

ALGUNAS CONSIDERACIONES RESPECTO AL TEST DE TUBERCULINA (PPD)

Dr. Diego Pinna

Cuando se toma la decisión de aplicar un test que nos aproxime al diagnóstico de la enfermedad de un paciente, debe tenerse en claro qué es lo que se espera del mismo, teniendo en cuenta el grado de sospecha clínica pretest, la sensibilidad y especificidad del método, el valor predictivo del mismo al aplicarlo en una población dada, y si la resultante de estos factores cambiará la decisión diagnóstico - terapéutica (nos aleja o acerca al umbral de tratamiento). Además debe tenerse clara noción de si el método aplicado sirve como pesquisa (*screening*).

Cuando los tests han sido aplicados por años, en general, estas consideraciones no se hacen estrictamente, por lo que la interpretación de los resultados se torna, cuando menos, antojadiza.

Uno de los ejemplos de esto es la utilización del test de tuberculina. ¿Sabemos realmente qué queremos obtener de él? ¿Lo aplicamos en las situaciones correctas? ¿Creemos que diagnostica la enfermedad tuberculosa o no? ¿Sabemos cuál es su relevancia en nuestro medio epidemiológico?

En un intento por aclarar algunos de estos aspectos, haremos una breve revisión de la literatura actual.

UTILIDAD

El test sirve para identificar a las personas infectadas con alguna micobacteria. En ningún caso el test sirve para certificar el diagnóstico de tuberculosis activa, dado que éste se realiza con la microbiología^{1,2}.

La micobacteria de mayor relevancia clínico-epidemiológica, en este contexto, es el *M. tuberculosis*, agente que infecta a más de un tercio de la población mundial, con 8 millones de nuevos casos por año y responsable de 2 millones de muertes en el mismo lapso en todo el mundo, con una incidencia reportada en EE.UU. de 5,8 casos/100.000 hab en 2000, y una estimación de 20.000 a 30.000 nuevos casos por año en Argentina^{3,4}.

Al seleccionar adecuadamente a los pacientes que serán sometidos al estudio, con un resultado positivo podemos demostrar la presencia de la Infección Tuberculosa Latente (ITL), en los pacientes que tienen resultado positivo (con diferentes valores de corte, en mm, según grupos de riesgo), con baciloscopia negativa, radiología negativa y sin actividad clínica sugestiva de enfermedad tuberculosa. Serían éstos los pacientes con primoinfección reciente o aquellos con infección latente y alto riesgo de progresar a tuberculosis (TBC) activa^{1,2}.

Es el único método probado para identificar la infección con *M. tuberculosis* en los pacientes que no tienen TBC enfermedad. Detecta la infección 2-12 semanas después de producida.

También identifica infección con otras micobacterias y la producida por la BCG, por lo tanto tiene una sensibilidad alta pero no del 100%, con una especificidad muy baja y un valor predictivo positivo también bajo en pacientes con baja probabilidad de ITL. Los falsos negativos en pacientes con TBC activa son el 25%. De esto se desprende claramente que no es un método adecuado de *screening*; el test debe ser dirigido^{1,2,4,5}.

La identificación de los pacientes con ITL tiene sentido epidemiológico (al tratarlos se elimina al reservorio) y clínico, dado que el tratamiento evita el desarrollo de la TBC enfermedad.

APLICACIÓN

El correcto uso del test de tuberculina depende del conocimiento de todos los puntos mencionados en la tabla 1.

Tipo de antígeno utilizado (PPD)

La infección con *M. tuberculosis* produce una respuesta de hipersensibilidad retardada a ciertos componentes antigénicos del mismo, que son los que se concentran en los purificados de cultivos, denominados tuberculinas. El asilamiento de éstos puede realizarse mediante precipitación, utilizando sulfato de amonio o ácido tricloroacético, obteniéndose pequeñas proteínas menores a 10.000. Da, con algunos lípidos y polisacáridos. El *standard* contra el cual se mide la potencia de la tuberculina es la PPD-S, desarrollada en 1939 por Seibert and Glenn. La potencia se define como la dosis de tuberculina equivalente a 5 unidades de PPD-S (5 UT), que a su vez es la dosis de PPD-S que produce la induración cutánea cuando se administran 0,1mg/0,1ml^{1,2}.

