

## T I S I O L O G I A

## INTERPRETACION DE LA PRUEBA DE TUBERCULINA EN NIÑOS

Grettel Salas Ortega \*

### S U M M A R Y

**Early diagnosis of latent tuberculosis infection largely depends on tuberculin skin test. There are loads of variables and parameters associated with the precise administration and interpretation of this test. Induration diameter should be correlated with age and the socioepidemiological situation that enlarge the risk of infection and illness caused by tuberculosis. A positive skin test indicates the presence of an infection by mycobacteria but not always an illness; a negative test does not totally exclude infection or illness. Vaccination with bacillus Calmette Guérin does not contraindicate application of tuberculin skin test and a positive skin test in children and adolescents should not be attributed**

**to prior vaccination in neonatal period.**

**Descriptores:** BCG, PPD, Prueba cutánea de tuberculina, Tuberculosis

#### Correspondencia:

Grettel Salas Ortega, Teléfono: 3906898, Fax: 2527240, E-mail: gresalas1@hotmail.com.

**Abreviaturas:** AAP, Academia Americana de Pediatría; BCG, bacilo de Calmette Guérin; DOTS, en inglés Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado; OMS, Organización Mundial de la Salud; PPD, en inglés Derivado Proteínico Purificado; TB, tuberculosis; VIH, Virus de Inmunodeficiencia Humana.

### I N T R O D U C C I Ó N

La tuberculosis (TB) continúa siendo una de las principales cau-

sas de muerte por enfermedad infecciosa a nivel mundial, a pesar de la existencia de tratamientos eficaces, medidas y procedimientos para su control. (8) Durante los últimos quince años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha fortaleciendo los Programas de Control para la Tuberculosis e implementando la estrategia DOTS (siglas en inglés para Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) en un intento por controlar esta enfermedad. En 1993, la OMS declaró a la tuberculosis como una emergencia mundial. (12) En Costa Rica, en el año 2004 se reportaron 595 casos de TB, para una incidencia de 14 casos por 100.000 habitantes y una mortalidad de 1,2 por 100.000 habitantes con

\* Médicos General

tendencia al descenso en los últimos años. (18) La incidencia por grupos de edad muestra que conforme ésta aumenta, mayor es la incidencia de TB en la población, siendo los menores de 14 años el grupo con la incidencia más baja. (16) Entre menor sea la edad del niño al momento de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, mayor es el riesgo de que progrese a enfermedad tuberculosa. (2, 16) Sin tratamiento profiláctico, 40% a 50% de los niños con infección desarrollan la enfermedad en 1 a 2 años. (14) El oportuno diagnóstico de infección tuberculosa latente, es un componente importante de cualquier programa de control de TB. El diagnóstico de infección dependerá de la búsqueda detallada de factores de riesgo de un paciente y de la aplicación de la prueba de tuberculina o PPD (siglas en inglés para Derivado Proteínico Purificado). El objetivo de este documento es plantear las bases para una interpretación adecuada de la PPD, ya que se requiere del conocimiento de posibles elementos que puedan producir confusión como es la vacunación con el bacilo de Calmette Guérin (BCG) y de la correlación de la medida en milímetros de la PPD con los factores de riesgo del paciente.

### Prueba de tuberculina

Esta prueba se basa en el hecho de que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* produce una hipersensibilidad retardada a

ciertos componentes antigenicos del bacilo, contenidos en extractos filtrados de cultivo llamados "tuberculinas". (3) Este extracto proteico purificado derivado de tuberculina, es lo que se conoce internacionalmente como PPD. La prueba de tuberculina es el método más utilizado para detectar personas infectadas con *Mycobacterium tuberculosis*. (11) La tuberculina tiende a ser absorbida por el vidrio o el plástico, por lo que nunca debe ser transferido a otro recipiente y debe ser administrada lo más rápido posible después de haber llenado la jeringa. La tuberculina debe ser conservada en refrigeración a 4°C, sin congelar y preservada de la luz. (3)

