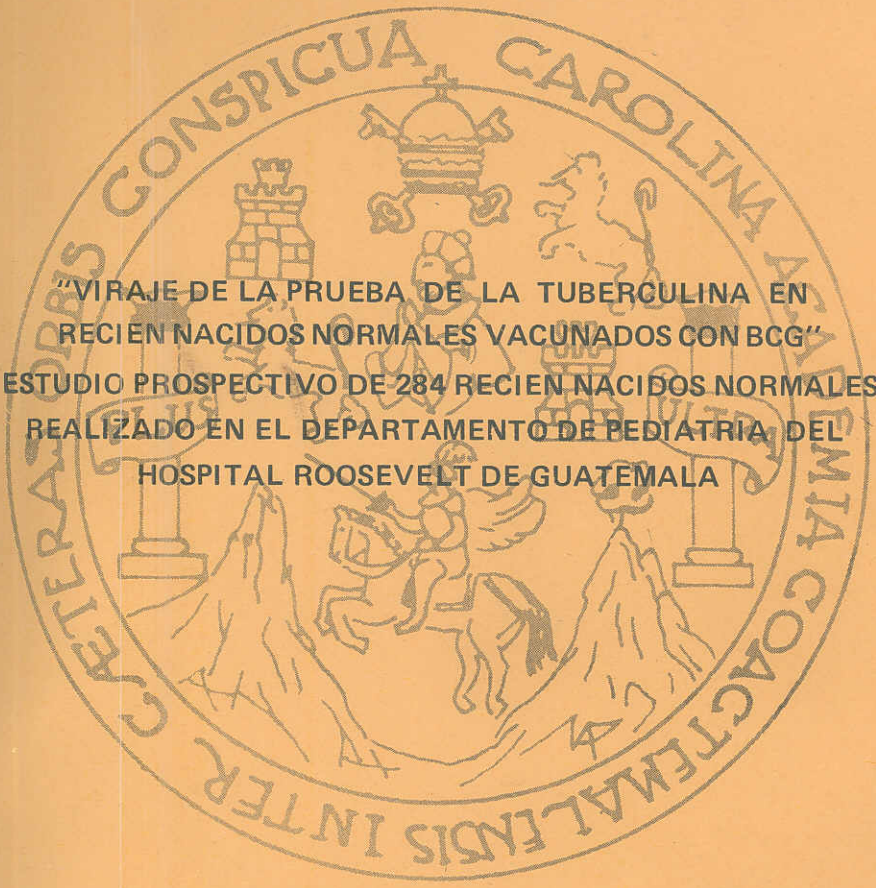
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



"VIRAJE DE LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA EN RECIEN NACIDOS NORMALES VACUNADOS CON BCG"

ESTUDIO PROSPECTIVO DE 284 RECIEN NACIDOS NORMALES REALIZADO EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL ROOSEVELT DE GUATEMALA

Br. FABIOLA PRADO BARRAGAN

PLAN DE TESIS

INTRODUCCION

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

JUSTIFICACION

REVISION BIBLIOGRAFICA

HIPOTESIS

MATERIALES Y METODOS

RESULTADOS

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

INTRODUCCION

a tuberculosis constituye un importante problema de salud en escala undial, pese a que se trata de una enfermedad contra la que es posible luchar, y en último término, erradicable. (30)

a vacuna BCG es considerada por la Organización Mundial de la Salud omo medida de control de la tuberculosis, importante sobre todo para a población infantil de los paises en vias de desarrollo, porque esta oblación constituye el grupo con mayor riesgo de adquirir la infección y de desarrollar la enfermedad. (2,5,16,28,30,38)

a vacunación con BCG a recién nacidos ha recibido gran apoyo, aunque a eficacia de la medida no ha sido confirmada, y sigue existiendo controversia internacional acerca de la misma. (2,11,28,29)

on el fin de obtener un dato objetivo para evaluar la eficacia de la acunacion con BCG a recién nacidos normales en Guatemala, la presente investigación se diseñó para obtener un porcentaje del viraje de la eacción a la prueba de la tuberculina en dicho grupo, a las seis semanas de la vacunación. El estudio se realizó en la Clínica del Niño ano del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt de Guatemala. odos los niños sanos nacidos a término fueron vacunados durante sus rimeras 24 horas de vida, y seis semanas después, se obtuvo una muestra sistemática de la población (284 casos), en la que se aplicó la rueba de la tuberculina usando la técnica de Mantoux. La reacción ue leída a las 72 horas, y se consideró como viraje positivo una respuesta de 5 hasta 10 mm. de induración. (35)

Durante la investigación, se controlaron al máximo las técnicas y pro
cedimientos empleados, con el fin de minimizar las alteraciones que p
dieran reflejarse en los resultados del estudio.

Se obtuvo un porcentaje de viraje de la reacción a la prueba de la tu
berculina de 96.12% (273 casos de viraje positivo), con un promedio
de la induración de 6.9 mm. de diámetro. Los resultados son aplicabl
a la población estudiada con un límite de error de 0.02.

Se llegó a la conclusión de que la vacunación con BCG es altamente ef
caz en el grupo estudiado.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

En Guatemala, la tuberculosis representa un serio problema de salud a nivel comunitario. En los países en vías de desarrollo, se estima que la incidencia anual de la enfermedad es de 200 casos por 100,000 habitantes; el riesgo de adquirir la infección tuberculosa y de padecer la enfermedad es de 2 a 5% anual, siendo mayor en los niños menores de tres años. (5,11,15,28,29)
Durante 1983, la prevalencia de tuberculosis en la población guatemalteca menor de diez años fue de 169.83 por 100,000 habitantes menores de diez años, tasa que se considera alta. (38,12,15)

Desde hace varios años se ha reconocido el hecho de que la primoinfección o la inmunización con micobacterias atenuadas aumenta la resistencia ante la infección, por lo que la vacuna BCG se considera como una medida de control de la tuberculosis, y se está promoviendo la vacunación sistemática a todos los recién nacidos sanos a término, con el propósito de brindar un estímulo antigénico para producir una respuesta específica contra el M. tuberculosis en niños que están entrando al grupo etáreo más afectado por un alto riesgo de adquirir la infección y de desarrollar la enfermedad. (2,11,28,29)

La prueba de la tuberculina, que es una prueba cutánea basada en el hecho de que la infección con M. tuberculosis produce hipersensibilidad a ciertos productos de este organismo, se ha empleado como método indirecto para evaluar la respuesta de inmunidad celular originada por

presente investigación se originó con el fin de evaluar el porcen-
e de viraje de la reacción a la prueba de la tuberculina en recién
idos normales vacunados con BCG, ya que el mismo es un indicador
la eficacia de esta vacuna. (1,2,7,35)

a obtener el porcentaje de viraje de la reacción tuberculínica, se
inistró la BCG a todos los recién nacidos sanos a término nacidos
el Hospital Roosevelt de Guatemala durante sus primeras 24 horas de
a; a las seis semanas de la vacunación, se obtuvo una muestra sis-
ática de los niños vacunados, y a este grupo se le aplicó la prue-
de la tuberculina.

