

Viraje tuberculino en pacientes pediátricos luego de la vacuna Bacille Calmette-Guérin (BCG)

TUBERCULIN TURNING IN PEDIATRIC PATIENTS AFTER THE VACCINE BACILLE CALMETTE-GUERIN (BCG)

Dra. Sandra Contreras Loy¹
Dr. Guido Andretta²

Los autores Dra. Contreras Loy y Dr. Andretta declaran que no han tenido relaciones financieras pertinentes a este artículo. Este artículo no contiene una discusión sobre el uso de investigaciones no aprobadas de algún producto comercial

Recibido para publicación: diciembre 2013

Aceptado para publicación: diciembre 2014

Abreviaturas

BCG: Vacuna Bacille Calmette-Guérin
PPD: Derivado Proteico Purificado
TB: Tuberculosis
USAC: Universidad de San Carlos de Guatemala

Resumen

Dado que Guatemala es un país en vías de desarrollo, endémico en tuberculosis (*TB*) y con limitado presupuesto asignado al área de salud, cobra importancia practicar la medicina preventiva. Es con esta finalidad que se emplea la vacuna Bacille Calmette-Guérin (*BCG*) en nuestro medio.

Objetivo: determinar el porcentaje de viraje tuberculino en pacientes pediátricos, previamente inmunizados, sin factores de riesgo exposicionales.

Diseño: se estudiaron 295 pacientes sanos, productos de parto sin complicaciones y sin enfermedades de base o riesgo exposicional para *TB* a partir de sus 60 días de vida.

Resultados: los virajes tuberculinicos obtenidos durante la primera prueba fueron en su totalidad nulos, como posibilidades se descartó lo siguiente: defecto en el reactivo de *PPD*, defecto en la actividad de la vacuna *BCG*, defectos en técnica de colocación y lectura de *PPD*; asumiéndose entonces que la principal causa de anergia son factores intrínsecos al paciente, entre ellos la edad, y el estado nutricional como las principales. La re-colocación de una segunda *PPD* a un porcentaje de la muestra tuvo la finalidad de evaluar si con aumentar la edad, aumentaba la probabilidad de viraje, sin embargo únicamente 16% (5 pacientes) viraron, descartando la corta edad como la única causa de anergia. Se obtuvo 100% de anergia durante la primera prueba, y 84% de anergia durante la segunda prueba, en un país con alta cobertura para *BCG*. Anergia atribuible al bajo estado nutricional y poca respuesta antigénica, no se pudo corroborar relación directa entre bajo peso al nacer, bajo peso a los 6 meses y anergia.

Conclusiones: por lo anterior se considera la *PPD* como una buena prueba de tamizaje para tuberculosis, y valores de induración >5 mm., sobre todo >10 mm., se presentan en niños con enfermedad activa, considerándose que en nuestro país la *BCG* no constituye un factor distractor importante de falsos positivos en menores de 6 meses de edad.

Palabras clave: tuberculosis, vacuna *BCG*, viraje tuberculino

Abstract

Given the fact that Guatemala is an underdeveloped country, endemic in tuberculosis (*TB*) (1,2) and with limited budget assigned to Health Care System, it is important to practice preventive medicine, and with this purpose Bacille Calmette-Guérin (*BCG*) vaccine is used.

¹ Residente III postgrado de Pediatría, Hospital Roosevelt. Centro Universitario Metropolitano CUM; Facultad de Ciencias Médicas, USAC. Correo electrónico: sandraecloy@gmail.com

² Pediatra, Infectólogo, Departamento de Pediatría, Hospital Roosevelt

Objective: determine the percentage of tuberculin turning in pediatric patients previously immunized, without expositional risk factors.

Methods: 295 healthy patients, products of childbirth without complications and diseases on base or expositional TB risk from his 60 days of life were studied

Results: There was none positive *PPD* reaction obtained during the first test, the possibilities where the following which were ruled out afterwards: defects in *PPD* reactive, defects in the activity of the *BCG* vaccine, defects in the *PPD* application and measurement; therefore assuming that the main cause of anergy are the patient intrinsic factors, among them, age and nutritional status the most important. The re-test with a second *PPD* to a percentage of the subjects was done to re-evaluate if the increasing age, increases the chance of a positive *PPD*, however only 16% (5 patients) showed positive *PPD*, ruling out the young age as the only cause of anergy. 100% of anergy was obtained during the first test and 84% of anergy during the second test, in a country with high coverage for *BCG*. Anergy was therefore attributed to the low nutritional status and the low antigenic response; however there was not found any direct relation between low birth weight, low weight at 6 months and anergy.

