

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE RETARDADA EN PACIENTES SANOS DE LA TERCERA EDAD

Ada Méndez Castillo,¹ Aysha Hernández Castillo,² Ana Julia Gravalosa Cruz³ y Anisio León Lobeck⁴

RESUMEN: Se utilizó una batería de pruebas demoradas (estafilococo, estreptococo, toxoide tetánico, *Proteus mirabilis*, candidina y tricofitina) con el objetivo de evaluar la inmunidad celular *in vivo* en 87 personas de más de 60 años supuestamente sanas. Se determinó el grado de respuesta mediante la suma de las medias de los diámetros de las induraciones a lo que se denominó puntuación media total (PMT) que fue para los hombres 14 mm y para las mujeres 12 mm. Los resultados se compararon por sexos y grupos etáreos.

DeCS: HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA; ANERGIA CLONAL; INMUNIDAD CELULAR; ANCIANO.

La hipersensibilidad cutánea demorada a diversos antígenos ha sido estudiada en humanos de varias edades, y se ha observado que en sujetos de más de 60 años existe una disminución en la respuesta a las pruebas que miden la hipersensibilidad retardada.¹

El descenso en la hipersensibilidad cutánea relacionado con la edad, no es debido simplemente a un declinar en la memoria inmunológica resultante de un período prolongado entre la sensibilización y el nuevo

estímulo. En los linfocitos se produce un cambio importante con la edad, ya que su número absoluto y relativo disminuyen con los años, a expensas fundamentalmente de los linfocitos T.

Después de los 60 existe el 70 % de los linfocitos T que pudiera tener una persona joven y se produce una inversión de la relación linfocítica, con aumento significativo de la subpoblación supresora y ocurre por ello una inmundeficiencia adquirida por la edad.²⁻⁴

¹ Especialista de II Grado en Alergología. Investigadora Agregada. Servicio de Inmunoalergia. Hospital General Docente "Salvador Allende".

² Licenciada en Bioquímica. Servicio de Inmunoalergia. Hospital General Docente "Salvador Allende".

³ Licenciada en Matemáticas. Investigadora Auxiliar. Departamento de Computación y Metodología de las Investigaciones. Instituto de Medicina del Trabajo.

⁴ Especialista de II Grado en Alergología. Profesor Asistente. Máster en Medicina Tradicional y Acupuntura. Servicio de Inmunoalergia. Hospital General Docente "Salvador Allende".

La falta de respuesta a una batería de antígenos de memoria recibe el nombre de anergia y la detección de individuos anérgicos debe conducir a un estudio más detallado del estado inmunológico de estos sujetos.

El propósito de este estudio fue determinar el patrón de respuesta para las pruebas de hipersensibilidad retardada en una muestra supuestamente sana de la población cubana residente en Ciudad de La Habana, mediante la aplicación de una batería de pruebas con antígenos nacionales.

Métodos

Se aplicaron las pruebas intradérmicas a 87 personas (69 mujeres y 18 hombres), supuestamente sanos, en un rango de edad de 60 a 89 años sin historia de infecciones frecuentes y que no habían padecido ninguna enfermedad infecciosa 1 mes anterior a la prueba, ni habían sido objeto de la administración de vacunas y medicamentos en ese período.

A cada uno se le realizó historia clínica y análisis clínicos indispensables (hemoglobina, hematócrito, eritro, glicemia, etc.), para descartar las patologías que pudieran desvirtuarnos el estudio.

Previamente se había establecido un grupo control de 80 personas con rango de edad de 20 a 35 años, supuestamente sanos escogidos al azar, a los que se les realizaron las mismas investigaciones que al grupo experimental.

Todos los antígenos utilizados (tabla 1) se administraron por vía intradérmica a una dosis de 0,1 cc, en la cara anterior del antebrazo con jeringuillas de tuberculina y agujas número 26. La lectura se realizó a las 48 h, midiendo las dimensiones perpendiculares de la induración con una regla. Se obtuvo la media de los diámetros perpendiculares de la induración para determinar la puntuación media total (PMT). Se consideró la prueba a partir de los 5 mm de induración.