JUSTIFICACION

Actualmente, aún hay controversia internacional acerca de la utilida
real de la BCG como vacuna específica, de la edad ideal para su apli-
cación, y de otras conductas asociadas (38,39); en Guatemala, vario
estudios han dudado acerca de la eficacia de la vacuna BCG en recién
nacidos, debido a que han obtenido bajos índices de positivización d
viraje de la prueba de la tuberculina en muestras que no son adecuad
para obtener inferencias sobre la población. (24)

Debido a lo anterior, la presente investigación se realizó con el fi
de obtener datos objetivos que contribuyan a disminuir la especulaci
existente, a ordenar nuestros conocimientos científicos, y que sean
base de la eficacia de nuestras acciones en este campo.

REVISION BIBLIOGRAFICA

I. GENERALIDADES

La infección tuberculosa es el estado en el cual el bacilo de la tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis) se ha establecido en el organismo, pero no hay evidencia de enfermedad. Por otro lado, la tuberculosis es el estado patológico en el cual hay un proceso de enfermedad. Aproximadamente un 5 a 15% de las personas infectadas desarrollarán tuberculosis, y aunque este riesgo disminuye al aumentar el tiempo transcurrido desde la infección, persiste toda la vida del individuo. (14,33)

El bacilo de la tuberculosis pertenece al género Mycobacterium, miembro de la familia de Mycobacterias, del orden de los actinomicetos. Son bastones no móviles, no esporulados, aerobios obligados, y débilmente grampositivos. Debido a una sustancia de su pared celular, son resistentes a la decoloración por alcohol ácido cuando se tiñen con fuccina básica. Las dos especies de mycobacterias que afectan más frecuentemente al hombre son M. tuberculosis variedad hominis y M. tuberculosis variedad bovis. (20,21,33,38) El bacilo de la tuberculosis se clasifica como un parásito intracelular facultativo porque tiene la capacidad de multiplicarse dentro de los macrófagos. (23,39)

Por medio de distintos procesos de purificación se han aislado componentes de la pared del bacilo que tienen propiedades antigénicas, y se ha determinado que las sustancias que pueden dar lugar al granu-

iento de reacciones de hipersensibilidad tardía cuando se aplican - on un adyuvante oleoso son esencialmente proteínas o péptidos. En - ambio, las sustancias que producen aumento de resistencia ante la in ección tuberculosa son los complejos de carbohidrato-lípido de la pa ed. (7,39)

lay varios factores que afectan la relación que se establece entre el acilo de la tuberculosis y el hombre, como por ejemplo, la virulen-- ia de la cepa infectante, el tamaño del inóculo, la edad, el estado utricional o socioeconómico del paciente, y la presencia de enferme- lades intercurrentes. La forma usual de infección es la inhalación - le gotitas que son producidas y diseminadas por individuos con tuber- ulosis pulmonar, y que son lo suficientemente pequeñas como para man tenerse suspendidas en el aire durante largos períodos de tiempo, y pa ra llegar a los alvéolos pulmonares, a pesar de las defensas del árbol traqueobronquial. El sitio de la implantación bacilar inicial suele estar en los campos pulmonares inferiores, debido a la distribución - del aire dentro de los pulmones. (22,33,38)

Cuando ocurre la primoinfección, los macrófagos tisulares llevan infor mación a los linfocitos T de memoria que se encuentran en los ganglios regionales. Este período, conocido como etapa prealérgica, dura de 3 a 8 semanas, y durante el mismo puede ocurrir diseminación linfohema- tógena del bacilo.

Los linfocitos T sensibilizados de esta manera migran hacia el foco de

El aparecimiento de las lesiones clásicas de la tuberculosis ocurre cuando los linfocitos sensibilizados liberan sustancias que son medi dores químicos, o linfoquinas. Las células mononucleares se transfo man en células epiteloides, para agruparse y formar los tubérculos, hay acúmulo de células gigantes en el área. El foco inicial puede d aparecer, o sufrir caseificación central, que consite en autólisis c lular incompleta. El proceso final es calcificación con hialinizaci del foco primario, cuando no hay progresión de la lesión. (7,14,22)

Cuando el hombre sufre una reinfección, la reacción local aparece má rápido (en 24 a 48 horas), y la infección se resuelve sin que ocurra diseminación del bacilo, ni daño tisular. Esta segunda reacción con tituye el fenómeno de Koch. (7,24,33,38)

Desde hace varios años se ha reconocido el hecho de que la primoinfe ción o la inmunización con micobacterias atenuadas aumenta la resist cia ante la reinfección, y que la bacteriostasis es la principal man festación de la inmunidad adquirida contra la tuberculosis. (7,38,3

Al mismo tiempo que ocurre este aumento de la resistencia ante la in fección se produce una respuesta de hipersensibilidad tardía, que ta bién es manifestación de inmunidad celular, mediada aparentemente po una población diferente de linfocitos T.

La reacción se desarrolla durante 24 a 48 horas después del contacto con el material antigénico, y se presenta como un infiltrado derivas

cular de linfocitos. Si la reacción es intensa, puede ocurrir necrosis central.

