

**REACTIVIDAD TUBERCULINA CON DOS DERIVADOS PROTEINICOS
PURIFICADOS DE DISTINTAS CONCENTRACIONES EN NIÑOS VACUNADOS
CON BCG AL NACER.**

TESIS

PARA OPTAR EL GRADO DE BACHILLER EN MEDICINA

AUTOR : JOSE ELIAS CABREJO PAREDES

ASESORES : MS. ROMAN AGUILAR AVILA

MS. OSCAR PANTA GUARDADO

ESCUELA DE MEDICINA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

TRUJILLO – PERÚ

1998

Al sagrado corazón de Jesús,

quien me llena de fuerza y

confianza para seguir adelante.

A la memoria de mi Madre: **Andina Sofía,**

y de mi Abuelito: **Justo Paredes Vega;**

presencias permanentes en mi vocación.

A mi **Padre y hermanas** por

su invaluable apoyo y

estímulo permanente.

AGRADECIMIENTO

Al **Dr. Román Aguilar Avila** y al **Dr. Oscar Panta Guardado**, por su asesoramiento y apoyo en la elaboración y culminación del presente trabajo.

Al **Dr. Alex Castañeda Sabogal**, por su desinteresada colaboración en el origen de la investigación, así como en el aporte de información científica.

A las enfermeras: **Hna. Leonila Vega** y **Srta. Maura Muñoz** por su contribución en la aplicación de los PPD utilizados en esta investigación; así como a los directores, profesores y niños por su participación voluntaria.

INDICE

I.	I.INTRODUCCION.....
II.	MATERIAL Y PROCEDIMIENTOS.....
III.	RESULTADOS
IV.	DISCUSIÓN.....
V.	RESUMEN Y CONCLUSIONES.....
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
VII.	ANEXOS.....

I. INTRODUCCION

El Derivado Proteico purificado (PPD), también llamado tuberculina, es obtenido de filtrados de bacilos tuberculosos destruidos por el calor. La tuberculina se introdujo como prueba de infección, luego se obtuvo la purificación de la tuberculina vieja de Koch o Tv dando origen al PPD, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante los años 1950 y 1960 inicia su producción en lotes como PPD-Rt ó Resent tuberculin **(1,2)**.

Desde 1958, la OMS recomienda el uso de Rt-23 de 2 unidades de tuberculina o UIT en lugar de PPD de 5 UIT usado como Standard en países desarrollados para establecer la prevalencia de tuberculosis **(3)**. La política de la OMS fue sostenida en la aparente buena sensibilidad y especificidad de Rt-23 y la baja cantidad requerida para producir una igual reacción diagnóstica que la otra preparación **(3)**.

Sin embargo, es pertinente señalar resultados controversiales de algunas investigaciones: Molina-Gamboa y Col **(4)** encontraron semejanza en la reactividad usando 2 y 5 UIT en trabajadores de salud. Se ha demostrado que usando PPD de 2 UIT se tiene baja positividad **(5)** y otro estudio ha recomendado e inclusive utilizado el PPD lo más cercano posible de 5UIT, esto es PPD de 4 UIT **(6)** con el criterio de aumentar la sensibilidad al test, sin compararlo con PPD de 2 UIT.

Comunmente se usa el PPD a dosis de 2 UIT pero en casos sospechosos, que resultan negativos con la dosis anterior, se sugiere el uso de 5 UIT o 10 UIT **(7)**.

La potencia del BCG es medida por el tamaño de la respuesta al PPD, la proporción de convertores en esos vacunados y el tamaño de la lesión producida, aun cuando está probado que el grado de sensibilidad no es una medida directa del mecanismo de defensa o resistencia **(1)**.

Los estudios con BCG demostraron una protección muy diferente en distintas poblaciones **(8)**. Las razones para estas diferencias no están completamente aclaradas, y existe la necesidad de buscar una explicación, y además definir la naturaleza y los prerequisites de una vacunación efectiva contra la tuberculosis.

Algunos inmunólogos afirman que el BCG aplicado al nacer idealmente no debe inducir positividad del todo en la prueba tuberculínica **(9)**, que un elevado porcentaje nunca presentan reacción y además afirman que entre los reactores el tamaño de induración es inferior a 10 mm pudiendo persistir como reactor hasta 5 años como máximo **(10,11)**.

