

La lectura de la reacción tuberculínica: un tema controversial

Reading the Tuberculin Reaction: A Controversial Issue

Autor: Palmero Domingo

Profesor Titular de Neumonología UBA y USAL
Director del Instituto Prof. Dr. R. Vaccarezza
Jefe División Neumotisiología Hospital Dr. F. J. Muñiz

Roberto Koch, en 1882 demuestra la etiología de la TB y años después (1890) propone en el 10° Congreso Internacional de Medicina de Berlín la tuberculina como un “remedio” para la enfermedad. No funcionó, pero nos legó la denominada posteriormente tuberculina bruta o antigua (OT, old tuberculin) que se usó durante años como diagnóstico de infección por *Mycobacterium tuberculosis* y fue reemplazada por el Derivado Proteico Purificado (PPD) desarrollado por Florencia Seibert en 1934¹. La técnica de aplicación intradérmica de Mantoux (1908), sigue aún vigente².

La OMS recomienda para países con una incidencia de TB < 100 / 100 000 el uso de la detección de infección tuberculosa latente (ITBL) dentro de su estrategia de eliminación de la TB³. Dentro de esta estrategia descolla el uso de las pruebas tuberculínicas. En el mundo existen dos preparaciones del PPD: el RT-23 del Serum Statens Institute de Copenhagen, recomendado por OMS y usado ampliamente en el mundo y el PPD-S, que se utiliza solamente en USA. El PPD hasta la década de 1950 fue utilizado en diferentes concentraciones: 2, 20 y 100 UT del RT-23 y 5 hasta 250 UT del PPD-S, en un intento de detectar con una alta concentración de reactivo biológico a los denominados reactores infratuberculínicos (detectables por el test de BCG, actualmente en desuso). El PPD en concentraciones mayores a 2 UT (RT-23) o 5 UT (PPD-S) fue dejado de utilizar por su exagerada sensibilidad (micobacterias no TB y BCGeizados), que no permitía diferenciar los falsos positivos dada su escasa especificidad⁴. Respecto de la lectura de la intradermorreacción de Mantoux con PPD-2UT también existen discrepancias, dado que el nódulo que se mide transversalmente a las 48-72 h (manifestación de hipersensibilidad retardada) puede tomarse como positivo a distintos niveles de corte: 5, 10 o 15 mm. Según el diámetro del nódulo, en inmunocompetentes, se considera la reacción negativa si miden < 5 mm, dudosa para 5-9 mm y positiva los > 10 mm; en inmunodeprimidos y niños gravemente desnutridos, un nódulo se considera positivo si es ≥ 5 mm. En países o poblaciones de baja incidencia, se aconseja tomar como positivos los nódulos ≥ 15 mm⁵.

Mucho se ha escrito sobre el tema de la sensibilidad y especificidad de la prueba tuberculínica. Por ejemplo, Berkel y col. compararon la sensibilidad y especificidad entre 312 pacientes con TB y 2848 personas sanas no vacunadas con BCG. Tanto la sensibilidad como la especificidad correlacionaron con la tasa de infección de la población siguiendo la regla general que la sensibilidad es mayor cuando se consideran positivos los nódulos de 5 mm con respecto a los de 10 mm y menos los de 15mm, mientras que la especificidad se desplaza en sentido inverso⁶.

Otro tema de discusión (aparte de los sesgos de lectura) son los falsos positivos relacionados con la vacunación BCG y la infección por micobacterias no TB. En un metanálisis de Farhat y col. se encontró que, en 24 estudios que involucraron 240, 203 sujetos vacunados con BCG en su infancia, el 8.5% tuvieron un test tuberculínico positivo atribuible a la vacuna, pero solamente el 1% fueron positivos

luego de 10 años de la vacunación; los falsos positivos atribuidos a micobacterias no TB oscilaron entre 0.1 y 2.3% según las regiones⁷.

Un paso adelante para intentar superar los problemas de especificidad de la prueba tuberculínica han sido los ensayos de liberación de interferon gamma o IF- γ (IGRA's, sigla en inglés), que a través de un ELISA y antígenos específicos del M. tuberculosis, a los que son enfrentadas las células mononucleares sanguíneas, investigan la liberación de IF- γ como respuesta a una ILTB. Existen dos ensayos: T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, United Kingdom) y QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (Cellestis/Qiagen, Carnegie, Australia) que miden a través de 3 antígenos (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7) principalmente la actividad CD4+ sanguínea. Un nuevo test, denominado QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) fue comercializado en 2015 y contiene dos tubos de antígenos: el TB1 contiene péptidos largos de ESAT-6 y CFP-10, que estimulan la respuesta inmune de las células CD4+, mientras que el TB2 contiene péptidos cortos que promueven la respuesta tanto CD4+ como CD8+. No utiliza el antígeno TB7.7. La ventaja de los IGRA's es que no dan reacciones falsas positivas en vacunados con BCG y tampoco con la mayoría de las micobacterias no TB. Su desventaja es el costo⁸.

El trabajo de Karla Joza y col.⁹ aborda aspectos de un tema desafiante: el diagnóstico de la infección latente, el diámetro del nódulo que brinda positividad a la prueba tuberculínica y la adherencia a los estudios de catastro y al tratamiento preventivo (quimioprofilaxis, QP) en contactos escolares de casos de TB.