Conclusion: Given all the previous data *PPD* is considered a good screening test for *TB*, and induration values >5mm., especially >10mm., happens in children with active disease, considering that *BCG* does not cause important distraction in the *PPD* reaction in children 6 months age.

Key Words: tuberculosis, *BCG* vaccine, tuberculin turning

Introducción

Siendo Guatemala un país endémico en *TB* (1) es importante encontrar métodos de profilaxis para sus mórbidas complicaciones (2,3) y por este motivo es que se recomienda la inmunización rutinaria al nacimiento con la vacuna *BCG* a todos los niños sanos (4,5). Dado que Guatemala es un país en vías de desarrollo, endémico en tuberculosis (*TB*) y con limitado presupuesto asignado al área de Salud, cobra importancia practicar la medicina preventiva, es con esta finalidad que se emplea la vacuna Bacille Calmette-Guérin (*BCG*) en nuestro medio. Sin embargo su uso casi indiscriminado compromete al personal de salud a conocer sus implicaciones positivas y negativas, entre ellas, su capacidad de falsamente positivizar *a posteriori* una prueba de tuberculina (*PPD*) (6); prueba extremadamente útil en nuestro medio, ya que constituye el método de tamizaje para

la *TB*. En este contexto, con el objetivo de determinar el porcentaje de viraje tuberculino en pacientes, previamente inmunizados, sin factores de riesgo exposicionales, desarrollan una prueba *PPD* positiva, atribuible a la vacuna *BCG*.

Con el objetivo de conocer el grado de influencia distractora de la *BCG*, se han realizado múltiples estudios sobre el porcentaje de viraje tuberculino luego de la inmunización con *BCG* obteniendo resultados ampliamente variables, y surge la interrogante de comprobar si tales valores publicados son similares a la población guatemalteca (7-14).

Este estudio fue diseñado para crear un soporte teórico con el fin de obtener bases metodológicas prácticas de beneficio para la población guatemalteca, que oriente al especialista evaluando a un paciente con prueba de *PPD* positiva, y le permita un mayor margen permisivo, evitando así el uso indiscriminado de antifímicos.

Diseño

Este es un estudio descriptivo longitudinal de incidencia realizado en el Hospital Roosevelt de Guatemala durante el período de enero a diciembre del 2012.

Tamaño muestral: 291 pacientes pediátricos sanos, mayores de 60 días de edad, nacidos e inmunizados con la vacuna *BCG*, en el mismo hospital, escogidos de forma aleatoria

Criterios de inclusión: haber nacido a término por parto eutósico simple sin complicaciones, o cesárea transperitoneal indicada por cesárea previa o causas anatómicas obstructivas y haber sido inmunizados con la vacuna *BCG* previo a su egreso del área de post-parto.

Criterios de exclusión: diagnóstico presuntivo o confirmado de inmunodeficiencias primarias, y cualquier otra patología médica transitoria incluyendo infecciones neonatales o maternas, que pueden potenciar o disminuir la respuesta inflamatoria de hipersensibilidad tardía. Los pacientes con antecedentes familiares de tuberculosis o Estado Combe fueron también excluidos del estudio.

Recolección de datos: se hizo mediante entrevistas a encargados, y posterior prueba de *Tuberculina* por técnica de *Mantoux*: previa antisepsia con algodón y alcohol del área volar del antebrazo derecho (preferentemente) o izquierdo, se colocó de manera intradérmica con jeringa

de insulina 0.1 ml de *PPD* (TUBERCULIN PPD RT 23 551#2TU).