Una persona fue definida como anérgica, si su respuesta a todos los antígenos estaba por debajo de 5 mm en la induración a las 48 h. Cualquier respuesta mayor o igual que 5 mm indica un sistema inmune celular normal y por lo tanto ausencia de energía. Asimismo, todas las pruebas cutáneas fueron administradas y leídas por la misma persona.

Se calcularon las frecuencias, porcentajes y medias aritméticas para cada antígeno y PMT. Se decidió aplicar una prueba no paramétrica, así como un análisis de varianza de una clasificación (*Kruskal-Wallis*) para comparar cada antígeno entre los grupos etáreos de cada sexo.

TABLA 1. Tipo y concentración de las sustancias aplicadas

Antígenos	Concentraciones	Unidades
Estafilococo coagulasa + Estreptococo grupo A <i>Proteus mirabilis</i>	500 millones de gérmenes en 250 mL de Buffer en Evans	Unidades de nitrógeno proteico
Tétanos	1:10	Peso/volumen
<i>Cándida albicans</i>	1:100	Peso/volumen
<i>Tricophyton mentagrophytes</i>	1:100	Peso/volumen
Control	Solución Buffer de Evans	

Resultados

En la tabla 2 se exponen los valores de respuesta positiva para cada antígeno según el sexo. En el grupo experimental fueron superiores en el sexo femenino, y en el grupo control fueron superiores en el sexo masculino. La tabla 3 muestra los resultados de induración para cada grupo etáreo y sexo.

En todos los grupos de edades la PMT fue ligeramente superior en las mujeres que en los hombres, dentro del grupo control y el grupo experimental, exceptuando el grupo de edades de 80 a 89 años.

Se compararon dentro de cada sexo si había diferencias en el comportamiento en

las variables en los grupos 60-69, 70-79 y 80-89 años. Se encontró que para el sexo femenino se obtuvo un comportamiento diferente con un nivel de significación $<0,05$. Asimismo, no se encontraron diferencias significativas entre los sexos de cada grupo etáreo para la respuesta a los antígenos.

Obtuvimos 44 ancianos (50 %) con pruebas negativas (menor que 5 mm) y 16 respondieron a 1 ó 2 antígenos solamente para un 68,3 %. En el grupo control no se observaron individuos anérgicos.

Debemos tener presente que en nuestro estudio la muestra de mujeres es mucho mayor que la de hombres, los cuales constituyeron solo una tercera parte, y esto pudo haber influido en los resultados.

TABLA 2. Porcentaje de respuestas a los antígenos en los casos estudiados

Antígenos	Mujeres positivos (n = 69)		Hombres positivos (n = 18)	
		%		%
Estafilococo	7	10,44	1	5,55
Estreptococo	9	13,04	2	11,11
Tétanos	10	14,49	2	11,11
<i>Proteus</i>	22	31,88	3	16,06
Cándida	14	20,28	4	22,22
Tricofitos	5	7,29	3	16,66

TABLA 3. Resultados de las medias aritméticas para cada antígeno por grupo de edad y sexo

Grupos Edad (años)	Sexo	Antígenos						Puntuación media total
		Estafi- lococo	Estrep- tococo	Tétanos	<i>Proteus</i>	Cándida	Tricofitos	
16-35 (control)	Mujeres	5,1	5,1	5,4	5,9	6,8	6,2	34,5
	Hombres	5	5	6	5	6,6	5,1	32,7
60-69	Mujeres	2,6	2,4	2,5	4,3	3,3	2,1	17,2
	Hombres	2,2	2,6	1,7	1,7	2,8	2,6	13,6
70-79	Mujeres	1,3	2,3	2,8	2,5	2,6	1	12,5
	Hombres	1,1	1,1	3,5	1,6	3,5	1,5	12,3
80-89	Mujeres	1,2	0,2	1,7	1,6	0,6	0,3	5,6
	Hombres	2,1	2,1	4	4,3	3	1	16,5

Discusión

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada (PCHR), a pesar de las desventajas que muchos señalan,⁵ tienen aplicación médica en la identificación de la función inmunitaria celular. La prueba intradérmica relativamente simple continúa siendo un instrumento útil para establecer un diagnóstico, siempre que se observen los requisitos que aseguren una correcta aplicación.⁶

En nuestra investigación los mayores porcentajes de resultados positivos se alcanzaron en las mujeres, con los antígenos proteus, cóndida y tétanos. En los hombres la cóndida, el proteus y tricofito.

