

y experimental, dependiendo de la complejidad y calidad de cada lugar. Por otra parte si no se alcanzan a cumplir las actividades mínimas que se describen, parece inevitable que la brecha que pudiera existir entre nuestros servicios de patología y los de otros lugares más ricos y avanzados, se ensanche cada vez más.

R. A. PAZ

Posibilidades del enzimoimmunoensayo (ELISA) en el diagnóstico de la tuberculosis

Mediante la sencilla coloración de Ziehl-Neelsen, la baciloscopia permite el diagnóstico directo de la tuberculosis por observación del agente etiológico. Su especificidad se acerca al 100%, pero su sensibilidad no es tan elevada: se necesita una concentración de por lo menos 50 000 bacilos ácido-alcohol resistentes por ml de muestra para que la probabilidad de que la baciloscopia sea positiva supere al 90%. Si bien esta elevada concentración bacilar se puede hallar en el esputo en casos de tuberculosis pulmonar cavitaria, sólo muy raramente se encuentra una cantidad de bacilos detectables por la baciloscopia en las muestras obtenidas de pacientes con tuberculosis menos avanzada, en las formas extrapulmonares y, en general, en la tuberculosis infantil. En estos casos, para alcanzar la confirmación diagnóstica se debe recurrir necesariamente al cultivo. Este método posee sensibilidad y especificidad máximas; tiene, sin embargo, la desventaja de que aun en la actualidad se requieren varias semanas para obtener los resultados. Parece poco probable que se logre disminuir el tiempo necesario para la división bacilar *in vitro*, ya que se trata de una característica genética. Sin embargo, se podría reducir el lapso requerido para obtener el diagnóstico por cultivo utilizando métodos muy sensibles que indiquen precozmente la presencia de productos constitutivos o metabólicos del bacilo en el medio.

La prueba tuberculínica es usada, como un elemento diagnóstico sobre todo en pediatría, porque pone en evidencia, en 72 horas el reconocimiento del antígeno bacilar mediante una respuesta de hipersensibilidad retardada. Sin embargo, su positividad puede significar tanto infección con enfermedad como infección solamente. Esta última puede haber sido causada por *Mycobacterium tuberculosis*, el bacilo BCG u otras micobacterias que pueden determinar una respuesta positiva, en razón de los antígenos comunes que casi todas ellas poseen. Por otra parte, una proporción de enfermos tuberculosos no reaccionan al PPD.

En definitiva, ante la urgencia de una posible meningitis o de otra forma grave de tuberculosis, el médico debe, por lo general, basar su decisión diagnóstica en la clínica y la radiología. De ahí el interés en buscar en la serología un método de diagnóstico indirecto, no para reemplazar a la bacteriología, pero sí para aportar al médico en forma rápida, una información suficientemente confiable, que será luego confirmada por el cultivo si la baciloscopia ha sido negativa.

El significado de los anticuerpos antimicobacterianos en el suero de pacientes tuberculosos, cuya existencia está comprobada, ha sido objeto de discusión desde hace mucho tiempo. Aparentemente, estos anticuerpos sólo serían un producto de las interacciones entre las células T y B, sin utilidad en la respuesta protectora inmunitaria del huésped, pero quizás con una función inmunorreguladora.

La interacción entre las poblaciones linfocitarias T y B es conocida desde la década de 1960 (HN Claman y col., *Proc. Soc. Exp. Biol.* 122: 1167, 1966). NA Mitchinson (*Eur. J. Immunol.* 1: 10, 1971) demostró que pequeñas moléculas orgánicas, denominadas haptenos, son capaces de inducir la produc-

ción de anticuerpos cuando están conjugadas a otras moléculas de mayor tamaño, denominadas "carriers". La respuesta de anticuerpos al hapteno requiere el reconocimiento de la molécula "carrier" por la célula T, y del hapteno por la célula B. Las células T que reconocen a los antígenos micobacterianos y desencadenan el proceso inmunitario "útil" contra el bacilo, ayudan así a que las células B produzcan anticuerpos. A pesar de que es muy cuestionable el valor de pronóstico que puede tener el título de estos anticuerpos, se han descrito algunas comprobaciones de ese valor en forma reiterada. Por ejemplo, se detectan altos niveles de anticuerpos, en casos de tuberculosis pulmonar progresiva; en los casos estabilizados los títulos son menores, en tanto que en los casos recién diagnosticados se observan fluctuaciones aparentemente por proliferación esporádica del bacilo. Los niveles de anticuerpos disminuyen en el curso de un tratamiento exitoso, aunque pocas veces se llega a la negativización después de la curación.

La existencia de estos anticuerpos ha sido estudiada con fines diagnósticos desde comienzos del siglo en pacientes con tuberculosis (S Brown, SA Petroff, *Am. Rev. Tuberc.* 2: 525, 1918). Se han empleado diversos antígenos: bacilos tuberculosos enteros autoclavados, filtrados de cultivos, tuberculina vieja, PPD, ARN, componentes ribosómicos, ultrasonificados bacilares y fracciones químicas. Entre estas últimas las más conocidas son los glucolípidos serológicamente activos "SAG" (Z Reggiardo y G Middlebrook, *Am. J. Epidem.* 100: 469, 1975), los antígenos proteínicos 5 y 6 (TM Daniel y col., *Am. Rev. Resp. Dis.* 117: 533, 1978), las proteínas A y C (LE Affronti, *Am. Rev. Resp. Disp.* 107: 833, 1973) y la precipitina eta (T Hirai, *Bol. Un. Int. contra Tub.* 58: 25, 1963). Los métodos serológicos utilizados han ido variando con el desarrollo tecnológico: aglutinación, precipitación en gel, fijación del complemento, hemoaglutinación, inmunofluorescencia, radioinmunoensayo (RIE) y enzimoimmunoensayo (ELISA), entre otros.