La inmunidad adquirida contra la tuberculosis y la hipersensibilidad a la tuberculina son fenómenos disociables; en la infección natural, a mayor grado de hipersensibilidad a la tuberculina, hay mayor susceptibilidad a la infección tuberculosa; en cambio, cuando se aplican vacunas de micobacterias viables, se ha observado una relación directa entre el grado de hipersensibilidad tardía y el grado de resistencia a la infección que se producen. (7,39)

El papel de la inmunidad humoral en la tuberculosis todavía no se encuentra bien definido, aunque se ha reportado aumento de los valores de IgA y de la actividad del complemento durante la infección activa. (7)

Se ha reportado la significativa asociación del antígeno HLA Bw15 (que es un antígeno de histocompatibilidad celular inespecífico) con un mayor riesgo de tuberculosis. (7,21)

El recién nacido es inmunológicamente competente. Se ha demostrado que varias funciones de las células T se inician desde las 7.5 semanas de vida intrauterina, y que la función del timo en la diferenciacion terminal de las celulas T es similar a la función del timo bien desarrollado a partir de las doce semanas de vida intrauterina. Incluso en los recién nacidos prematuros, la capacidad de rechazo de injertos

cutáneos se encuentra presente. (3,13,24,38)

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que, en los países en vías de desarrollo, la incidencia anual de tuberculosis es de 200 casos por 100,000 habitantes, y que la prevalencia es aproximadamente el doble de esta tasa. El riesgo de adquirir la infección tuberculosa y de padecer la enfermedad en los países subdesarrollados es de 2 a 5% anual, lo que representa un riesgo de 20 a 50 veces mayor que el estimado para los países técnicamente avanzados. (30)

El riesgo de sufrir tuberculosis es mayor en los niños menores de tres años, y hay otro pico de incidencia alta en la adolescencia. Durante toda la niñez y la adolescencia, el riesgo de enfermar es aproximadamente el doble para las niñas que para los niños. (5,9,22,27,28,29, 38)

I. LA VACUNA BCG

l Bacilo de Calmette y Guerín se derivó de una cepa de M. bovis ate-
uada a través de cultivos seriados durante varios años, en el Institu
o Pasteur, de Lille, Francia. La premisa básica para la utilización
e este bacilo como vacuna fue que la infección con este organismo cau
aría una respuesta de inmunidad celular similar a la que se origina
or una infección natural.

a BCG es considerada por la Organización Mundial de la Salud como me
ida de control de la tuberculosis en los países en vías de desarrollo.
7,11,28,29)
unque la vacuna no reduce el riesgo de infección natural, su protec-
ión se ha traducido en una reducción del riesto de enfermar y en dis
inución de la incidencia de las formas clínicas diseminadas de la en
ermedad, debidas a aumento de la resistencia ante la infección. (11,
6,21,20,33)

esde hace dos décadas, la mayoría de laboratorios que producen la va
una han adoptado un sistema de lotes de siembra en el cual la cepa ma
re se mantiene en estado liofilizado, en un intento de minimizar las
ariaciones genéticas de la misma, que resultan inevitables durante -
os cultivos seriados. (2,7,26)
os estándares actuales para la producción de la vacuna BCG han deter-
inado el uso de la presentación liofilizada, con características espe
íficas de seguridad y potencia que deben ser verificadas antes de su

natural y al calor, por lo que debe mantenerse en refrigeración y protegerse estrictamente de la luz; debe diluírse solamente al momento de emplearla, y descartar la cantidad que no se haya usado en las siguientes ocho horas. (2,11,16)

La BCG se administró por primera vez a seres humanos en 1921, usando la vía oral. Actualmente se aplica por vía intradérmica, y la dosis usual es de 0.05 ml. para recién nacidos y 0.1 ml. para personas mayores. En el sitio de la inyección aparece una pápula, que toma un color rojo azulado a las tres semanas, y alcanza su tamaño máximo alrededor de la sexta semana, cuando la piel subyacente se adelgaza, se pone brillante, y frecuentemente se ulcera. La lesión cura en 8 a 12 semanas, y usualmente deja cicatriz. (2,16,32)

Las reacciones adversas que se han asociado a la administración de la vacuna BCG incluyen ulceración severa o prolongada del sitio de vacunación, linfadenitis regional, osteomielitis, reacciones lupoides, cicatrices queloides, infección diseminada y muerte. (2,16,32)

En general, la vacunación se recomienda en comunidades que tienen alto índice de primoinfecciones, y en sujetos tuberculinonegativos que están constantemente expuestos al bacilo. Se estima que la vacunación en los primeros meses de vida es necesaria mientras que el riesgo estimado de infección sea superior al 1% anual, y es conveniente cuando este riesgo es de 0.3 a 0.9% anual. (2,38)

Administrada en los primeros meses de vida, la vacuna es de gran imp

tancia en los países en vías de desarrollo, porque, aunque los niños pueden sufrir las formas graves y diseminadas de la tuberculosis, raramente dan esputos positivos a la baciloscopía, y esto reduce notablemente sus oportunidades de un diagnóstico correcto y oportuno. Por lo tanto, el objetivo principal de la vacunación en el recién nacido o en los primeros meses de vida es evitar la enfermedad aguda y la muerte por tuberculosis en los niños, siendo ésta la edad de mayor riesgo de enfermar y morir en los recién infectados. (2,11,28,29,38)

Puesto que la gran mayoría de los casos nuevos esputo-positivos entre la población general no puede evitarse por medio de la vacunación masiva a los recién nacidos, esta medida para el control de la tuberculosis no mostraría una influencia notable sobre la cadena de transmisión de la enfermedad sino hasta después de un largo período de aplicación sistemática.