### Bases inmunológicas de la reacción tuberculina

La prueba de la tuberculina es un ejemplo clásico de hipersensibilidad tardía o mediada por células. Los linfocitos T sensibilizados por un contacto previo con el bacilo, al estar nuevamente en contacto con los antígenos de la PPD, liberan citoquinas. (3) En la zona de inoculación, en un lapso de 48 horas se activan macrófagos, se produce edema, hay proliferación y acúmulo de células mononucleares y depósitos de fibrina. (2, 3) Esta reacción clínicamente se manifiesta como eritema local e induración, siendo máxima entre las 48 a 72 horas después de la inyección intradérmica del antígeno. (4) Histológicamente se caracteriza

por un infiltrado dérmico denso de células mononucleares incluyendo linfocitos y macrófagos. (10) La reacción típica de la PPD inicia 5 a 6 horas después de su administración, es máxima entre las 48 a 72 horas y desaparece en el transcurso de varios días. (2) En algunas personas puede producirse una reacción alérgica en las primeras 24 horas que luego desaparece. Esta reacción es secundaria a la alergia a la tuberculina o a ciertos polisacáridos del diluyente. (10) Estas reacciones desaparecen a las 24 horas y no deben confundirse nunca con una hipersensibilidad tardía. (2, 3, 10)

### Administración y lectura de prueba de tuberculina

La prueba cutánea de la tuberculina aceptada actualmente se realiza con la técnica de Mantoux, que consiste en la aplicación intradérmica de 0,1ml de PPD en la superficie dorsal del antebrazo, con la formación de una pápula de 6 a 10mm. (2) La lectura debe realizarse entre 48 y 72 horas después de aplicada la PPD, con el brazo levemente flexionado. (3) Para estandarizar el diámetro de la induración, esta debe ser medida transversalmente al eje mayor del antebrazo y siempre debe anotarse en milímetros. (10) Solamente se debe medir la induración, no el eritema y si no existe induración deberá anotar "0 mm" en lugar de "negativo". (4) La induración con vesiculación y necrosis se interpre-

tará siempre como positiva. (3)

### **Interpretación de la prueba de tuberculina**

La prueba de tuberculina es utilizada mundialmente para identificar pacientes con infección tuberculosa latente. (15) La interpretación de la PPD en niños depende, al igual que en el adulto, del diámetro de induración, pero también de la edad del niño y de la situación socioepidemiológica que aumenten el riesgo de infección y enfermedad tuberculosa. (2) Para definir una reacción positiva, la American Thoracic Society estableció, con base en estudios epidemiológicos, tres valores de corte (induración  $\geq 5$ ,  $\geq 10$  y  $\geq 15$  mm), con el fin de aumentar la sensibilidad y especificidad de la prueba de tuberculina. (3) En el cuadro 1 se muestran los valores positivos de la prueba en niños, establecidos por la Academia Americana de Pediatría (AAP), (2) según el riesgo de infección y de padecer la enfermedad tuberculosa. Estos valores son los mismos que el Ministerio de Salud establece para Costa Rica. (12)

Existen ciertas situaciones que pueden inducir a error a la hora de interpretar una prueba. Una PPD positiva no significa enfermedad activa; (4) lo único que indica es que el niño ha sido infectado en algún momento de su vida con una micobacteria, ya sea *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas o vacunación re-

### **Cuadro 1. Valores positivos de la PPD en niños**

#### **Induración $\geq 5$ mm**

Niños en contacto cercano con un caso confirmado de tuberculosis

Sin tratamiento

Iniciando tratamiento aún con sintomatología

Con tratamiento no supervisado

Niños sospechosos de padecer tuberculosis.

Radiografía de tórax con cambios radiológicos que sean compatibles con tuberculosis activa o previamente activa.

Evidencia clínica de tuberculosis.

Niños con infección por VIH y niños inmunosuprimidos por tratamiento con esteroides u otras drogas

#### **Induración $\geq 10$ mm**

Niños con alto riesgo de enfermedad diseminada:

Niños menores de cuatro años de edad.

