

PRUEBA DE LA TUBERCULINA

J. Hernández Borge.

Sección de Neumología. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

La prueba de la tuberculina (PT) es el método fundamental para diagnosticar la infección tuberculosa. Su historia se remonta al mismo Koch, que elaboró la primera tuberculina en su búsqueda de una vacuna frente a esta enfermedad. Posteriormente von Pirquet (1905) introdujo la cutirreacción y más tarde, en 1908, Mantoux y Mussou la intradermoreacción, que es el sistema usado en la actualidad.

La PT consiste en la administración intradérmica de la tuberculina donde, tras ser parcialmente fagocitada por los macrófagos, provoca una reacción con participación de polimorfonucleares y de alguna célula mononucleada. En las personas sensibilizadas por una infección micobacteriana previa, se incrementa la respuesta inflamatoria inicial y aparece una importante infiltración perivascular linfomonocitaria, reclutada por las linfoquinas de los linfocitos T circulantes, específicamente sensibilizados frente a los antígenos micobacterianos. Esta reacción provoca en la dermis una induración visible y palpable que puede acompañarse de edema y eritema. Las reacciones más intensas pueden presentar vesiculación y necrosis, linfadenitis regional y, en ocasiones, síndrome febril. Esta respuesta (reacción inmune mediada por células) comienza a las 5-6 horas, alcanza su grado máximo a las 48-72 horas y puede persistir varios días.

Desde el inicio surgieron múltiples limitaciones para poder comparar sus resultados, lo que hizo necesaria la estandarización de la técnica (tuberculina a emplear, dosis, método de administración, lectura e interpretación del resultado), así como evaluar las limitaciones de su conservación y los posibles falsos positivos y negativos de la prueba.

ESTANDARIZACIÓN DE LA PT

1) Tuberculina. Se obtiene de un filtrado de cultivo de *M. tuberculosis* esterilizado y concentrado. Las pri-

meras tuberculinas (*old tuberculin*) contenían impurezas y su composición variaba de un lote a otro, lo que dificultaba la comparación de resultados. En 1934 Seibert obtiene el PPD formado por múltiples proteínas de pequeña masa molecular (esto explica su baja especificidad al compartir constituyentes antigénicos con otras micobacterias ambientales). El PPD fue adoptado por la OMS (1951) como estándar internacional (PPD-S), respecto al cual deben estandarizarse todos los preparados comerciales de PPD (PPD-RT21, PPD-RT23, PPD-CT68, etc). El más usado y recomendado por la OMS es el PPD-RT23.

Debe conservarse entre 4-8° C y lejos de la exposición solar, ya que fuera de estas condiciones pierde actividad con el tiempo.

2) Dosis. Debe vehiculizarse en 0.1 cc de disolvente. Numerosos trabajos han establecido que la dosis ideal son 5 UT de PPD-S (equivale biológicamente a 2 UT de PPD-RT23).

3) Método de administración. Mantoux desarrolló un método intracutáneo que se ha generalizado y ha persistido hasta hoy, siendo el recomendado por su precisión y grado de concordancia en sujetos con tuberculosis bacteriológicamente confirmada. Se realiza con una jeringuilla (preferiblemente de plástico) graduada en décimas de centímetro cúbico (insulina) y con aguja de acero corta y biselada (27 g). La zona de inyección suele ser la cara anterior o posterior del antebrazo, lejos de venas o lesiones. La inyección se debe practicar justo por debajo de la piel y con el bisel de la aguja hacia arriba (una buena administración se seguirá de la aparición de una ampolla pálida en el sitio de aplicación que persiste algún tiempo tras la inyección).

4) Lectura del resultado. Inicialmente sus resultados se expresaron como negativo o positivo, posteriormente se intentó cuantificar la reacción por medio de cruces pero una vez estandarizada la dosis y su método de administración, se comenzó a valorar el tamaño de la

Recibido: 9 de noviembre de 2005. Aceptado: 31 de enero de 2006

Correspondencia:
Jacinto Hernández Borge
Apartado de correos, 42
11200 Algeciras. Cádiz
jacinto.borge@teletel.es



Fig. 1 : Envase de tuberculina y jeringa empleada para su administración.



Fig. 2 : Técnica de realización de la intradermoreacción.