La Organización Mundial de la Salud considera que es urgente evaluar la eficacia de la vacunación con BCG en la prevención de la tuberculosis en lactantes y niños pequeños, porque la evidencia existente es muy favorable, a diferencia de la que se ha obtenido en otros grupos etáreos. A pesar de que en Guatemala no existen estudios controlados a largo plazo sobre la eficacia de la vacunación en recién nacidos, la Liga Nacional contra la Tuberculosis aconseja no interrumpir esta práctica mientras que no se pueda asegurar la misma cobertura en los niños de dos a cuatro meses de edad, aplicando la BCG al mismo tiempo que las primeras dosis de vacunas DPT y antipolio. (2,4,5,16,28,29,38)

El efecto protector de la vacuna BCG sigue siendo objeto de controversia. En 1980, el reporte del ensayo de la India (28) puso en duda todos los conocimientos que se tienen acerca de la vacuna, al demostrar una protección nula contra la tuberculosis bacilar. Este resultado no debe generalizarse, puesto que hay que tener en consideración que el efecto protector de la BCG puede verse afectado por factores epidemiológicos, ambientales e inmunológicos, tales como el estado de salud de la población estudiada, las características especiales del bacilo de la tuberculosis predominante en la región, o la prevalencia de enfermedad causada por micobacterias atípicas. Según la Organización Mundial de la Salud, estos factores fueron los principales determinantes de los resultados de dicho ensayo. (28)

Los resultados obtenidos al evaluar la eficacia de la vacunación masiva con BCG pueden ser modificados ampliamente por factores dependientes de la vacuna, que incluyen la inmunogenicidad y antigenicidad de la cepa empleada para la producción de la vacuna, la calidad de la vacuna al momento de su administración, la técnica empleada al aplicarla, y la aplicación de la prueba de la tuberculina en etapa prealérgica de la respuesta inmunológica. (2,11)

No se conoce con seguridad el grado de protección que brinda la vacuna; la duración de la misma se ha estimado en 7 a 12 años. Se ha demostrado que en los sujetos vacunados con BCG se desarrolla hipersensibilidad tardía a la tuberculina, similar a la originada por una infección natural. Esta respuesta guarda correlación directa con la res-

ba de la tuberculina constituye el mejor método para evaluar la efic
cia de la vacunación con BCG a nivel comunitario. (2,10,16,30,35,38,
39)

Los índices de protección de la vacunación con BCG que han sido repo
tados por diversos investigadores varían de 0 a 80%. (1,11)

No se sabe si los refuerzos de la vacuna están indicados; si la indi
cación para la vacunación persiste, se recomienda aplicar un refuerzo
al año de vida a los niños que fueron vacunados al nacer. Por lo ge-
neral, no se justifica la revacunación de las personas que tienen dos
cicatrices de BCG, aunque la prueba de la tuberculina sea negativa, -
porque se considera que estas personas sí están inmunizadas. (2,16,
35,38)

En Guatemala, durante 1983 se aplicaron un total de 327,259 dosis de
vacuna BCG, de las cuales 19,432 (5.93%), se administraron a recién n
cidos en los hospitales nacionales de la capital y del Seguro Social.
(15)

III. LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA

La prueba de la tuberculina es una prueba cutánea que se usa para detectar la presencia de hipersensibilidad retardada en individuos que han tenido experiencia inmunológica con M. tuberculosis o M. bovis. La prueba de la tuberculina es indispensable para la identificación de la infección tuberculosa, reciente o antigua, activa o inactiva. (1,27,19,20,33)

La prueba se basa en el hecho de que la infección con M. tuberculosis produce hipersensibilidad a ciertos productos de este organismo. La Tuberculina Vieja (TV), que es el primer producto antigénico preparado a partir de M. tuberculosis, fue descrita por Robert Koch en 1890; es un filtrado concentrado de un cultivo líquido de M. tuberculosis, envejecido y sometido al calor.

El Derivado Protéico Purificado (DPP) fue obtenido por Florence Seibe en 1934, partiendo de filtrados de cultivos de bacilos tuberculosos - que habían crecido en un medio sintético, muertos al calor, y luego = precipitados con ácido tricloroacético o con sulfato de amonio neutro Debido a una mayor purificación, el DPP es un producto más específico para el uso clínico.
En 1939, se produjo un lote grande de DPP, el gual se designó DPP-S, y fue adoptado en 1952 por la Organización Mundial de la Salud como l Tuberculina Standard Internacional. (1,6,16,33,35)

Además de la tuberculoproteína, el DPP disponible comercialmente con-

tiene un adyuvante oleoso, un preservativo y un antiadsorbente. Puesto que se ha reconocido que el timerosal y otros compuestos mercuriales generan respuestas de hipersensibilidad retardada, ya no se usan como preservativos; actualmente, se prefiere el fenol, ya que no tiene este inconveniente. (7,34)

Se sabe que la tuberculoproteína, al estar mezclada con un diluyente buffer, se adsorbe al vidrio y a los materiales plásticos, lo que disminuye su potencia. Para evitar esto, y para permitir la estandarización de los productos comerciales de tuberculina, se ha agregado a los mismos una pequeña cantidad de polisorbato (Tween 80, a 5 ppm), un detergente que actúa como antiadsorbente. También se ha descontinuado el uso de la tuberculina en tabletas que deban ser reconstituídas. El Tween 80 ha permitido que las preparaciones de tuberculina, adecuadamente guardadas, retengan su potencia durante unos seis meses. Además, se ha exluído la posibilidad de que pueda inducir una respuesta de hipersensibilidad al aplicarlo. (1,9,18,25,35,39)

La tuberculina es inactivada por el calor y la luz. Debe guardarse siempre en refrigeración, nunca deberá ser transferida de un recipiente a otro, y debe usarse lo más rápidamente posible cuando se haya colocado en la jeringa.

La actividad biológica de la tuberculina se expresa en Unidades de Tuberculina (UT), como la actividad contenida en un peso dado de DPP-S. La dosis estándar de prueba, 5 UT, se refiere a la equivalencia de actividad biológica contenida en una preparación comercial de DPP-S.

Los productos con 1 y 250 UT son diluciones calculadas en base a la cantidad que se ha determinado para 5 UT. (21,33,38)

Se han preparado otros productos antigénicos a partir de micobacterias distintas al bacilo de la tuberculosis, que han recibido el nombre de micobacterinas. Estos productos tienen especificidad antigénica para la cepa de la cual fueron obtenidos, debido a que contienen diferentes cantidades de polisacáridos y fracciones peptídicas, y este es el motivo por el que se insiste en el uso de DPP-S para detectar la infección tuberculosa. (6,19,28,33)

Cuando se aplica la prueba de la tuberculina a un huésped sensibilizado por lo menos de 3 a 8 semanas antes, aparece una respuesta de hipersensibilidad tardía en 24 a 48 horas.

