de cada infecção. As reações a um conjunto de antígenos permitem fazer o diagnóstico da raça que infecta uma população; mas nenhum perfil permite diferenciar o BCG das raças humana ou bovina do bacilo tuberculoso. Quando uma dupla infecção afeta a população estudada ou o antígeno homólogo não é utilizado, os resultados são menos satisfatórios e podem conduzir a erros de identificação.

As reações aos mesmos antígenos foram pesquisadas em dois grupos humanos. No Alasca, onde a tuberculose é extremamente freqüente e onde a sensibilidade cutânea não pode ser atribuída a nenhuma outra infecção micobacteriana, o perfil obtido é semelhante ao da tuberculose pura no cobáio. Em compensação, na Geórgia, onde a sensibilidade às micobactérias não tuberculosas é muito prevalente, o perfil se aproxima do que se obtém do cobáio com um escoto cromógeno.

Identification des Infections Mycobactériennes (Résumé)

Les réactions cutanées à la tuberculine actuellement utilisées ne permettent pas de spécifier par quelle mycobactérie particulière un sujet sensible a été infecté. Il est prévisible que tôt ou tard nous disposerons d'antigènes spécifiques correspondant aux mycobactéries en cause. Les auteurs présentent des diagrammes établis en mesurant la sensibilité de cobayes à des injections intradérmiques de dérivés protéiques purifiés (PPD) obtenus de plusieurs souches par la méthode de Florence Seibert pour fabriquer le PPD-S à partir de bacilles tuberculeux virulents.

Lorsqu'une seule infection est en cause, les individus infectés et non infectés peuvent être séparés avec une grande certitude par leurs réactions envers l'antigène homologue. Quand l'infection est due à plusieurs types de mycobactéries, mais que chaque individu ne reçoit qu'une souche seulement, les réponses aux différents antigènes homologues permettent d'établir des "profils de

sensibilité" qui sont caractéristiques de chaque infection. Les réactions à une batterie d'antigènes permettent de faire le diagnostic d'une souche infectant une population; mais aucun profil ne permet de différencier le BCG des souches humaine ou bovine du bacille tuberculeux. Quand une double infection affecte la population étudiée ou que l'antigène homologue n'est pas utilisé, les résultats sont moins satisfaisants et peuvent conduire à des erreurs d'identification.

Les réactions aux mêmes antigènes ont été recherchées dans deux groupes humains. En Alaska, où la tuberculose est extrêmement fréquente et où la sensibilité cutanée ne peut être rattachée à aucune autre infection mycobactérienne, le profil obtenu est semblable à celui de la tuberculose pure chez le cobaye. Au contraire, en Géorgie, où la sensibilité à des mycobactéries non tuberculeuses est hautement prévalente, le profil se rapproche de celui obtenu chez le cobaye avec un scotochromogène.