Bases inmunológicas

La reacción con tuberculina, pone de manifiesto el

Tabla 1. Conocimientos básicos para el correcto uso e interpretación del test de tuberculina

- Tipo de antígeno utilizado (PPD)
- Las bases inmunológicas de la reacción
- La técnica de la administración
- La forma de lectura del test
- Resultados de los estudios epidemiológicos
- Experiencia clínica

mecanismo de hipersensibilidad retardada a un antígeno conocido, desencadenada por la llegada de linfocitos T, con liberación de IL 10 e IFN α , produciendo vasodilatación local, formación de fibrina, edema, y la llegada de macrófagos, que es la célula efectora principal. Esta reacción comienza a las 5-6 hs y es máxima a las 48-72 hs.

Técnica de la administración

La aplicación de la tuberculina es mediante el método de Mantoux: inyección intradérmica en el dorso del antebrazo, en una zona alejada de lesiones y venas, con una aguja 27 de 0,25 a 0,5 pulgadas de largo, con el bisel hacia arriba o abajo, debiéndose formar una pápula blanca de 6 a 10 mm de diámetro en el sitio de aplicación. Si alguno de estos pasos no se cumple, se considera fallo en la técnica, por lo que debe repetirse la aplicación, alejada unos pocos centímetros de la primera e identificando correctamente el nuevo sitio^{1,2}.

Lectura del test

La lectura se realiza a las 48-72 hs, midiendo la induración en mm, en forma transversal al eje axial del antebrazo. Jamás debe informarse una lectura como «negativa», sino 0 (cero) mm.

Resultados

En muchos pacientes la reacción al test de tuberculina persiste toda la vida, pero el tamaño de la respuesta puede disminuir con el tiempo, sin embargo, no debe asumirse como secundaria a la BCG una reacción positiva luego de 10 años de la misma ni una induración mayor a 20 mm en cualquier momento (recomendación de expertos), independientemente del *status* inmunológico del paciente³.

Un problema que, si no es anticipado, puede generar interpretaciones erróneas de los resultados, es que la repetición del test en vacunados, principalmente

Tabla 2. Grupos de prevalencia.

Alta Prevalencia

Inmigrantes de países con alta prevalencia de TBC (Latinoamérica y África)

Pobre acceso al sistema de salud

Poblaciones cerradas (geriátricos, correccionales, albergues, centros de detención de drogadependencia)

Drogadictos endovenosos

Alto Riesgo

Niños menores de 4 años

HIV

Contactos (Convivencia más de 8 hs, 3 días a la semana)

Conversión del test de tuberculina

TBC vieja

Comorbilidades

mayores de 55 años, o en quienes tuvieron contacto con el *M. tuberculosis* u otra micobacteria genera el denominado efecto *booster* (efecto de amplificación). Este efecto se pone de manifiesto principalmente dentro del año de sensibilizado, pero estos tiempos se prolongan conforme aumentan las exposiciones a la TBC o si las mismas se realizan más tardíamente a lo largo de la vida, o si el esquema de vacunación es completo o tardío, llegando a verse hasta 10 años después de la administración de la BCG¹⁻³.

Para evitarlo, hay que realizar el Test en dos pasos, tanto en los sometidos a catastro como en aquellos vacunados más de 5 años antes de la realización de un nuevo test.

La forma de realizar el test en dos pasos es la siguiente: determinar por historia clínica o referencia del paciente si ha sido testeado previamente; de ser así, con test de 0 mm, realizar el test (primer paso) y repetirlo en 1 a 3 semanas (segundo paso). La lectura de esta segunda reacción es la que importa. Si esta fuese nuevamente de 0 mm, tener en cuenta que la aparición de una induración en un próximo test, cualquiera sea el momento en que este deba ser realizado (mayor a 5 mm en

Tabla 3. Puntos de corte para el diámetro de la induración según grupos de riesgo.