Puesto que la vacuna BCG causa una infección activa con M. bovis, cuya extensión está limitada por la atenuación de la virulencia del germen, origina una reacción a la tuberculina que se asemeja a la inducida por la infección tuberculosa natural. La diferencia entre ambas es que la sensibilidad post-vacunal es menos durable, y usualmente, la - induración producida es de menor tamaño y densidad que la generada por infección natural. (2,4,30)

Se ha demostrado que la respuesta a la tuberculina en niños vacunados declina en un período de tres años, aunque puede mantenerse presente con la aplicación periódica de pruebas de tuberculina (el llamado efecto de refuerzo). La respuesta puede ser abolida transitoriamente por enfermedades concomitantes y por procesos inmunosupresores, y se depr

me normalmente en personas mayores de 50 años. (3,8,9,10,20,36,38)

Actualmente, se conocen tres técnicas para la aplicación intracutánea de la prueba de la tuberculina: la técnica de Mantoux, la de la inyección yet y la de punción múltiple.

El Mantoux es la técnica más exacta y confiable para la aplicación de la prueba de la tuberculina. Se realiza por la administración intracutánea de 5 UT que contengan DPP-S, en la piel de la superficie volar del antebrazo. Se usa una aguja corta, de punta no cortante, de platino (calibre 26) o de acero (calibre 27), con una jeringa de tuberculina, de plástico o de vidrio.

Si se inyecta por vía intracutánea la cantidad adecuada de la solución deberá producirse una pequeña elevación pálida de la piel. (1,35)

La reacción a la prueba de la tuberculina debe leerse a las 48 a 72 horas de aplicada, y la lectura se basa en la presencia o ausencia de induración. La lectura debe hacerse bajo buena luz; el diámetro de la induración se mide en sentido transverso al eje longitudinal del antebrazo, y se anota en milímetros. (1,33,38)

La induración de 10 mm. o mayor, obtenida con la técnica de Mantoux, se interpreta como reacción positiva a la tuberculina, y demuestra que existe o existió infección con M. tuberculosis. Varios estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que la infección tuberculosa activa origina una induración mayor de 12 mm., y que, a medida que aumenta el tamaño de la reacción, la prueba es más sensible para detectar re

La induración de 5 a 9 mm. de diámetro se interpreta como dudosa, ya que puede ser causada por reacciones cruzadas a la tuberculina, en poblaciones con alta prevalencia de infecciones por micobacterias atípicas. Cuando la posibilidad de reacciones cruzadas es mínima, se puede definir como respuesta positiva una induración mayor o igual a 5mm (1,4,20)

La vacunación con BCG, usando vacuna elaborada en E.U.A., usualmente produce viraje de la reacción a la prueba de la tuberculina que va de 5 a 9 mm. de diámetro. (35) Si un paciente que está vacunado con BCG presenta una reacción a la tuberculina mayor de 15 mm. de diámetro de induración, debe considerarse la posibilidad de sobreinfección con bacilos tuberculosos virulentos. Excepto en el período post-vacunal inmediato, es aconsejable ser cuidadosos al atribuir a la vacuna BCG la presencia de una respuesta positiva, especialmente si la persona vacunada ha estado expuesta a casos de tuberculosis infecciosa. (2,20,35

Una induración de 0 a 4 mm. se interpreta como respuesta negativa a la prueba de la tuberculina, y refleja falta de sensibilidad a la misma, o una respuesta inespecífica. No es probable que una reacción de esta magnitud sea causada por infección con M. tuberculosis. (1,9,20 35,38)

La prueba de la tuberculina puede producir reacciones locales severas que incluyen vesiculación y ulceración del área en personas con alta sensibilidad a la tuberculina. Puede haber linfangitis o linfadenopatía regional. La conjuntivitis flictenular es una complicacion rara

inespecíficas. (35)

La utilidad principal de la prueba de la tuberculina es su papel en detección de la infección tuberculosa en personas que no han sido va nadas con BCG.

En sujetos vacunados, el viraje de la reacción tuberculínica se ha pleado tradicionalmente para evaluar la eficacia de la vacunación co BCG. A pesar de esto, recientemente hay mucha controversia acerca d su utilidad real en este campo, al observar las grandes variaciones los índices de eficacia que se han reportado usando este método, o respuestas falsas negativas en pacientes en quienes se demuestra la presencia de respuesta inmune adecuada mediante la realización del test.

El factor de mayor controversia e importancia entre los que causan a teraciones de la respuesta obtenida a la prueba de la tuberculina es la calidad de DPP-S empleado, su grado de antigenicidad, potencia bi lógica, su estado al momento de ser aplicado, y la dosis de producto activo que se emplea.

La administración defectuosa de la tuberculina puede dar resultados falsos negativos cuando se inyecta muy poca cantidad de antígeno, lo que puede ocurrir cuando la inyección se hace muy profunda, o cuando hay escape de la tuberculina inyectada al retirar la aguja; también puede incurrirse en error si la lectura de la prueba se realiza por un examinador sin experiencia. (1,9,10,13,27,36,39)

Algunos factores del paciente pueden afectar las respuestas obtenida

mismo, la presencia de infección o enfermedad tuberculosa, y su cap
dad inmunológica. (33)

Otras aplicaciones de la prueba de la tuberculina, además de su uso
la evaluación de la eficacia de la BCG, son su utilidad en el estab
cimiento de prioridades para el seguimiento de casos y el tratamien
profiláctico, y para determinar la prevalencia de infección tuberc
sa en una comunidad. (1,9,10,13,39)

HIPOTESIS

TODOS LOS RECIEN NACIDOS SANOS A TERMINO QUE SON VACUNADOS CON BCG PRESENTAN VIRAJE DE LA REACCION A LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA A LAS SEIS SEMANAS DE LA VACUNACION.

MATERIALES Y METODOS

El universo de la investigación estuvo constituído por el total de n
ños sanos a término nacidos en el Hospital Roosevelt de Guatemala, q
son vacunados con BCG en sus primeras 24 horas de vida.

La muestra que se tomó para la aplicación de la prueba de la tubercu-
lina se obtuvo por muestreo sistemático, y la prueba se aplicó seis
semanas después de la administración de la BCG, usando la técnica de
Mantoux. Se observó cuidadosamente que todos los niños incluídos en
el estudio estuvieran sanos y tuvieran peso y crecimiento adecuados a
su edad. La reacción de la prueba de la tuberculina fue leída a las
72 horas de aplicada, y la lectura fue anotada en milímetros de indu-
ración. Este dato constituyó la variable de la investigación.