Factores médicos de riesgo, como: enfermedad de Hodgkin, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, desnutrición.

Niños con mayor riesgo de exposición a casos de TB:

Nacidos o hijos de padres nativos de regiones con alta prevalencia de TB: Latinoamérica, Asia, África.

Viajes a regiones con alta prevalencia.

Niños con exposición frecuente a adultos infectados por VIH, usuarios de drogas intravenosas, indigentes, residentes de asilos u hogares de cuidado, personas encarceladas o inmigrantes.

#### **Induración $\geq 15$ mm**

Niños de cuatro o más años sin factores de riesgo agregados.

ciente con *Mycobacterium bovis* de la BCG, (12) pudiendo estas dos últimas inducir a un resultado falso positivo. Los únicos casos en los que se puede reconocer que hay infección reciente es cuando se cuenta con una PPD negativa y al repetirlo 6 a 12 meses después es positiva y a esto se le llama conversión. (4) Por otra parte, existen

condiciones relacionadas con la persona o con la técnica que son capaces de suprimir la respuesta de hipersensibilidad tardía a la PPD. Aproximadamente un 10% de los niños inmunocomprometidos con baciloscopías positivas no reaccionan inicialmente a la PPD. (12) Esto quiere decir que una PPD positiva indica infección pero no

siempre enfermedad y una prueba negativa no excluye totalmente infección o enfermedad. (1) Se deben de conocer los factores que se asocian tanto a los resultados falsos positivos como los falsos negativos de la prueba de tuberculina.

### Falsos negativos

#### Factores relacionados con la persona:

**Infecciones activas:** la enfermedad tuberculosa, en especial la diseminada o con afección de las serosas (menígea, pleural) y algunas virusis como sarampión, parotiditis, varicela y VIH, pueden deprimir la reacción cutánea a la PPD. Entre un 10% a un 25% de los paciente con enfermedad tuberculosa no presentan hipersensibilidad tardía en la prueba cutánea y aproximadamente 30% de las personas portadoras del VIH y más de la mitad de los pacientes con SIDA, tendrán reacciones ≤5mm. (4) Otras infecciones que pueden producir falsos negativos son las bacterias ( fiebre tifoidea, brucelosis, lepra) y las infecciones parasitarias intestinales.

**Vacunas con virus vivos:** la reciente vacunación con virus vivos atenuados como son sarampión, rubéola, parotiditis, polio y varicela, pueden suprimir temporalmente la respuesta de hipersensibilidad tardía a una PPD. (3) La AAP (2) indica que una PPD puede ser administrada al mismo tiempo que las vacunas de virus vivos, o de lo

contrario, recomiendan esperar 6 semanas posvacunal para colocar la PPD.

**Condiciones médicas concomitantes** que puedan debilitar el sistema inmunológico, como son: hipoproteinemia severa, insuficiencia renal crónica, desnutrición, neoplasias (enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia), sarcoidosis, estrés postquirúrgico o quemaduras extensas. (3)

**Terapia inmunosupresora con corticoesteroides u otras drogas.** La AAP (2) indica que una PPD puede ser administrada al mismo tiempo que se inicia la terapia sistémica con corticoesteroides y tanto los resultados positivos como negativos son seguros. Si la PPD se coloca posterior al inicio con corticoesteroides, un resultado positivo es seguro, pero el significado de un resultado negativo es desconocido ya que no se sabe si se trata de un resultado negativo real o un falso negativo. La dosis, frecuencia y duración del tratamiento con corticoesteroides que confiere riesgo de resultado falso negativo en niños y adolescentes es controversial. (2)

**Edad:** Neonatos o ancianos. (3)

**Periodo de ventana:** Tras la infección, puede demorar de 2 a 12 semanas para la positivización de la PPD. (1, 14)

#### Factores relacionados con la técnica:

Algunos factores que se relacionan con la técnica de administración y lectura de la PPD son el almacenamiento y conservación inadecuada de la tuberculina (exposición a luz o al calor), antígeno caducado o contaminado, permanencia mayor de 30 minutos en la jeringa, inyección de muy poco antígeno o la inyección subcutánea de la PPD, ya que disminuyen la respuesta a la tuberculina o la induración es muy profunda y no puede ser medida.