En otros estudios realizados en nuestro país los mayores porcentajes de resultados positivos se alcanzaron en las mujeres con los antígenos toxoide tetánico y cóndida, mientras que en los hombres con el toxoide tetánico, tuberculina y cóndida.⁷ A pesar de que en el trabajo anteriormente señalado se utilizó la técnica de multipuntura, consideramos importante mencionarlo pues existen pocos estudios nacionales en relación con las pruebas cutáneas demoradas. Otros autores en diversos países^{8,9} coinciden en que los mayores porcentajes de respuestas correspondieron a la tuberculina, cóndida, tétanos y difteria.

Las diferencias entre los resultados informados podrían deberse a diversas causas como: esquema de vacunación empleados en las poblaciones objeto del estudio, condiciones de vida, factores genéticos, nutricionales y diferencias climáticas.

El elevado porcentaje de positividad para la *Candida albicans* en la muestra que analizamos podría ser explicado por las condiciones tropicales de nuestro país, donde está considerada como una de las principales causas de infecciones micóticas.¹⁰

En nuestro estudio se evidencia que una batería de pruebas para nuestra población mediante PCHR, debe incluir en la batería seleccionada los antígenos siguientes: tetánico, *Cándida*, *Proteus* y tricofito.

A pesar de que la inmunidad mediada por células se encuentra disminuida en las personas "viejas", las consecuencias de esta disminución no están claramente establecidas.¹¹ Se plantea que esta disminución en la inmunidad celular trae como resultado un aumento en la morbilidad y mortalidad.

En nuestro estudio observamos un alto porcentaje de ancianos que no respondieron a todas las pruebas intradérmicas o presentaron una lectura por debajo de los 5 mm de induración. En este aspecto coinciden nuestros hallazgos con otro trabajo realizado en 1986 por *Orta I*, que explora la respuesta la respuesta inmune en un grupo de residentes en un hogar de ancianos de Ciudad de La Habana.

En los últimos años se ha comprobado que la respuesta inmune puede ser afectada por el estrés, y se plantea que las pruebas demoradas son básicas para el diagnóstico clínico.^{12,13}

Existen varios experimentos donde se pone de manifiesto que después del estrés el número de linfocitos disminuye y los neutrófilos aumentan, por lo que existe una redistribución de las células inmunes de la sangre a otros compartimientos del cuerpo.¹⁴

La piel es un órgano diana donde se puede medir la hipersensibilidad retardada a través de las células de memoria que participan en la respuesta inmune y forman parte de las pruebas diagnósticas, como por ejemplo, la prueba de tuberculina que no es más que una prueba de hipersensibilidad demorada.

Resultan destacables las diferencias encontradas en la reactividad cutánea, la

cual si bien está significativamente afectada en el grupo de ancianos, al valorarlo globalmente, lo está mucho más en los subgrupos de más edad dentro de la muestra. Esto también lo constatamos en la relación a la PMT, donde se observa una diferencia significativa entre el grupo control y el experimental, pero a su vez observamos cómo a medida que la edad avanza, ella disminuye.

Estudios recientes muestran la asociación entre inmunidad celular deprimida y disminución de la supervivencia en poblaciones de ancianos.¹⁵⁻¹⁷

Existen trabajos que van más allá de predecir la morbilidad y mortalidad en una población inicialmente libre de enfermedades graves, utilizando como instrumento una batería de pruebas cutáneas demoradas. Ellos relacionan la función inmunológica inicial, con todas las causas de mortalidad por cáncer, la incidencia del cáncer y

de neumonías en un período de 9 años. Los resultados muestran que la anergia está asociada con la mortalidad en un grupo de personas supuestamente sanas.

La anergia fue un buen elemento de predicción de la morbilidad y mortalidad en una población con una respuesta deprimida a la fitohemaglutinina (PHA). La anergia es más común en pacientes con cáncer que en la población general, es más común en enfermedades graves y en aquellos que presentan un peor pronóstico.¹⁸⁻²⁰

Conclusiones

Pocos indicadores de salud existen para las personas ancianas y pudiera ser valorada la batería de pruebas que determinan la presencia de anergia como un buen indicador predictivo de morbilidad y mortalidad en pacientes de la tercera edad.