Para la lectura de la reacción, la induración (no el eritema) se leyó
usando una regla milimetrada estandarizada, y tomando la medida en án
gulos rectos en relación al eje longitudinal del brazo. Se consideró
como viraje positivo una induración de 5 a 10 mm. de diámetro.

La vacuna BCG y la tuberculina que se utilizaron durante la investiga
ción fueron obtenidas por medio de la Liga Nacional contra la Tubercu
losis, y se observaron las normas de control de calidad y de técnicas
de aplicación de la Organización Mundial de la Salud; ambos producto
se mantuvieron en refrigeración hasta el momento de ser utilizados, y
se protegieron del calor y la luz.

Para la aplicación de la vacuna BCG se usaron jeringas de vidrio de
ml. de capacidad, con émbolo metálico, y aguja corta de platino, cal
bre 26. La dosis administrada, 0.05 ml., se inyectó por vía intradé
mica en la piel del brazo derecho, a nivel de la inserción inferior
músculo deltoides. No se efectuó antisepsia previa. (2,7,16)

La prueba de la tuberculina se realizó por la administración intracu
tánea de 5 UT que contenian DPP-S (Derivado Protéico Purificado Stan
dard), en la piel de la superficie volar del antebrazo izquierdo, u-
sando una aguja corta, de punta no cortante, de platino (calibre 26)
con una jeringa de tuberculina de vidrio. La tuberculina no fue tra
ferida de un recipiente a otro, y se usó lo más rápidamente posible
colocarla en la jeringa. (1,2,16,17,35,38)

Tanto para la administración da la vacuna, como para la aplicación
la prueba de la tuberculina, la esterilización de la aguja usada du-
rante las jornadas de trabajo se efectuó mediante flameo en un meche
ro de alcohol antes de cada inyección; para descartar el líquido de
naturalizado, se expulsó una pequeña cantidad del mismo, después de
esterilización. (16)

Para minimizar la posibilidad de errores técnicos que pudieran influ
en los resultados de la investigación, se efectuó entrenamiento prev
del investigador en este campo.

RESULTADOS

e obtuvo una mestra compuesta por 284 niños que habían sido vacuna-
os con BCG al nacer, a los cuales se les aplicó la prueba de la tu-
erculina seis semanas después de la vacunación.

La lectura de la prueba de la tuberculina reportó valores de 0 hasta
10 mm. de diámetro de induración, con un promedio de 6.9 mm. El total
de casos con viraje positivo (diámetro de induración de 5 hasta 10 mm)
fue de 273, lo que corresponde a 96.12% de la muestra estudiada.
Estos datos presentan distribución normal, demostrada por los métodos
de Kurtosis* y de Sesgo**, y una desviación estándar de 1.5.

* Kurtosis = 2.01

** Sesgo = -0.03

CUADRO No. 1

Reacción a la prueba de la tuberculina en recién nacidos normales v
cunados con BCG seis semanas después de la vacunación.

Reacción a la prueba de la tuberculina (mm. de induración)	Casos	%
0	1	0.35
1	2	0.70
2	2	0.70
3	3	1.05
4	3	1.05
5	23	8.09
6	69	24.29
7	89	31.33
8	54	19.01
9	25	8.80
10	13	4.57
TOTAL	284	100.00%

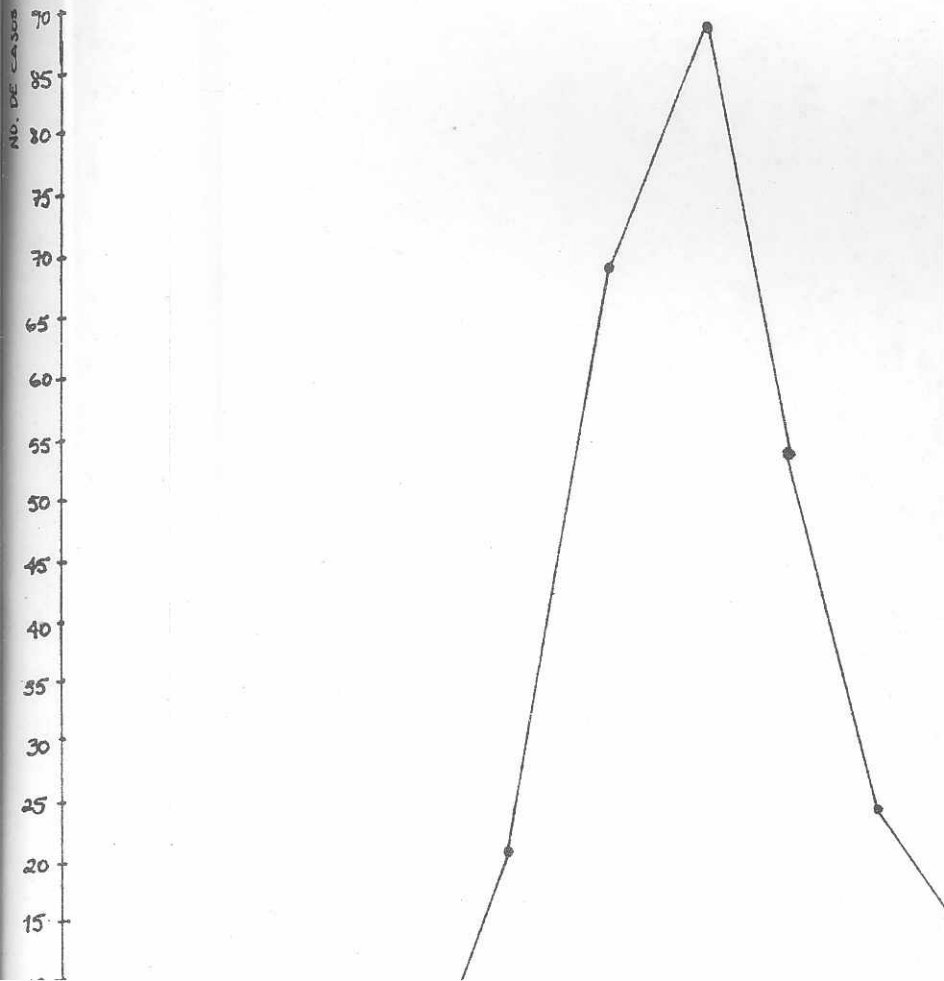
$\bar{X}$ = 6.9 mm. S = 1.5

FUENTE: Estudio realizado en la Clínica del Niño Sano del Departa
to de Pediatría del Hospital Roosevelt de Guatemala .
(Feb - Abril, 1984).