La OMS acepta como positiva en niños y adolescentes una prueba tuberculínica con PPD 2 UT que presente nódulo ≥ 5 mm en casos de seropositividad al VIH y en niños gravemente desnutridos, y ≥ 10 mm en el resto¹⁰. La Sociedad Argentina de Pediatría consensuó un criterio similar¹¹.

En el estudio de Joza y col. se analizaron retrospectivamente 331 preadolescentes y adolescentes de 12 a 19 años de edad, contactos escolares de TB bacilíferas y residentes en el área programática de mayor incidencia de TB de la ciudad de Buenos Aires. Como bien señalan los autores, es discutible considerarlos contactos estrechos (6 h diarias, la mayor parte de los días) aunque, en la jornada escolar, están muy cerca de serlo¹². Es altamente preocupante la elevada proporción de TB hallada (1.2%, que llevado a una tasa poblacional sería 1208 /100,000), que por otra parte muestra la eficacia del catastro radiológico realizado en esa población y la alarmante situación de la tuberculosis en la franja etárea estudiada.

Un objetivo del trabajo fue comparar dos diferentes líneas de corte para la positividad del nódulo tuberculínico: la recomendada por las guías nacionales e internacionales de 10 mm y, sin tomar conducta terapéutica, una línea de corte de 5 mm, más sensible aunque menos específica que la otra. Fue indicada quimioprofilaxis primaria en los PPD 2 UT negativos (< 10 mm) hasta descartar a los 3 meses el viraje tuberculínico (suspensión de la QP) o confirmarlo (continuación de la QP hasta los 6 meses). Se evaluó también la adherencia al tratamiento preventivo y, lo que es muy importante, efectuaron el seguimiento a 2 años del grupo estudiado sin hallar nuevos casos de TB.

Con una línea de corte de lectura de la intradermorreacción ≥ 10 mm, se consideraron infectados 6,1% de los contactos estudiados, siendo más frecuente en el grupo de 16 a 19 años en comparación con los del grupo de 12 a 15 años, situación tal vez relacionada con la mayor exposición a fuentes de infección no solamente escolares si no también fuera del colegio.

Completaron la quimioprofilaxis primaria y secundaria, respectivamente, 58% y 26% de aquellos contactos en que fueron indicadas; llama la atención la caída de la adherencia en el grupo que efectuó el tratamiento de la infección latente de 6 meses (QP secundaria), tal vez debido a la mayor duración de esta. En realidad, la adherencia a los tratamientos de 6 meses con isoniácida es usualmente baja, y se intenta mejorarla con los nuevos esquemas acortados de 12 tomas de isoniácida / rifapentina¹³.

Con la línea de corte de positividad ≥ 5 mm fue, lógicamente, mayor la proporción de contactos positivos, aunque no puede considerárselos infectados (salvo en el caso de inmunodeprimidos), sobre todo en un población mayoritariamente becegeizada.

En líneas generales, el estudio de Joza y col. muestra la dura realidad de la TB en áreas donde la incidencia es preocupantemente alta y sobre todo en grupos etáreos particularmente vulnerables como preadolescentes y adolescentes.

Bibliografía

1. Cardozo Leao S, Portaels F. Chapter 1: History. En: Palomino JC, Leao S, Ritacco V, et al. Tuberculosis 2007. From Basic Science to Patient Care. Ed. Amedeo Challenge 2007, Berlin, Alemania. P 25-52. Disponible en: <http://pdf.flyingpublisher.com/tuberculosis2007.pdf> (consultado 4/11/2020)
2. Menzies D. Tuberculin Skin Testing. En: Reichman LB, Hershfield ES. Tuberculosis. A comprehensive international approach. Ed. Marcel Dekker, Inc. New York. 2000. p. 279-372
3. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment> (consultado 5/11/2020)
4. Palmer CE. Tuberculin sensitivity and contact with tuberculosis. *Am Rev Tuberc.* 1953; 63: 678-94.
5. González Montaner LJ. Tuberculosis. Ed. MC Comunicaciones Médicas, Buenos Aires, 2001. p: 49-90
6. Berkel GM, Cobelens FGJ, de Vries G, Draayer-Jansen IWE, Borgdorff MW. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9(3): 310-6.
7. M Farhat, C Greenaway, M Pai, D Menzies. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(11): 1192-204.
8. Kim OH, Jo KW, Park S, et al. Comparison of the change in QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERONTB Gold In-Tube results after preventive therapy for latent tuberculosis infection. *PLoS ONE* 2020; 15(6): e0234700. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234700> (consultado 4/11/2020)
9. Joza K, Gallego C, Blumenfeld A, y col. Incidencia de infección tuberculosa latente en un estudio de contactos escolares comparando dos puntos de corte de la prueba de tuberculina. *RAMR.* 2020; 4:
10. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children –2nd ed. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/ (consultado 5/11/2020)
11. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Neumonología Coordinadora: Dra. Norma González. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. 2016. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/criterios-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-de-la-tuberculosis-infantil-nbsp2016.pdf> (consultado 5/11/2020)
12. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Normas Técnicas 2013. Disponible en: <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento155.pdf> (consultado el 5/11/20)
13. Chee CBE, Reves R, Zhang Y, Belknap R. Latent tuberculosis infection: Opportunities and challenges. *Respirology.* 2018; 23 (10): 893-900.