Malca y Matías **(12)**, aplicando PPD de UT en el Hospital Regional Docente de Trujillo a niños de 4 a 9 meses de edad que habían recibido BCG en el primer

mes de vida, sanos eutróficos y sin antecedentes de contacto tuberculoso, encontraron 75.6% de reactores con ≤ 4 mm de induración.

Aguilar (1), utilizando PPD de 2 UIT, observó que en Trujillo-Perú la tendencia según la edad del porcentaje de reactores que fueron vacunados con BCG al nacer utilizando como criterio una induración de 6 a 9 mm y ≥ 10 mm, sigue un modelo de ajuste de parábola de cuarto grado con curva descendente hasta los 6 a 7 años con un porcentaje de reactores de 6,5% y 7,5% respectivamente: fenómeno que autores como Amrane y col (13) explican como intervención menor de la alergia post-vacuna BCG en la reacción tuberculínica en este grupo etáreo.

En Trujillo-Perú, se aplica la vacuna BCG a todos los niños al nacer, con la finalidad de prevenir o reducir el desarrollo de una reinfección tuberculosa natural grave. Sin embargo, por las observaciones hechas anteriormente se creyó de interés realizar el presente estudio y se plantea el siguiente **Problema:** ¿Existe diferencia en la reactividad tuberculínica utilizando derivados proteicos purificados (PPD) en distintas concentraciones en niños de 6 a 7 años de edad vacunados con BCG al nacer? ; para lo cual se postula la siguiente **Hipótesis:** La reactividad tuberculínica al PPD de 5 UIT es mayor que cuando se aplica PPD de 2 UIT en niños de 6 y 7 años de edad vacunados con BCG al nacer.

Objetivos:

1. Determinar la proporción de reactores usando PPD de 5 UIT y PPD de 2 UIT, comparando los resultados.
2. Clasificar la reactividad tuberculínica en base a su respuesta cuantitativa en ambos PPD y comparar sus resultados.
3. Determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de PPD de 5 UIT en relación al de 2 UIT.

Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

II. MATERIAL Y PROCEDIMIENTOS

El presente estudio es de tipo experimental con diseño de contrastación de hipótesis de dos grupos con post-test solamente.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Estuvo constituida por niños de 6 y/o 7 años de edad de 2 escuelas escogidas al azar de la provincia de Trujillo: Escuela Parroquial “El Buen Pastor” – El Porvenir y la Escuela Primaria N° 80039 “Miguel Grau” – La Esperanza, con matrícula y asistencia regular en el año de 1997.

MUESTRA

El tamaño de muestra se calculó teniendo como antecedente que la reactividad al PPD de 2 UIT, entre 6 y 7 años, es de aproximadamente 7% **(1)** sin factores anergizantes; así se obtuvo una muestra de: 18 niños, como mínimo, por grupo (ANEXO I), quintuplicándose para lograr mayor representatividad a 90 por grupo, 45 por cada escuela de los distritos elegidos. Se designó 10% más de los grupos como prevención en caso de inasistencia o deserción a la aplicación del PPD o su lectura.

La selección se realizó por el método aleatorio simple por sorteo previo para elegir los distritos y escuelas, luego para cada aula, para cada alumno y, finalmente, para cada grupo.

Criterios de Inclusión:

Todos los niños de ≥ 6 y/o ≤ 7 años de edad independiente del sexo, que tuvieran sólo una cicatriz de BCG en el hombro derecho.

Criterios de Exclusión:

Aquellos que por cuestionario hecho a los padres y entrevista a profesores tuvieron antecedentes de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar (1), o que tuvieron contacto tuberculoso prolongado e íntimo, positivo.

Niños que tuvieron más de una cicatriz o si la única cicatriz fue dudosa de BCG (1).

Los que tuvieron sarampión, tosferina o parotiditis dentro de las 4 semanas previas a la aplicación del PPD (14) o vacunados dentro de las tres semanas previas con antisarampionosa (15,16).