Las limitaciones en las técnicas serológicas aplicadas al diagnóstico de la tuberculosis se deben a la existencia de falsos positivos y falsos negativos. Los primeros se explican por la reactividad cruzada entre distintas especies de micobacterias y géneros tales como *Nocardia* y *Actinomyces*, o por un incremento general de los niveles de anticuerpos como consecuencia de una estimulación policlonal. Los segundos podrían deberse al atrapamiento de los anticuerpos en complejos inmunes (cuya presencia ha sido demostrada), a la existencia de etapas o formas de la enfermedad caracterizadas por la baja producción de anticuerpos, o a un incremento relativo de las células T supresoras.

Ninguno de los autores cuyos trabajos conocemos ha podido diferenciar mediante la serología la tuberculosis de otras micobacteriosis, incluida la lepra. Aun algunos anticuerpos monoclonales obtenidos en ratones inmunizados con *M. tuberculosis*, muestran reactividad con otras micobacterias (C Schon y col., *Acta Path. Microb. Scand.* 93: 265, 1985). Se ha logrado, en cambio, establecer la diferencia entre la infección (ya sea natural o por vacunación con BCG) y la enfermedad.

La prueba de ELISA presenta indudables ventajas sobre los demás métodos, reúne sencillez operativa, rapidez, reproducibilidad, no es riesgosa para el operador, su costo es relativamente bajo, y proporciona información objetiva, tanto cualitativa como cuantitativa. Según los investigadores, la sensibilidad de la prueba ELISA para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar varía entre el 56% en pacientes no bacilíferos (A Tamdom y col., *Tubercle* 61: 87, 1980) y el 90-100% en pacientes bacilíferos (Z Reggiardo y col., *J. Clin. Microb.* 13: 1007, 1981; CR Zeiss y col., *J. Clin. Microb.* 15: 93, 1982; F Balestrino y col., *Bull WHO* 62: 755, 1984; González Montaner y col., *Respiración* 1: 19, 1986). Se han obtenido sensibilidades elevadas tanto con PPD como con otros antígenos más purificados. Tal vez los mejores resultados en

cuanto a la sensibilidad y especificidad de la prueba, sean los de Reggiardo y col.; pero esa experiencia no se ha difundido a causa de la complejidad del método de preparación y purificación de los glucolípidos empleados como antígeno.

Resulta especialmente interesante conocer los resultados del ensayo de la prueba ELISA para el diagnóstico de la tuberculosis meníngea y osteoarticular empleando líquidos lesionales en lugar del suero. Si bien la cantidad de casos estudiados es pequeña, los resultados parecen auspiciosos: tanto la sensibilidad como la especificidad se hallan entre el 90 y el 100% (SB Kalish y col., *Ann. Int. Med.* 99: 630, 1983; R Hernández J. *Clin. Microb.* 29: 533, 1984; AB Strebel y col., *J. Inf. Dis.* 146: 280, 1982). Aparentemente las inmunoglobulinas oligoclonales halladas *in situ* serían de producción local y no se corresponderían con las séricas, lo que incrementaría el valor diagnóstico de su detección.

Los países en desarrollo, donde la tuberculosis todavía constituye un problema epidemiológico serio y aún existen casos de meningitis tuberculosa y otras formas primarias graves, serían los lógicos beneficiarios de una prueba serodiagnóstica rápida y eficaz. Para que ello sea posible, el antígeno debe ser de fácil obtención y bajo costo. Los demás elementos requeridos para la prueba de ELISA permiten su rápida difusión incluso en laboratorios de menor complejidad, más aún si se considera la posibilidad de producir y distribuir *kits* que simplifiquen la técnica. Por último, más allá del diagnóstico del caso individual, se debe considerar la posible utilidad de una microtécnica serodiagnóstica para estudios epidemiológicos de la tuberculosis.

LUCÍA BARRERA, ISABEL N. DE KANTOR

Instituto Nacional de Microbiología C. Malbrán y CEPANZO (OPS/OMS)

El caso crotoxina

La crotoxina es un complejo peptídico aislado del veneno de la serpiente de cascabel con acción enzimática fosfolipásica. Y no necesita ser presentada. Tampoco intentamos revisar la cuestión de la crotoxina, que tiene numerosos aspectos además del médico, y que fue centro de hechos recientes de amplio eco cuyos alcances aún no es posible abarcar. Pero uno de los ángulos desde el que el asunto crotoxina debe ser enfocado es el del fraude médico y científico. Y por cierto que no es fácil definir ni circunscribir hasta dónde llega el fraude. No se trata del pequeño o gran falseamiento de datos con el objeto de probar que alguna cosa actúa de cierta manera o produce cierto efecto, o de una fingida multiplicación del número de instancias de un acontecimiento, o de forzar a las estadísticas a afirmar lo que se empeñan en no afirmar. Todo esto es realmente engaño, engaño vulgar y corriente. Pero hay algo más que es más grave. En el fraude científico el falsario está convencido de algo y *fuera* los hechos para ratificar su convicción o para ilustrarla. La trampa parece perdonable para la urgencia del falsario. Resulta, en cambio, descomunal el propósito de que algo que al falsificador le consta que *no es verdad* aparezca como verdadero, configurando el dolo médico. Esto sería difícil de probar en los hechos y de probarse se trataría de un despropósito médico y científico.

Hay una serie de engaños en el asunto crotoxina:

- 1) Se comenzó afirmando que se había tratado con crotoxina un grupo de 700 pacientes durante 4 años: una mera exageración;
- 2) Se remarcó la gran cantidad de remisiones completas de diversos cánceres, ratificando el aserto por un acto de fe, un juramento.