(3) La medición de la PPD está sujeta a errores subjetivos del que realiza la lectura, (9) en especial si esta se encuentra cerca de los valores de corte que separan resultados positivos de negativos. (13) Una medición muy temprana o muy tardía puede dar como resultado falsos negativos. (15)

### Falsos Positivos

La PPD contiene más de 200 antígenos de *M. tuberculosis*. Muchos de estos antígenos son semejantes a los del *M. bovis* de la BCG y a micobacterias no tuberculosas (*M.avium*, *M.intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. abscessus* y *M.kansasii*) que pueden provocar reacciones cruzadas con la PPD y resultados falsos positivos. (2)

#### Aplicación de la PPD en niños vacunados con BCG

La vacuna de la BCG la desarrollaron Calmette y Guérin, en el Instituto Pasteur, en el año 1908 con cepas atenuadas de *M. bovis*. (3) En un metanálisis acerca de la eficacia de la BCG en la prevención de TB, Colditz et al, concluye que la vacunación protege en un 64%

contra meningitis tuberculosa y un 78% para enfermedad diseminada en niños. (5,8) El efecto protector para la TB pulmonar es mucho mas bajo. Sin embargo, está bien establecido que la BCG no es una vacuna óptima en el control de la enfermedad debido a que no confiere inmunidad en el adulto y no previene la infección por micobacteria. (8,16) La vacunación previa con BCG es uno de los factores que más controversia ha generado al interpretar correctamente una PPD. Esto ha provocado confusión y la idea equivocada de que personas previamente vacunadas necesariamente tienen una prueba de PPD positiva, así como el temor de que interfiera con la búsqueda de individuos infectados. La vacunación con BCG provoca que 12 semanas después de la vacunación aparezca en el 90% de los niños una reacción positiva a la PPD, que se distingue por induración mayor o igual de 10 mm. Conforme pasan los años la reacción se atenúa; rápidamente en los individuos vacunados en período neonatal y más despacio en aquellos a mayor edad. (11) La administración de la PPD en niños mayores de un año, vacunados con BCG al nacimiento, resulta en una reacción negativa con induración de menos de 10 mm. (1) Esta reacción es menor cuanto más tiempo ha pasado desde la vacunación y comúnmente es cercana a cero al realizarse después de 10 años de aplicada la BCG. (11) La reacción de hipersensibilidad tardía se

reactiva nuevamente cuando existe infección por *M. tuberculosis* o por el efecto booster al aplicar repetidamente la tuberculina. (4) La positividad de la tuberculina se mantiene de por vida, incluso luego de que el tratamiento ha sido administrado. (1, 14) Chee et al, evaluaron las pruebas de tuberculina de un grupo de adolescentes de Singapur que habían sido vacunados con BCG al nacer y de otros que habían sido revacunados en la adolescencia y se evaluó el riesgo de desarrollar TB cuatro años después de haberles practicado una PPD. El estudio encontró que los adolescentes que habían recibido una BCG al nacimiento, 10 mm de induración es el corte con mayor sensibilidad y especificidad para predecir infección tuberculosa. (6) La evidencia respalda la conclusión de en que los niños nativos de países con alta incidencia de TB, como es el caso de Latinoamérica, es significativamente mayor la posibilidad que una PPD positiva ( $\geq 10\text{mm}$ ) se deba a infección tuberculosa que al efecto de inmunización por BCG. Un niño o adolescente vacunado con BCG durante el período neonatal, no se debe atribuir una PPD positiva a la vacunación y se debe descartar enfermedad tuberculosa. (17)

En la actualidad no se considera que la vacunación previa con BCG sea una contraindicación para la aplicación de la PPD y se recomienda su uso siempre que haya un incremento en el riesgo de in-

fección por tuberculosis. (1, 4, 7) En esta condición, los criterios para considerar una PPD positiva son los mismos tanto para los niños vacunados como para los niños no vacunados con BCG. (1)