Enfermedades malignas o que estuvieron recibiendo tratamiento con radiaciones, corticoides o drogas inmunosupresoras (1).

Los que recibieron la prueba de tuberculina dentro de los dos meses antes de hacer la prueba, para evitar el efecto booster (1), y/o los desnutridos graves con índice T/E $< 85\%$ y P/T $> 70\%$ (17) o con diagnóstico de Síndrome nefrótico (6).

Se reemplazaron a quienes presentaron las siguientes características:

- Las escuelas que no dieron su autorización o no se logró encontrar o completar la muestra, siendo reemplazadas por las siguientes sorteadas.
- Los alumnos que fueron sorteados para la aplicación y lectura que no asistieron el día de la medición fueron reemplazados por el siguiente niño sorteado.

PROCESO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Se seleccionaron al azar dos escuelas de los distritos de la provincia de Trujillo. A los directores de dichos centros educativos se les solicitó su autorización. En ellos se seleccionaron a niños que cumplieran con los criterios de investigación a través de un cuestionario (Ver ANEXO II) que fue llenado por los padres de familia conteniendo: Datos personales del escolar y preguntas dirigidas a seleccionar la muestra.

Se pesó y talló a los niños en base a recomendaciones establecidas (18), para luego ser clasificados según los criterios antropométricos: peso por talla y talla por edad, empleando las tablas del National Center for Health Statistics (19).

Los padres de los niños que reunieron los criterios necesarios fueron citados para ser informados personalmente de los objetivos de la investigación y solicitar su autorización firmada (ver ANEXO III).

Se procedió a la aplicación de los respectivos test tuberculínicos en el niño. De 101 voluntarios se extrajo los elementos de la muestra por sorteo simple; la

prueba tuberculínica fue aplicada y leída en base a las especificaciones señaladas a continuación.

Los resultados fueron anotados en una ficha de datos (ANEXO IV), se anotaron observaciones en la parte inferior de la hoja de la entrevista, acerca de: inasistencia, reemplazo de suplentes y si la lesión, en el momento de la lectura, era indurada o simplemente se observó un eritema.

Técnica de inyección y lectura de la prueba tuberculínica: (1) modificada:

Las tuberculinas fueron aplicadas a poco de ser extraídas de sus frascos, previa agitación de las mismas; los PPD se guardaron en lugar fresco y oscuro, y no se pasaron de un frasco a otro.

La aplicación estuvo a cargo de dos enfermeras entrenadas en el método de aplicación quienes se turnaron simultáneamente en la aplicación de uno u otro PPD.

La prueba tuberculínica fue aplicada siguiendo la metodología recomendada por la OPS/OMS: Se aplicó en la cara anterolateral de los antebrazos, en zonas libres de lesiones, previa asepsia del lugar de aplicación con alcohol puro 70° (Alcohol medicinal), estirando débilmente la piel con una mano e introduciendo la aguja con el bisel hacia arriba con la otra, tangencialmente a la piel y longitudinalmente al antebrazo, aspirando para cerciorarse que no se está introduciendo en un vaso, e inyectando lentamente el PPD. Obteniéndose un habón de aproximadamente 6 a 10 mm de diámetro con aspecto de piel de naranja.

Se vigiló que no saliese la tuberculina, ni en la unión de la jeringa con la aguja, ni en el punto de inyección de la piel; luego se protegió con una vendita adhesiva levemente adherida (que no hizo contacto con el habón) para evitar roce o exposición al sol.

Se recomendó a los padres y profesores, verbalmente y a través de un volante informativo, que los niños no expongan el lugar de aplicación al sol, ni se froten o mojen la zona, para evitar el deterioro del producto.

Los tipos de PPD utilizados fueron:

PPD Rt 23 (2 UIT): Se utilizó el provisto por el Instituto de Nacional de Salud – Perú, a partir de una cepa humana de Bacilo de Koch, diluido en solución fisiológica ajustada a pH 7,2 con buffer fosfato, con el agregado de Tween 80; la concentración final de la solución resultó de 2 UIT por dosis = 0,1 ml.