Fig. 3: Pápula obtenida inmediatamente tras la administración de la tuberculina

reacción, sobre todo cuando se observó que el diámetro de la misma adoptaba una distribución como la normal. Por ello su resultado debe expresarse, siempre, midiendo en milímetros la induración obtenida, por el diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo (el diámetro longitudinal no ha sido valorado en ningún estudio epidemiológico por lo que no es recomendable su uso). Debe leerse a las 48-72 horas momento en que la induración es más evidente, aunque puede permanecer casi igual durante 4-7 días, para ir debilitándose después. Esta induración es visible, palpable y medible.

La maniobra de medir la induración usando un bolígrafo (método de Sokal) no es más sensible que una palpación directa y cuidadosa, aunque mejora la variabilidad interobservador. La correcta medición del diámetro es fundamental, pues en su cuantificación se basa la interpretación del resultado de la PT. Si no se obtiene induración lo correcto es registrar el resultado como 0 mm, siendo más apropiado sustituir la denominación de negativo por la de *no reactor*. Suele acompañarse de eritema que excede la induración, pero sólo se debe registrar el tamaño de ésta última. La aparición de fenómenos

asociados (vesiculación, necrosis, etc) son altamente específicos de reacciones por infección por *M. tuberculosis*.

La lectura es una de las principales fuentes de variabilidad de los resultados de la prueba. La variabilidad interobservador resulta en desviaciones estándar de hasta 2.5 mm. Esta variabilidad es menor intraobservador aunque continúan observándose desviaciones estándar de hasta 1.9 mm. La unión de la variabilidad en la administración, lectura y respuesta biológica provocan una desviación estándar global de menos de 3 mm, lo que supone variaciones inferiores a 6 mm en el 95% de los sujetos estudiados. Por este motivo se acepta esta medida como criterio para distinguir incrementos en el tamaño de la reacción derivados de variaciones casuales y que no suelen deberse a fenómenos de conversión o "booster".

La causa más frecuente de lectura errónea es interpretarla como positiva o negativa, en vez de leer su resultado. De modo que un mismo resultado puede interpretarse como positivo o negativo dependiendo de múltiples circunstancias. El informe de una PT debería incluir todos los pasos expresados previamente.

FALSOS NEGATIVOS Y FALSOS POSITIVOS DE LA PT

En infectados por *M. tuberculosis*, la PT puede resultar negativa (este hecho se observa en el 25% de los enfermos con tuberculosis en el momento del diagnóstico, y es más frecuente en las formas graves y diseminadas). Incluso estos pacientes acaban por positivizar la prueba en un 50% de los casos. Esta falta de respuesta se ha atribuido a una depresión de los linfocitos T circulantes mediada por células supresoras (monocitos o macrófagos) y sólo se produce en la zona de la aplicación de la tuberculina y no en el área de inflamación.

Otras causas potenciales de falsos negativos son las relacionadas con la tuberculina, su conservación y la téc-

nica de realización (este aspecto es muy importante ya que se ha estimado que un sanitario sin experiencia realiza mal la técnica y/o lectura en un 75% de las ocasiones). Además existen otras condiciones que afectan a la

inmunidad celular y que pueden ocasionar falsos negativos, encabezados por el VIH (pueden llegar a dar negativa hasta en un 50% de los infectados dependiendo del grado de inmunosupresión) (tabla 1).

TABLA 1
FACTORES QUE PUEDEN DAR LUGAR A FALSOS NEGATIVOS DE LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Factores relacionados con la persona a quien se le hace la prueba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre de cualquier origen - Desnutrición - Infección vírica: VIH, sarampión, varicela - Infección bacteriana: tuberculosis, fiebre tifoidea, brucelosis, lepra - Vacunas con virus vivos: Sarampión, polio, parotiditis, varicela - Insuficiencia renal crónica - Leucemias, linfomas, Enfermedad de Hodgkin - Recién nacido. Edades extremas - Estrés. Cirugía. Quemados. Enfermedad mental - Medicación inmunosupresora <p>2. Factores relacionados con la tuberculina empleada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Almacenaje inapropiado - Diluciones inapropiadas - Desnaturalización química - Adsorción por el envase (parcialmente controlada por el Tween 80) <p>3. Factores relacionados con el método de administración:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Administración de escaso antígeno - Inyección subcutánea - Retraso en la administración después de ser extraída del frasco - Inyección demasiado próxima a otros antígenos <p>4. Factores relacionados con el registro del resultado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inexperiencia del lector - Errores |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Los falsos positivos de la PT pueden producirse por muchos motivos aunque los más importantes son la infección por micobacterias ambientales y la vacunación con BCG. En ocasiones se puede interpretar como induración la existencia de un hematoma o de un pequeño absceso en el sitio donde se ha aplicado la PT. En el caso de sospecha de infección por una micobacteria ambiental sería ideal disponer de la sensitina específica y si la respuesta es mayor que con el PPD podría atribuirse a dicha micobacteria (las reacciones cruzadas son pequeñas y solo entre el 2% y el 5% de los sujetos sensibles a micobacterias ambientales producirán falsos positivos para la PT iguales o mayores a 10 mm).