## C O N C L U S I Ó N

La tuberculosis continúa siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad en adultos y niños a nivel mundial. El resurgimiento de esta enfermedad se debe a múltiples factores como son la infección por VIH, la marginación, el hacinamiento y la falta de apego al tratamiento lo que ocasiona la aparición de cepas resistentes al tratamiento convencional. La población pediátrica es especialmente vulnerable al contagio por un adulto enfermo y un niño infectado representa un evento centinela de una transmisión reciente en la comunidad. El diagnóstico temprano de infección tuberculosa es esencial en los programas de control de tuberculosis y por esta razón es crucial que los médicos se familiaricen con esta enfermedad, ya que todos somos responsables de ayudar en el control de la tuberculosis.

## R E S U M E N

El diagnóstico temprano de infección tuberculosa latente depende en gran medida de la prueba cu-

tánea de tuberculina. Existen numerosas variables y parámetros asociados con la administración e interpretación adecuada de esta prueba. En ella se debe correlacionar el diámetro de induración de la prueba de tuberculina con la edad y la situación socioepidemiológica de riesgo de infección y enfermedad por tuberculosis. Una prueba positiva indica infección por una micobacteria, pero no siempre enfermedad tuberculosa y una prueba negativa no excluye totalmente infección o enfermedad. La vacunación con el bacilo de Calmette Guérin no contraindica la aplicación de la prueba de tuberculina y una prueba positiva en niños o adolescentes no debe ser atribuida a la vacunación previa en período neonatal.

## B IBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Screening for tuberculosis in infants and children en. *Pediatrics* 1994 Jan; 93(1):131-134.
2. American Academy of Pediatrics, Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004 Oct; 114(4):1175-1201.
3. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Respir Crit Care Med* 2000 Apr; 161(4):1376-1395.
4. APIC Guidelines Committee. APIC position paper: responsibility for interpretation of the PPD tuberculin skin test. *Am J Infect Control* 1999; 27(1):56-58.
5. Brewer TF. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guérin vaccine: a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis* 2000 Sep; 31(3):S64-67.
6. Chee CB, Soh CH, Boudville IC, Chor SS, Wang YT. Interpretation of the tuberculin skin test in Mycobacterium bovis BCG-vaccinated Singaporean schoolchildren. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Sep; 164(6):958-961.
7. Cohn DL. The effect of BCG vaccination on tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Sep; 164:915-916.
8. Colditz GA, Brewer TF, Berky CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994 Mar; 271(9):698-702.
9. Kendig EL, Kirkpatrick BV, Carter WH, Hill FA, et al. Underreading of the tuberculin skin test reaction. *Chest* 1998 May; 113(5):1175-1177.
10. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis* 2002 Feb; 34(3):365-370.
11. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacilli Calmette-Guerin vaccination tell us? *Clin Infect Dis* 2000 Sep; 31(3):S71-74.
12. Ministerio de Salud Costa Rica, Caja Costarricense de Seguro Social, INCIENSA. Manual de normas de atención y vigilancia para el control de la tuberculosis 2004. San José, Ministerio de Salud, 2004
13. Pouchot J, Grasland A, Collet C, et al. Reliability of tuberculin skin test measurement. *Ann Intern Med* 1997 Feb; 126(3):210-214.
14. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003 Oct; 3(10):624-632.
15. Singh D, Sutton C, Woodcock A. Tuberculin test measurement: variability due to the time of reading. *Chest* 2002 Oct; 122(4):1299-1301.
16. Valverde K, Soto M, Umaña MA, Castro O. Tuberculosis: revisión de los últimos 10 años en el Hospital Nacional de Niños. *Acta Pediatr Costarric* 1999 Ene; 13(1):17-22.
17. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, Fitzgerald JM. A meta-analysis of the effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57(9):804-809.
18. WHO. Global tuberculosis control. Geneva, Switzerland: WHO, 2006