TUBERCULINA PURIFICADA LIOFILIZADA (PPD 5 UIT): Tuberculina provista por el Instituto Merieux de LYON, obtenida por cultivo sobre medio sintético de cuatro cepas de Mycobacterium tuberculosis (3 cepas humanas y 1 bovina) siendo purificada por precipitación selectiva de tuberculoproteínas y ajustada a la concentración final de 5 UIT por dosis = 0,05 ml de solución, estabilizándola por liofilización en buffer fosfato.

Los grupos de aplicación fueron:

Grupo A : 90 niños a quienes se aplicó 0.05 ml de PPD correspondiente a 5 UIT en uno de los antebrazos. (EXPERIMENTAL)

Grupo B : Los mismos 90 niños a quienes se aplicó 0.1 ml de PPD correspondiente a 2 UIT en el antebrazo contralateral. (CONTROL)

La lectura fue realizada sólo por el investigador quien solamente conocía los nombres de quienes conformaban parte de la muestra más desconoció el tipo de PPD aplicado: ésta se realizó a las 50 ± 2 horas después de aplicado el PPD, de la siguiente manera: con el antebrazo ligeramente flexionado, se vió y palpó suavemente las induraciones: luego se trazó con un lapicero azul dos líneas perpendiculares al eje mayor del antebrazo que partieron desde aproximadamente 0.5 cm por fuera de la induración hasta el borde de ésta, que marcó los límites de la induración y se midió a través de una regla de círculos milimetrada. Se anotó las medidas exactas de las induraciones, para luego ser transcritas a las fichas correspondientes.

ANALISIS E INTERPRETACION DE LA INFORMACIÓN

Los datos fueron clasificados, ordenados y presentados en cuadros de una y dos entradas. Se aplicó la prueba de 7 proporciones y la t de Student para diferencia de promedios. El nivel de significación se consideró $\leq 5\%$ (20).

ETICA (21)

El presente estudio estuvo basado en los lineamiento éticos de la investigación científica divulgados por la OHS.

Para la aplicación del test tuberculínico, seguimos las recomendaciones para guiar la investigación en seres humanos adoptados en la Declaración "Helsinki II".

DEFINICION DE TERMINOS OPERACIONALES

Reactividad tuberculínica:

Sinonimia : Prueba cutánea de Mantoux positiva, PPD positivo, Reactor al PPD, tuberculino positivo.

Cualitativa: El criterio de positividad (1,9) es de ≥ 10 mm de induración.

Cuantitativa: Medida de induración por PPD reportada en mm de induración. Para motivo del presente estudio se clasificaron en: promedios y subgrupos: de 0-4 mm, de 5-9 mm y ≥ 10 mm.

Unidades de tuberculina: Sinonimia: Unidades internacionales de tuberculina = UIT = UT = UI.

Concentración de tuberculina en relación a la tuberculina antigua o TV. El comité de Expertos de la OMS para la estandarización biológica, como patrón internacional de

tuberculina purificada, escogió en 1952 el lote PPD S, preparado por Seibert den Hnery Hipps Instituto de Filadelfia a partir de una cepa humana de Bacilo de Koch:

1 Unidad internacional : 0.00002 mg de este producto sin tampón de sales.
: 0.000024 mg con tampón de sales.

Contacto tuberculoso íntimo y prolongado: Para motivo del presente estudio se considerará a aquellos en contacto dentro del domicilio o permanente por más de una semana fuera de la vivienda con tosedor de más de 15 días o con diagnóstico de tuberculosis.

Sensibilidad: Probabilidad de que la reactividad al PPD de 5 UIT sea positiva en las personas que tiene reactividad al PPD de 2 UIT positiva.

Especificidad: Probabilidad de que la reactividad al PPD 5 UIT sea negativa en las personas que tiene reactividad PPD de 2 UIT negativo.

Valor predictivo positivo: Probabilidad de que la persona reactor positivo al PPD de 2 UIT cuando la reactividad al PPD de 5 UIT da un resultado positivo.

Valor predictivo negativo: Probabilidad de que reactividad al PPD de 2 UIT sea negativa cuando reactividad al PPD de 5 UIT da un resultado negativo.