Especial importancia tiene la vacunación BCG sobre todo en zonas con elevadas coberturas de vacunación al nacer. Se debe indagar sobre el antecedente de vacunación, buscar la cicatriz postvacunal (pequeña, nacarada y lisa en zona deltoidea). Hay que tener en cuenta que no todos los vacunados son reactores y que las induraciones

suelen ser de diámetro inferior a las provocadas por la infección por *M. tuberculosis*. Junto a ello, la sensibilidad tuberculínica que ocasiona la BCG no tiene un límite preciso en el tiempo y, aunque en un número importante de casos desaparece, en otros persiste y puede interferir con la interpretación del resultado de la PT (el límite de positividad se sitúa en 15 mm). En zonas con altas tasas de vacunación deberían prevalecer, como criterios para indicar un tratamiento preventivo, el antecedente epidemiológico y la edad.

INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO DE LA PT

La PT como cualquier test diagnóstico tiene su sensibilidad (S) y especificidad (E), que variará notablemente según donde se sitúe el umbral de positividad. Cuanto más cercano a 5 mm, la S será mayor y se diagnosticarán más infectados por *M. tuberculosis*, pero a costa de un

posible mayor número de falsos positivos, y a la inversa (puntos de corte cercanos a 17 mm donde se sitúa la moda de la distribución normal de los enfermos tuberculosos son muy específicos pero poco sensibles). Por este motivo cuando el diagnóstico de infección es muy importante, porque quien la padezca tenga un elevado riesgo de desarrollar tuberculosis (TB), convendrá que el punto de corte tenga la máxima sensibilidad. Por el contrario, si no hay riesgo especial para enfermar, el corte se debería poner en un punto que conlleve el mínimo número posible de falsos diagnósticos positivos buscando la máxima especificidad.

Esto guarda una estrecha relación con el valor predictivo positivo (VPP) de la PT. EL VPP esta directamente relacionado con la prevalencia de la condición que se investiga, por lo que en el caso de sujetos contactos de enfermos tuberculosos contagiantes (baciloscopia positiva de esputo), al ser la prevalencia de infectados muy superior a la de la población general, el punto de corte de 5 mm aporta un VPP del 99%.

De este modo el punto de corte en un área geográfica determinada deberá tener en cuenta la situación frente a micobacterias ambientales (falsos positivos), prevalencia de infección tuberculosa en el grupo poblacional estudiado y riesgo de desarrollar TB del sujeto estudiado (VPP). Esto explica las dificultades a la hora de imponer un punto de corte exacto para la PT.

CONVERSIÓN TUBERCULÍNICA. EFECTO “BOOSTER”

La PT no sensibiliza a los no infectados, por muchas veces que se repita. Al hecho de que la PT provoque una respuesta (resultado igual o superior a 5 mm) en quien previamente había sido clasificado como de *no reactor*, se denomina conversión tuberculínica. Este diagnóstico es de suma importancia si el tiempo transcurrido entre ambas pruebas es inferior a 2 años pues implica una infección tuberculosa reciente y por tanto un elevado riesgo de enfermar. En estos casos siempre hay descartar el efecto “booster”.

Con el tiempo, en el infectado por *M. tuberculosis* se debilita su capacidad de respuesta a la PT, por pérdida de capacidad de los linfocitos T de memoria. Esto puede

provocar una PT negativa en un sujeto infectado, pero como la capacidad de respuesta existe, el PPD empleado en la primera PT actúa como estímulo (“booster”) y, así, una segunda PT puede ser positiva por este fenómeno de recuerdo, clasificando de forma errónea al sujeto como *convertor*. Este efecto no es detectable hasta pasado 7 días de la PT considerada negativa y puede perdurar años. Por este motivo en casos de duda (edades superiores a 55 años, vacunados con BCG) debe repetirse la PT a los 7-10 días de un resultado negativo y aceptarse el segundo resultado como definitivo. También se recomienda en personal sanitario sea cual sea su edad, dadas las consecuencias derivadas de una conversión reciente en este grupo.