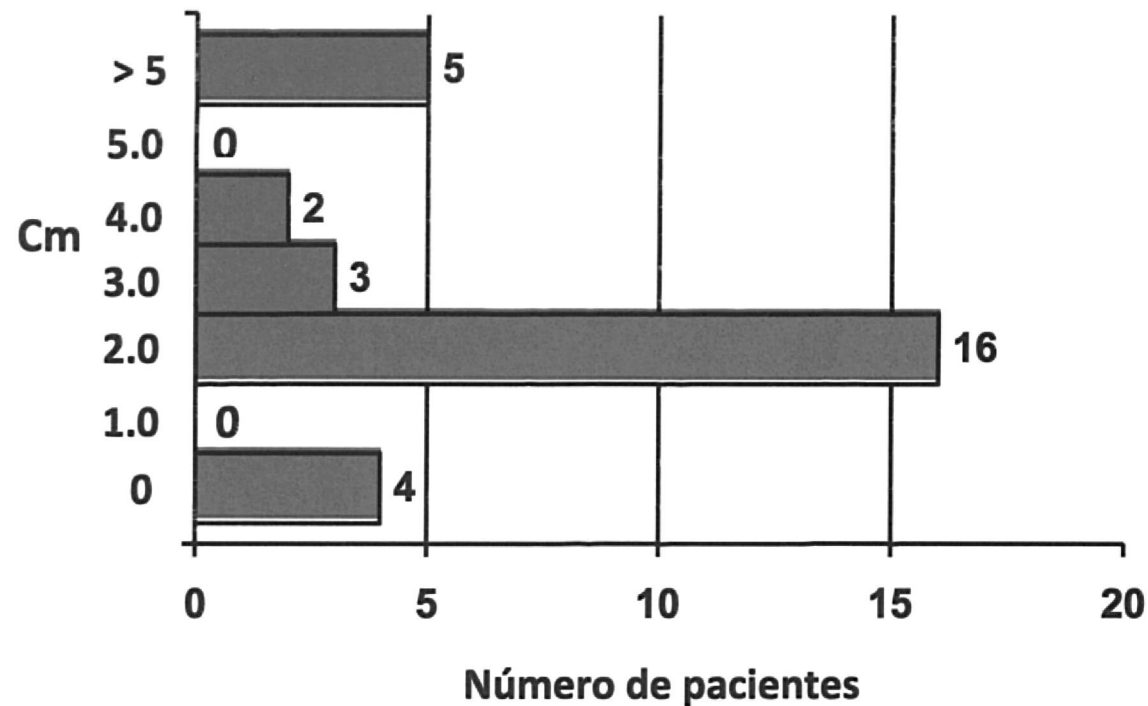
El paciente fue citado en 72 horas en la Clínica de Niño Sano para su re-evaluación y medición de la induración obtenida con la prueba y se llenó la ficha de recolección de datos. Los valores superiores a 5 mm, fueron tomados como reactivos. Un 10% de la muestra con prueba *PPD* negativa, fue citado nuevamente a las 24 semanas de edad (6 meses) a quienes se les repitió todo el procedimiento y se reevaluó la posibilidad de *viraje tuberculino* en esta segunda ocasión.

Resultados

El procesamiento de datos incluyó la asociación de variables: sexo, peso al nacer, diámetro de induración y viraje tuberculino en dos fases, la primera (Prueba No.1) incluyó a 295 pacientes escogidos al azar que cumplieron con los criterios de inclusión, y posteriormente la segunda (Prueba No.2) que la conformaron 30 pacientes, también escogidos al azar, un 10% del total de la muestra, a quienes se les repitió por la prueba de *PPD* a las 24 semanas de edad. El resultado de la primera prueba mostró un porcentaje de *viraje tuberculino* NULO. Durante la re-evaluación de 30 pacientes (10% del total) se obtuvieron únicamente 5 personas (16%) con induraciones mayores a 5.00 mm., *viraje tuberculino* positivo a las 24 semanas de edad (Gráfica No.1).