De acuerdo a los criterios adecuados para una prueba de detección (22), considerando sensibilidad, especificidad, valores predictivos: tenemos:

REACTIVIDAD AL PPD DE 5 UIT	REACTIVIDAD AL PPD DE 2 UIT		Total
	POSITIVA	NEGATIVA	
POSITIVA	a	b	a+b
NEGATIVA	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

a: Número de positivos verdaderos

b: Número de positivos falsos

c: Número de negativos falsos

d: Número de negativos verdaderos

SENSIBILIDAD: $a/(a+c)$

ESPECIFICIDAD : $d/(b+d)$

VALOR PREDICTIVO POSITIVO: $a/(a + b)$

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO: $d/(c + d)$

III. RESULTADOS

La aplicación de los test se realizó en dos oportunidades: La primera el 18 de Noviembre de 1997 donde se seleccionó 54 niños y la segunda el 28 de Enero de 1998 donde se seleccionaron 36 niños, todos ellos con más de semanas de revacunación antisarampionosa; en total fueron seleccionados 90 niños con un promedio de edad de 6.75 de 0.41 años; 56.7% eran del sexo masculino y 43.3% del sexo femenino, todos eutróficos según los criterios de Waterloo (18). La reactividad al PPD estuvo presente en 5 niños (5.56%) y ausente en 85 (94.44%), tanto para el grupo ... Donde se aplicó PPD de 5 UIT como en el que se aplicó PPD de 2 UIT (Cuadro 1).

El grupo de 2 UIT presentó una mayor proporción de reactores cuantitativos en el intervalo de 0-4 mm (88.88%) comparado con 5 UIT (53.33%) con una diferencia estadísticamente significativa ($Z = -4.530$, $p < 0.05$) entre ambos grupos (Cuadro 2). Respecto a las proporciones en los intervalos 5-9 mm y ≥ 10 mm no existe diferencia significativa en la reacción a los tipos de PPD ($Z = -0.615$, $p > 0.005$ y $Z = 0.000$, $p > 0.05$ respectivamente).

Incluyendo a los que no presentaron reactividad (Anexo V) el diámetro promedio fue 4.70 mm con 5 UIT y 1.93 mm con 2 UIT (Cuadro 3); la diferencia fue significativa ($t = 7.4438$ $p = 0.0001$).

La sensibilidad, especificidad y valores predictivos (Cuadro 4) fueron analizados en tres distintos puntos de corte: ≥ 10 mm, ≥ 6 mm y ≥ 2 mm.

La sensibilidad es mayor conforme el punto de corte es menor (0.80 en ≥ 10 mm y 1.00 en ≥ 6 mm): la especificidad en cambio, establece una relación directa al valor del punto de corte (0.99, 0.85, y 0.008 respectivamente). El valor predictivo positivo llega a su valor más alto en el punto ≥ 10 mm, el valor predictivo negativo es 0.99 en este mismo punto y 1.00 en los otros dos puntos.

Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

CUADRO 1

**PROPORCIÓN DE REACTORES CON DOS TIPOS DE PPD APLICADOS
SULTANEAMENTE EN 90 NIÑOS DE 6 Y 7 AÑOS DE EDAD VACUNADOS
CON BCG AL NACER. LA ESPERANZA – EL PORVENIR, 1997 – 1998.**

Reactores	Tipos de PPD				Total
	5 UIT		2 UIT		
	Nro	%	Nro	%	Nro
Si	05	5.56	05	5.56	10
No	85	94.44	85	94.44	170
Total	90	100	90	100	180

Fuente de Datos: Anexo V

No hay diferencia en la proporción de reactores utilizando PPD de 2 UIT vs PPD de 5 UIT ($Z = 0.000$ $p = 0.5$)

CUADRO 2

DISTRIBUCIÓN DE 90 NIÑOS DE 6 Y 7 AÑOS DE EDAD VACUNADOS CON BCG AL NACER SEGUN INTERVALO DEL DIAMETRO DE INDURACIÓN Y TIPOS DE PPD APLICADOS SIMULTANEAMENTE. LA ESPERANZA – EL PORVENIR, 1997-1998.