GRAFICA No. 1

Reacción a la prueba de la tuberculina en recién nacidos norma
cunados con BCG seis semanas después de la vacunación.

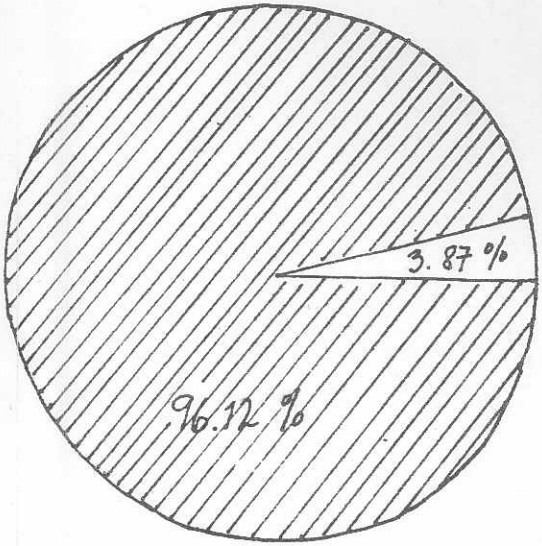
FUENTE: Estudio realizado en la Clínica del Niño Sano del Dep
mento de Pediatría del Hospital Roosevelt de Guatemal
(Feb - abril , 1984).



GRAFICA No. 2

cción a la prueba de la tuberculina en recién nacidos normales va=
ados con BCG seis semanas después de la vacunación.

NTE: Estudio realizado en la Clínica del Niño Sano del Departa=
mento de Pediatría del Hospital Roosevelt de Guatemala.
(Feb - abril, 1984)



CASOS POSITIVOS (5 - 10 mm. de induracion)

CASOS NEGATIVOS (0 - 4 mm. de induracion)

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

El porcentaje de viraje de la reacción a la prueba de la tuberculina obtenido en la presente investigación (96.12%) indica que la vacuna BCG aplicada a los recién nacidos normales estudiados es eficaz como estímulo antigénico similar al causado por una infección natural con Mycobacterium Tuberculosis, y que la respuesta de inmunidad celular originada por la misma se demuestra indirectamente en esta reacción paralela de hipersensibilidad tardía. El porcentaje de viraje no proporciona información acerca del grado de protección que la vacuna dará a los niños, ya que éste deberá determinarse en un seguimiento a largo plazo.

Al planear la investigación, se trató de controlar al máximo todos los factores que pudieran afectar los resultados (tales como la calidad da la vacuna BCG y de la tuberculina y las técnicas y procedimientos a usar para su administración, la estandarización del instrumento de medición de la variable estudiada, y las características de los niños incluidos en la muestra), por lo que se planteó la hipótesis de que el porcentaje de viraje de la reacción tuberculínica sería de 100%. No es posible determinar si la diferencia del porcentaje obtenido es estadísticamente significativa; la misma puede ser atribuible a error experimental. A pesar de lo anterior, el dato obtenido coincide con los informes "favorables" acerca de la eficacia de la vacuna en recién nacidos y lactantes, que han sido reportados por la Organización Mundial de la Salud (28, 29), y se aproxima a lo esperado.

to permite asumir que esta medida de control de la tuberculosis se traducirá en la disminución del riesgo de enfermar y de la incidencia de formas diseminadas de tuberculosis en la población estudiada, siendo ésta una situación deseable, pues en la poblacion infantil guatemalteca ambos parámetros presentan valores elevados. (2,5,15) (Datos presentados en el Congreso Nacional de Pediatría, 1983).

Según la Liga Nacional contra la Tuberculosis, el índice de positivización natural en la población guatemalteca de 0 a 4 años de edad en 19 (es decir, el porcentaje de reacciones positivas a la prueba de la tuberculina en niños no vacunados) fue de 1.81%. (15) En vista de que no contamos con estadísticas sobre el índice de positivización natural en niños de seis semanas de edad, asumimos que este índice debe ser similar al encontrado en la poblacion de 0 a 4 años, por lo que los resultados de la presente investigación no pueden atribuirse a un viraje natural de la reacción a la prueba de la tuberculina.

La muestra estudiada fue elegida sistemáticamente, por lo que, estadísticamente, no es válido generalizar los resultados a todos los recién nacidos normales vacunados con BCG en Guatemala, pero los mismos son aplicables a la población de recién nacidos normales del Hospital Roosevelt (datos de población de 1983, según el Departamento de Estadística del Hospital), con un límite de error de 0.02.

Teóticamente, se obtendrían resultados similares de toda la población mencionada, con el mismo límite de error.

No fue posible realizar un análisis estadístico comparativo de lo resultados de la investigación con respecto a los datos correspon tes de la población de recien nacidos normales que son vacunados BCG en nuestro país, ya que estos datos no existen.

CONCLUSIONES

. El porcentaje de viraje de la reacción a la prueba de la tuberculina obtenido en los recién nacidos normales vacunados con BCG que fueron estudiados es de 96.12% a las seis semanas de la vacunación lo que refleja una alta eficacia de la vacuna en dicho grupo. Los resultados de la población de recién nacidos normales vacunados - con BCG en Guatemala probablemente sean similares a los encontrados en el presente estudio.

2. La vacunación sistemática con BCG a los recién nacidos normales es una medida aconsejable en Guatemala.

RECOMENDACIONES

1. Fomentar en todos los integrantes de los equipos de salud d Guatemala la conciencia de la importancia de las actividade de control y prevención de la tuberculosis, así como de la importancia del registro estadístico de los datos relaciona dos con las mismas actividades.