Gráfica No. 1

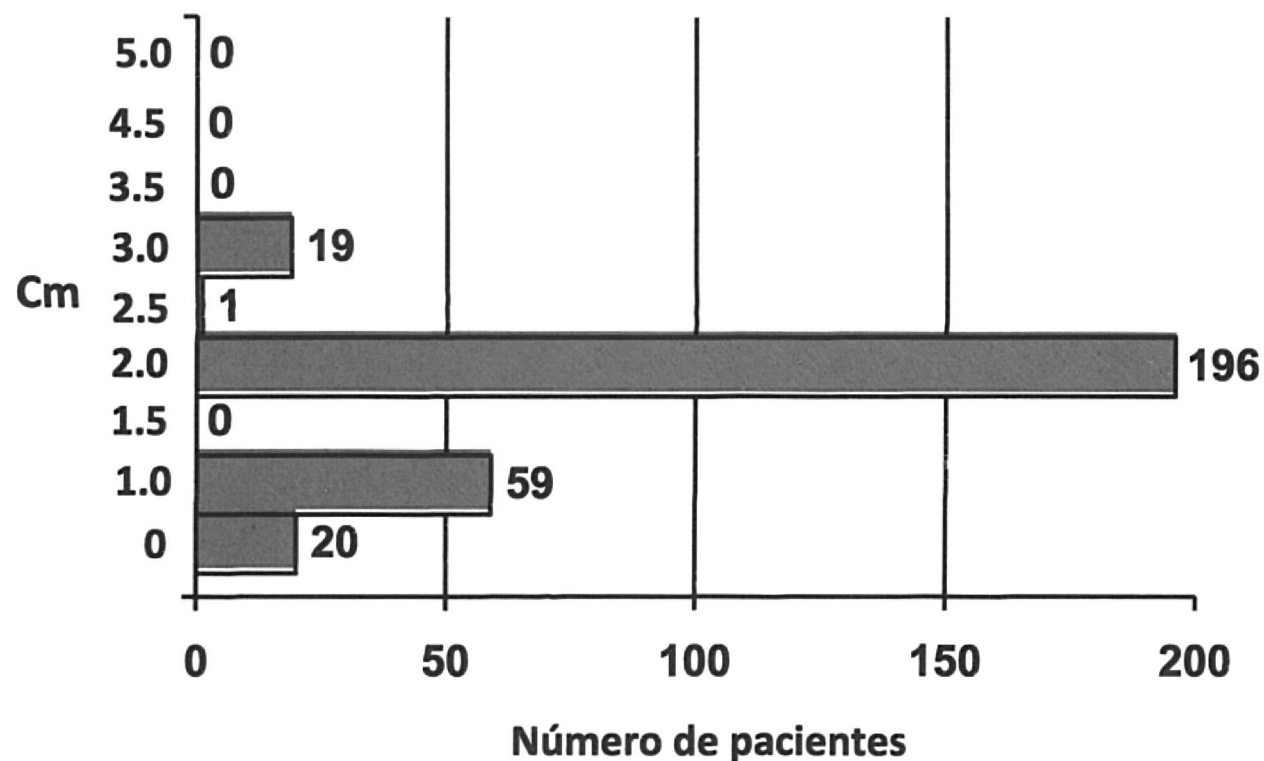
Diámetros de induración obtenidos durante prueba No. 1



El 66.4% (196) de las pruebas tuvo un diámetro de 2 mm, siendo esta la medición obtenida de manera más frecuente, independientemente del peso al nacer y el sexo (Gráfica No.2).

Gráfica No. 2

Diámetros de induración obtenidos durante Prueba No. 2



Nuevamente durante la segunda prueba el diámetro de induración más frecuente en todos los pacientes fue de 2 mm. No hay diferencia importante entre el viraje en

ambos sexos durante la segunda prueba. Independientemente de tener o no una medición mayor o menor a 5 mm, los pacientes con pesos obtenidos entre 6.00 y 7.9 lb., fueron los que presentaron el

mayor porcentaje de diámetros de induración en 2.00 mm. Durante el estudio No.2 el total de pacientes que presentó un *viraje tuberculino* positivo tenía pesos al nacer entre 6 y 7.9 lb, edades posnatales \geq a 24 semanas y adecuaciones; Peso para Edad mayores a cero (es decir normal). No se demostró ninguna correlación entre la respuesta a la prueba *PPD* y el sexo, peso al nacer o exposición previa a la BCG.

Discusión

El conocer las influencias de la BCG sobre una futura prueba de *PPD* en nuestro país es de vital importancia, debido a la endemia de tuberculosis ampliamente conocida, si bien es un riesgo de anergia trabajar con sistemas inmunológicos aún no plenamente desarrollados, estudios han demostrado un promedio de 18 a 21 días para el desarrollo de anticuerpos tras un estímulo antiénico, escogiéndose de manera confiable las 8 semanas de vida, el esperar más allá de determinado tiempo, tendría la posibilidad de ser, el estímulo directo de la *Mycobacteria tuberculosis* adquirida en la comunidad el causante del viraje tuberculino, y no el estímulo por la BCG propiamente dicha.