Reacción mayor de 5 mm de induración	Reacción mayor de 10 mm de induración	Reacción mayor de 15 mm de induración
HIV + Contactos recientes de casos de TBC bacilífera Cambios RxTx compatibles con TBC antigua Pacientes con trasplante de órgano sólido, otros inmunosuprimidos o corticoideoterapia con 15 mg/d por más de 1 mes	Inmigrante de menos de 5 años de un país de alta prevalencia Drogadictos endovenosos Poblaciones cerradas o trabajadores expuestos en: cuarteles, prisiones, geriátricos, hospitales, refugiados, «sin techo», residenciales para pacientes HIV o drogadictos Personal de laboratorio Comorbilidades: silicosis, diabetes, IRC, leucemias y linfomas, carcinoma de cabeza y cuello, CA pulmón, pérdida de peso mayor al 10%, gastrectomizados o con by-pass yeyunoileal. Chicos menores de 4 años Infantes, niños o adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo.	Personas sin factores de riesgo para TBC

HIV+, contactos, transplantados y mayor a 10 mm para el resto) debe tomarse como conversión, indicando nueva infección con micobacterias.

La realización de test repetidos no genera induración ni efecto de amplificación en pacientes no infectados previamente con TBC, dado que la tuberculina no genera respuesta inmune, sino que pone de manifiesto la inmunidad previa^{1,2}.

El tamaño de la reacción a la PPD tiene relación con la vacuna BCG (varía entre los diferentes fabricantes) y va de 0 a más de 15 mm, pero no hay diferencias demostrables en la inmunidad que expliquen este hallazgo. No hubo diferencias en el desarrollo de TBC entre aquellos que tenían PPD de 0, 5, 10 o más de 15 mm post vacunación.

La habilidad de las cepas de BCG para inducir reactividad a la tuberculina no se relaciona con su efecto protector contra la TBC. Una vacuna puede generar protección y el paciente no desarrollar induración ante la tuberculina, o desarrollarla y no ser totalmente inmune ante la TBC, o sus complicaciones¹⁻⁴.

Tampoco hay relación entre la inmunidad y el tamaño de la cicatriz de la BCG. El número de cicatrices se relaciona con la persistencia de la reactividad a la PPD, ya que a mayor número de dosis de BCG, mayor probabilidad de desarrollar induración por lo antes expuesto. Se recomienda asumir a un paciente como no vacunado si no tiene la cicatriz (aunque tenga completo el carnet de vacunación). Del 20 al 25% de los vacunados no desarrollarán cicatriz en el sitio de inoculación.

La distribución de la reacción a la tuberculina cuando la vacunación es antes del año es parecida a la demostrada por la sensibilización con micobacterias no tuberculosas, con la mayoría de las reacciones menores a 10 mm. En cambio, es bimodal cuando la vacunación fue después de los 6 años, con un pico en 0 mm y otro en 12-15 mm, similar a los que tienen infección natural por TBC. Cuanto más tarde es la vacunación, mayor es la proporción de PPD positivas, siendo mayor aún en los que completaron el esquema, demostrando induración hasta 25 años después de la vacunación³.

Experiencia clínica

De la resultante del conocimiento de los puntos antes expuestos, y de la experiencia clínica del médico, se

Tabla 4. Incidencia de TBC según factor de riesgo.

Factor de riesgo	Casos TBC /1000 personas-año
TBC reciente (menos 1 año)	12.9
TBC hace 1-7 años	1.6
HIV +	35-162
Drogadicto EV HIV -	10
Drogadicto EV HIV +	76
Silicosis	68
RxTx que demuestra TBC vieja	2-13.6
Disminución de peso >15% peso ideal	2.6
Disminución de peso 10-14% peso ideal	2
Disminución de peso 5-9% peso ideal	2.2
Sobrepeso < 5%	1.1
Sobrepeso > 5%	0.7

obtendrá la correcta interpretación del test.

Como en toda prueba, uno debe saber si a partir de un resultado dado, se acercará o alejará del diagnóstico, o del umbral de tratamiento, antes de la aplicación del test.