SUMMARY: A set of delayed tests (staphilococcus, streptococcus, tetanus toxoid, *Proteus mirabilis*, candidin and trichophytin) was used aimed at evaluating the cellular immunity in vivo in 87 apparently sound subjects over 60. The answer degree was determined by adding up the means of the diameters of the indurations, which was denominated as total mean score (TMS). It was 14 mm for men and 12 mm for women. The results were compared by sex and age groups.

Subject headings: **HYPERSENSITIVITY, DELAYED; CLONAL ANERGY; IMMUNITY, CELLULAR; AGED.**

Referencias bibliográficas

1. Ballester J. Alteraciones de la respuesta inmune en el envejecimiento. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1987;3:69-79.
2. Hallgren HM, Yunis E. Supressor lymphocytes in young and age humans. Immunology 1977;118(6):2004.
3. Hallgren HM, Buckley CG, Gilbertsen VA, Yunis EJ. Lymphocytes phytohemagglutinin responsiveness, immunoglobulins and autoantibodies in aging humans. Immunology 1973;3(4):110.
4. Finch CE, Schneider EL. Senectud y medicina geriátrica. En: Cecil. Tratado de medicina interna. 20 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1998:14-8.
5. Razzaque A, Blose DA. Delayed type hypersensitivity skin testing. Arch Dermatol 1983;119:934.
6. Stites D. Inmunología básica y clínica. La Habana: Editorial Científico Técnica, 1987: 358.

7. Valle L, Rivero R, Macías C, Larigados L. Aplicación de la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada (multitest IMC) en adultos sanos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1987;3:97.
8. García Sabrido JL. Multitest. Un nuevo método de multipuntura instantánea para el estudio de la inmunidad in vivo. Informe preliminar. Respuesta en individuos sanos. *Cir Esp* 1963;37:39.
9. Biron G. Etude une population francaise de reference de hypersensibilite cutanéé retardéé par le dispositer Multitest IMC. *An Anesth Fr* 1981;3:270.
10. Alfonso-Armenteros J. Micología médica: micosis observadas en Cuba. La Habana: Editora Científica, 1965:156.
11. Ronald W, Hart A. Review of recent biological research on theories of aging. *Rev Biol Res Aging* 1985;2:3.
12. Gordin F, Hartigan P. Delayed type hypersensitivity skin test are in independent predictor of human immunodeficiency virus disease progression. *J Infes Dis* 1994;169:895.
13. Castillo A, López R, Lobeck A, Hernández A, Carrillo R, Gravalosa AJ. Estrés y alteraciones de la reacción inmunitaria en sujetos de la tercera edad. *Rev Alergia México* 1993;15(5):114.
14. Firdaus S, Bruce S. Stress. Induced enhancement of antigen specif cell-mediated immunity. *J Immunol* 1996;156:2608.
15. Thomson-Roberts I, Youngchaiyud U, Whittingham S, Mackay I. Aging immune response and mortality. *Lancet* 1974;2:368.
16. Godwin J. Immunological responses of a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1992;48:403.
17. Johnston-Early, Cohen HM, Fossieck EB, Harwood S, IHDE CD, Bunn AP, et al. Delayed hypersensitivty skin testing as a prognostic indicator in patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1983;52:1395.
18. Gende E, Baltrusch H. Early experience and development of cancer in later life: implications for psychoneuroimmunologic research. *J Neurosci* 1990;51:257.
19. Hershman MJ, Cheadle WG, Apped SH, George CD, Davidson PF, Cost ^TKM. Comparison of antibody response with delayed-hypersensitivity in severely injured patiens. *Arch Surg* 1989;124:339.
20. Wayne SJ, Rhyne RL, Garry PJ, Goodwin JS. Cell-mediated immunity as a predictor of morbidity and mortality in subjects over 60. *J Gerontol Med Sci* 1990;45(2):M45-8.

Recibido: 9 de abril de 1999. Aprobado: 26 de julio de 1999.

Dra. Ada Méndez Castillo. Hospital General Docente "Salvador Allende". Calzada del Cerro No. 1551, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.