INDICACIONES DE LA PRUEBA TUBERCULÍNICA

Como otras pruebas diagnósticas sólo debería ser usada en aquellas personas en las que, de su resultado, puedan derivarse intervenciones terapéuticas. En TB sólo existen dos posibilidades de intervención terapéutica, la del tratamiento de los enfermos y la de la quimioprofilaxis de los infectados con alto riesgo de padecer TB. Para ayuda al diagnóstico de enfermedad tuberculosa, la PT sólo tiene un elevado VPP en los niños y, bastante menor, en pacientes con inmunodeficiencias.

Con respecto a la posibilidad de indicar un tratamiento preventivo, en caso de detección de infección tuberculosa, éste tan sólo estará indicado en los grupos poblacionales de alto riesgo de padecer TB, en los que el VPP es muy elevado. Estos incluyen aquellos que han sido recientemente infectados (contactos de pacientes con baciloscopia positiva, inmigrantes, niños menores de 5 años, vagabundos, drogadictos, residentes o trabajadores en instituciones cerradas, etc) y los que se encuentran en situaciones clínicas asociadas a un riesgo elevado de progresión a enfermedad tuberculosa (Tablas 2 y 3). En estos casos se indicaría tratamiento preventivo sin tener en cuenta la edad. Hoy por hoy no están indicados los programas de cribaje tuberculínico en grupos de bajo riesgo (numerosos falsos positivos y escaso beneficio del tratamiento preventivo).

TABLA 2
INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS ACTIVA EN PERSONAS CON PPD POSITIVO SEGÚN EL FACTOR DE RIESGO

| Factor de riesgo | Casos de TB/1000 personas-año |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Infección tuberculosa reciente | |
| Infección < 1 año | 12.9 |
| Infección 1-7 años | 1.6 |
| Infección VIH | 35-162 |
| Usuarios drogas intravenosas | |
| VIH positivos | 76 |
| VIH negativos | 10 |
| Silicosis | 68 |
| Lesiones radiográficas antiguas | 2-13.6 |

TABLA 3
RIESGO RELATIVO PARA DESARROLLAR TUBERCULOSIS ACTIVA SEGÚN LA SITUACIÓN CLÍNICA

| Situación clínica | RR |
|-----------------------------|---------|
| Silicosis | 30 |
| Diabetes mellitus | 2-4.1 |
| Insuficiencia renal crónica | 10-25.3 |
| Gastrectomía | 2-5 |
| Bypass yeyuno-ileal | 27-63 |
| Transplante | |
| Renal | 37 |
| Cardíaco | 20-74 |
| Cáncer de cabeza o cuello | 16 |

BIBLIOGRAFÍA

- Lordi GM, Reichman LB. Tuberculin skin testing. In: Schloesberg, ed. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. Forth ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999, 65-70.
- J. A. Caminero. Diagnóstico de la infección tuberculosa. Prueba de la tuberculina. En: UICTER ed. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. París 2003: 60-76.
- Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 15-21.
- Miret P, Pina JM. La prueba de la tuberculina en los vacunados con BCG. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 421-424.
- Pesanti EL. The negative tuberculin test. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1699-1709.
- Pina JM, Martín A, González P, López JL, Miret P. La prueba de la tuberculina. *Medicina Integral* 1989; 13: 330-344.
- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
- Villarino M, Brennan MJ, Nolan CM, Catanzaro A, Lundergan LL, Bock NN et al. Comparison testing of current (PPD-S1) and proposed (PPD-S2) reference tuberculin standards. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1167-1171.
- American Thoracic Society. Targeted Tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
- Bouros D, Zeros G, Panaretos C, Vassilatos C, Siafakas N. Palpation vs pen method for the measurement of skin tuberculosis reaction (Mantoux test). *Chest* 1991; 99: 416-419.
- Ozuah PO, Burton W, Lerro KA, Rosentock J, Mulrihill M. Assessing the validity of tuberculin skin test readings by trained professionals and patients. *Chest* 1999; 116: 104-106