El test de tuberculina tiene diferente valor, de acuerdo al paciente en el cual sea aplicado, y los valores de corte deben ser tenidos en mente antes de solicitar el mismo (test de tuberculina dirigido)

En líneas generales, la positividad del test de tuberculina se define en 3 puntos de corte, considerando el diámetro de la induración, de acuerdo con los grupos de riesgo:

≥ 5 mm: HIV +, corticoideoterapia crónica, transplantados, claros signos de TBC vieja (RxTx)

≥ 10 mm: Comorbilidades. Alta prevalencia - Alto riesgo

≥ 15 mm: Sin factores de riesgo

Los grupos de alta prevalencia de la enfermedad o alto riesgo de desarrollarla son expuestos en la tabla 2.

Por lo tanto, los pacientes que deben ser sometidos al test para la detección de la infección tuberculosa latente son los agrupados en la tabla 3, teniendo cada uno de ellos una relevancia particular de acuerdo con el diámetro de la induración.

La siguiente pregunta que debemos hacernos en un paciente con resultado positivo, por lo tanto diagnosticado como ITL, es si debe o no realizar tratamiento. Es

Tabla 5. Esquemas de tratamiento para la ITL.

Drogas	Duración del Tto (meses)	Intervalo de administración	Nivel Evidencia HIV -	Nivel Evidencia HIV +
Isoniacida	9	diario / bisemanal	A II / B II	A II / B II
Isoniacida	6	diario / bisemanal	B I / B II	C I / C I
Rifampicina-	2	diario	B II	A I
Pirazinamida	2-3	bisemanal	C II	C I
Rifampicina	4	diario	B II	B III

A: preferido; B: alternativa aceptable, C: ofrecer cuando no se puede A y/o B

I: trabajos randomizados, II: no randomizados o hechos en otras poblaciones, III: opinión de expertos

de ayuda en la decisión, conocer las chances de desarrollar TBC activa de acuerdo con las comorbilidades presentes⁶. En la tabla 4 se muestra la incidencia de tuberculosis activa en personas con PPD positiva, seleccionados por factor de riesgo.

Una vez identificado el paciente con ITL, dentro de la valoración para la decisión de tratar, deben considerarse además las reacciones adversas a las drogas a utilizar, así como la adhesión del paciente al tratamiento y la posibilidad económico-social de completarlo, ya que de lo contrario sólo estaremos favoreciendo el desarrollo de cepas resistentes.

Los tratamiento actualmente recomendados de acuerdo con el nivel de evidencia figuran en la tabla 5.

CONCLUSIONES

Como ocurre en muchas oportunidades, la ampliación del conocimiento genera certezas, pero a veces también muchas dudas. En este caso, claramente debemos conocer dichas certezas, para poder interpretar mejor nuestras dudas, luego de pasarlas por el filtro del criterio.

Al igual que en otros tests de bajo grado de certeza hay ciertas recomendaciones a seguir, que para el test de tuberculina son:

1. Bajo ninguna circunstancia un test de 0 mm descarta la TBC activa
2. Bajo ninguna circunstancia confirma TBC activa
3. La induración demuestra infección con micobacterias (no sólo con *M.tuberculosis*) o vacunación con BCG.

4. La induración, de acuerdo al tamaño, demuestra alta probabilidad de ITL en poblaciones seleccionadas, pero no es indicación automática de tratamiento.

5. La induración no implica inmunidad en pacientes vacunados

6. La falta de induración en vacunados no implica anergia ni falta de inmunidad

7. No es un método de screening para TBC

8. Debe realizarse el test en dos pasos ante la posibilidad de desarrollo de efecto booster

9. No es un método de seguimiento del tratamiento de la TBC activa ni de la ITL

10. El resultado es dependiente de la técnica de realización y de la experiencia del operador.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;161:1376-95.
2. Center for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR*, 2000; 49, No. RR-6.
3. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guérin tell us?. *Clin Infec Dis*, 2000;31(sup 3):S 71-4.
4. P.Small and P.Fujiwara. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med*, 2001;345:189-199.
5. Lee E, Holzman R. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infec Dis*, 2002;34:365-70.
6. Iseman M. A 52 year old man with a positive PPD. *JAMA*, 2001;286(16):2015-22.

Sítios recomendados para la actualización de la situación epidemiológica en Argentina:

- www.indec.gov.ar
- www.boletinepidemiologico.gov.ar



En las ramas. A. Nice