2. Propiciar la realización de estudios que permitan conocer e índice de la eficacia de la BCG en la población de recién n cidos normales vacunados, y el grado de protección proporci nado por la vacunación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American Thoracic Society. The tuberculin skin test; a statemen by the Committee on Diagnostic Skin Testing. Am Rev Respir D 1971 March; 104(3):769

2. American Thoracic Society. BCG vaccines for tuberculosis. Am Re Respir Dis 1975 May; 112(5):478-479

3. Bonforte, BJ, et al. Phytohemagglutinin skin test: a possible in vivo measure of cell mediated immunity. J Ped 1972 Oct.; 81 775-780

4. Brickman, HE, et al. The timing of tuberculin tests in relation to immunization with live viral vaccines. Pediatrics 1975 March; 55(3):392-396

5. Comstock, GW, et al. The prognosis of a positive tuberculin rea tion in childhood and adolescence. Am J Epidemiol 1974 Feb; 99(2):131-138

6. Daniel, TM. Tuberculin antigens: the need for purification. Am Respir Dis 1976 June; 113(6):717-719

7. DePalmeiro, KE. Inmunidad en tuberculosis: aspectos actuales en el centenario del descubrimiento del bacilo. Rev Arg de tube culosis enfermedades pulmonares y salud pública 1983 sept-oc 44(2):37-53

8. Duboczy, BO. Practical significance of booster effect of delaye type of skin test. Am Rev Respir Dis 1971 May; 103(5):719-7

9. Edwards, PO. Tuberculin Negative? N Eng J Med 1982 Feb 17; 296(373

10. Edwards, PO. Tuberculin testing of children. Pediatrics 1974 No 54(5):628-630

11. Eickhoff, TC. The currente status of BCG immunization agains tu culosis. Ann Rev Med 1977 June; 28(3):411-423

12. Fox, John, et al. Epidemiología: el hombre y la enfermedad. 5a. Mexico, Prensa Médica, 1981. 371 p.

13. García-Tamayo, F. Inmunobiología del desarrollo. Bol Med Hosp In fant Mex 1977 sept-oct; 34(5):1031-1045

14. Glasaroth, J, et al. Tuberculosis in the 1980's. N Eng J Med 198 June 16; 302(26):1441-1450

15. Guatemala. Liga Nacional contra la Tuberculosis. Departamento de estadística. Consolidado nacional 1983. 5 p.

16. Guatemala. Liga Nacional contra la Tuberculosis. Normas y pr dimientos para el programa integrado del control de la tu culosis a los servicios generales de salud. 1978. 62 p.

17. Hoel, PG. Estadística elemental. 2a. ed. Mexico, CECSA, 197 328 p.

18. Houck, V. Editorials: Tuberculin: past, present and future, 1972 Dec; 222(11):1421-1422

19. Hsu, KHK. Editorial: diagnostic skin test for mycobacterial tions in man. Chest 1973 July; 64(1):1-2

20. Hsu,KHK, et al. Today's concept of the tuberculin test. Dis 1964 Dec; 46(6):648-663

21. Hsu, HS. The fate of Mycobacterium tuberculosis within macro of Guinea Pigs. Am Rev Respir Dis 1971 May; 103(5):607-6

22. Isselbacher, KJ. et al. Harrisons's principles of internal m cine. 9th. ed. New York, Mc Graw Hill, 1980. 2073 p. (p 712)

23. Jawetz, E, et al. Manual de microbiología médica. 3a. ed. Mé Manual Moderno, 1979. 650p. (pp. 232-240)

24. Juárez Gálvez, Alitza. Inmunidad celular en recién nacidos. (Médico y Cirujano) -Universidad de San Carlos, Facultad Ciencias Médicas. Guatemala, 1979. 27 p.

25. Landi, S, et al. Disparity of potency between stabilized and stabilized tuberculin solutions. Am Rev Respir Dis 1971 S 104(3):385-393

26. Luján D'Andrea, Carlos. Liofilización de la vacuna BCG. Rev de tuberculosis enfermedades pulmonares y salud pública. sept-oct; 44(2):21-28

27. North, AF. Introduction: screening in child health care. Ped trics. 1974 Nov; 54(5):608-611

28. Organización Mundial de la Salud. Vacunación contra la tuber sis. Washington 1980. 21 p. (Serie de informes técnicos

29. Organización Mundial de la Salud. Lucha antituberculosa. Was ton, 1982. 27 p. (Serie de informes técnicos No. 671)

30. Organización Mundial de la Salud. Situación actual del contr de la tuberculosis. Washington, 1982. 21 p. (OMS/TB/82.

31. Runyon, EN. Editorials:Tuberculins and other mycobacterines Rev Respir Dis 1976 June; 113(6):715

32. Sanders, R, y MG Dickson. BCG vaccination scars: an avoidable problem. Br J Med 1982 Dec 11; 285(12):1679-1680

33. Sbarbaro, JA. Tuberculosis. Medical Clinics of North America 1980 May; 64(3):417-431

34. Sbarbaro, JA. Skin test antigens: an evaluation whose time has come. Am Rev Respir Dis 1978 July; 118(1):1-5

35. Sewell, FM, et al. The tuberculin test. Pediatrics 1974 Nov; 54(5):650-652

36. Sharma, OP. Correspondence: negative tuberculin test in active tuberculosis. N Eng J Med 1972 Feb 17; 286(7):374-375

37. Shelly Hernández, R de. La estadística aplicada a las ciencias biológicas. 2a. ed. Caracas, Grafos, 1959. 623 p.

38. Vaughan, VC, et al. Nelson's textbook of pediatrics. 11th. ed. Philadelphia, Saunders, 1979. 2170 p. (pp. 240-241, 582-590, 321-326)

39. Youmans, GP. Relation between delavedhipersensitivity and immunity in tuberculin PPD. Am Rev Respir Dis 1970 July; 102(1): 91-93

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

AGRADECIMIENTOS:

Al Doctor Ariel Aizenstadt, por su valiosa asesoría para la formulación del protocolo de trabajo de la presente investigación.

A la señora Martita Guardia Lopez, técnica de la División de Tuberculosis, sin cuya guía y constante colaboración no habría sido posible la realización del trabajo.

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

Dr. EDGAR BERGANZA

ASESOR.

SATISFECHO:

Dra. FLORA ANGUIANO

REVISOR.

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cámbara

DECANO

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.

U S A C.

Guatemala, 28 de mayo de 1984.-

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

C I C S

CICLO SEPTIEMBRE 1984

DECANO

Dr. Mario René Moreno Cámbara

GUATEMALA

Los conceptos expresados en este trabajo