Los virajes tuberculinos nulos obtenidos durante la primera prueba se pudieron atribuir a varias causas que fueron todas descartadas, entre ellas: defecto en el reactivo de *PPD*, defecto en la actividad de la vacuna BCG, con siembras de la vacuna positivas, defectos en técnica de colocación y lectura de *PPD*, estandarizándose al máximo la técnica empleando únicamente dos individuos para todas las colocaciones y mediciones con las reglas establecidas. Asumiéndose entonces que la principal causa de anergia son factores intrínsecos al paciente, entre ellos la edad, y el estado nutricional como

las principales. De ambos el más importante lo constituye la edad, pues todos los pacientes eran menores a 6 meses de edad post-natal.

La re-colocación de una segunda *PPD* a un porcentaje de la muestra fue elaborado con la intención de evaluar si al aumentar la edad, se aumentaba la probabilidad de viraje, sin embargo del total, únicamente el 16% (5 pacientes) tuvieron un viraje tuberculino positivo, descartando la corta edad como la única y completa causa de la anergia.

De manera similar que estudios internacionales, se obtuvo un 100% de anergia durante la primera prueba, y un 84% de anergia durante la segunda prueba, en un país con supuesta alta cobertura para BCG. Lógicamente este nivel de anergia se podría atribuir al bajo estado nutricional y poca respuesta antigénica, sin embargo no se pudo corroborar una relación directa entre un bajo peso al nacer, bajo peso a los 6 meses y anergia.

Por lo anterior se considera que la *PPD* sigue siendo una buena prueba de tamizaje y diagnóstico de TB en Guatemala, y que valores de induración mayores a 5 mm., sobre todo mayores a 10 mm., se presentan en niños con enfermedad activa por TB o con contactos cercanos positivos para TB, considerándose que en nuestro país la BCG no constituye un factor distractor importante de falso positivo en menores de 6 meses posteriores a la colocación de la BCG.

Referencias

1. Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá. ESTADÍSTICAS E INDICADORES SOCIALES. Tasa de prevalencia asociada a la tuberculosis. Guatemala: Sistema de Integración Centroamericana; 2007.

2. Rodrigues L, Diwan V, Wheeler J. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993; 22:1154.
3. Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics. Mycobacterial Infections: Tuberculosis. 18th Ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2007. p. 1240-1254.
4. Fine P. BacilleCalmette-Guérin Vaccines: A Rough Guide. *ClinInfect Dis* 1995; 20:11-40.
5. Colditz, GA, Berkey, CS, Mosteller, F, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96:29.
6. Blanc L, Falzon D, Fitzpatrick C, Floyd K, Garcia I, Gilpin C, et. al. Global Tuberculosis Control. World Health Organization report 2010; 2.1:5-7.
7. Hizel K, Maral I, Karakus R, Aktas F. The influence of BCG immunisation on tuberculin reactivity and booster effect in adults in a country with high prevalence of tuberculosis. *ClinMicrobiol Infect* 2004; 10:980-983.
8. Burl S, Adetifa U, Cox M, Touray E, Whittle H, MxShane H, et. al. The Tuberculin Skin Test is Affected by Recent BCG Vaccination but Not by Exposure to Non-Tuberculosis Mycobacteria during Early Life. *PLoS ONE* 2010 5(8):e12287.
9. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zelleweger J, Zysset F. Influence of BacilleCalmette-Guérin Vaccination on Size of Tuberculin Skin Test Reaction: To What Size?. *ClinInfect Dis* 2005; 40:211-7.
10. Santiago E, Lawson E, Gillenwualter K, Kalangi S, Lescano A, Du G, et.al. A Prospective Study of Baccillus-Calmette-Guerin scar formation and Tuberculin Skin Test reactivity in infants. *Pediatrics* 2003; 112:e298-e310.
11. Juarez A. Inmunidad Celular en Recién Nacidos. Tesis de Graduación, Facultad de Medicina, Universidad de San Carlos de Guatemala Mayo 1979; p 13-17.
12. Morales Suruy, I. Reacción Tuberculina en menores de 4 años. Tesis de Graduación, Facultad de Medicina, Universidad de San Carlos, 1996.
13. Rodriguez D, Andretta G. Viraje medido por PPD en pacientes vacunados con BCG en San Juan Sacatepequez. *Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín* 2011; 2:10-13.
14. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Mensies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect on BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. November 2006 10 (11):1192-204.