Intervalo del Diámetro de la Induración	Tipos de PPD				Total		p
	5 UIT		2 UIT		Nro	%	
	Nro	%	Nro	%	Nro	%	
0 – 4 mm	48	53.33	80	88.88	128	71.1	S
5 – 9 mm	37	41.11	5	5.56	42	23.3	NS
≥ 10 mm	5	5.56	5	5.56	10	5.6	NS
Total	90	100	90	100	180	100	-

Fuente de datos: Anexo V

CUADRO 3

PROMEDIO DEL DIAMETRO DE INDURACIÓN Y TIPOS DE PPD APLICADOS SIMULTÁNEAMENTE EN 90 NIÑOS DE 6 Y 7 AÑOS DE EDAD VACUNADOS CON BCG AL NACER. LA ESPERANZA – EL PORVENIR, 1997-1998.

Tipos de PPD	n	Promedio (mm)	DE (mm)
5 UIT	90	4.70	2.14
2 UIT	50	1.93	2.80

Fuente de Datos: Anexo V

$t = 7.4438$

$p = 0.001$

CUADRO 4

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS EN TRES DISTINTOS PUNTOS DE CORTE, SEGÚN EL TIPO DE PPD APLICADO* EN 90 NIÑOS DE 6 Y 7 AÑOS DE EDAD VACUNADOS CON BCG AL NACER. LA ESPERANZA – EL PORVENIR, 1997 – 1998.

	PUNTOS DE CORTE		
	≥ 10 mm	≥ 6 mm	≥ 2 mm
Sensibilidad	0.80	1.00	1.00
Especificidad	0.99	0.85	0.08
Valor predictivo positivo	0.99	0.45	0.43
Valor predictivo negativo	0.99	1.00	1.00

* Aplicados simultáneamente en ambos antebrazos.

Fuente de Datos: Anexo V

IV. DISCUSIÓN

Es conveniente mencionar que no se consideró el tamaño de la cicatriz vacinal, a pesar de la relación encontrada por Soto y Castillo (24); de igual modo se tuvo en cuenta en la lectura del PPD sólo la induración más no el eritema (25), a pesar que originalmente Mantoux consideraba indistintamente los dos (26).

En relación a la proporción de reactores según el tipo de PPD aplicado, no se encontró diferencia significativa en el número de reactores de ambos grupos (Cuadro 1); resultados similares se han observado en estudios con distintas características muestrales y metodológicas (3,4). Mansilla y col(27) no encontraron diferencia significativa entre el PPD de 2 UIT y el PPD de 10 UIT de la misma marca y calidad del PPD de 5 UIT utilizado en la presente investigación, cuando estos fueron aplicados en contactos de pacientes tuberculosos, sin factores anergizantes.

Alcaide y col (28), por el contrario, negaron esta bioequivalencia al encontrar diferencias significativas entre los PPD de 2 y 5 UIT conteniendo ambos Tween 80, que impide la adsorción al frasco o jeringa (29); pero ese estudio no consideró la prevalencia de su medio ni la presencia de contacto tuberculoso; así, Odelowo (30) encontró que la prueba no era afectada significativamente por la edad, con una variedad de 6 a 50 años, sino más bien por el grado de infección tuberculosa.

Todo lo expuesto es explicado porque los productos de diferente concentración en UIT no poseen una asertividad biológica distinta sino que son bioequivalentes a 5 UIT de PPD-S (2,31); y por tanto, la respuesta al PPD no depende del número de unidades aplicadas sino de la cantidad antigénica captada en el contacto previo que haya tenido el huésped con el agente tuberculoso humano o sus homólogos, creando su memoria inmunológica.

Por otro lado, al realizar la distribución del grupo muestral según los intervalos del diámetro de induración (Cuadro 2) se observa que existe una marcada diferencia al comparar los grupos en el intervalo 0-4 mm donde la mayor proporción se encuentra en el PPD de 2 UIT; además se observa una diferencia significativa en los promedios totales del diámetro de induración (Cuadro 3) hallándose el promedio más bajo en el grupo al que se aplicó PPD de 2 UIT.

Estos hallazgos serían explicados porque en la preparación de PPD de 5 UIT del Instituto Merieux se tiene una precipitación selectiva de tuberculoproteínas de 3 cepas humanas y 1 bovina (27) que a pesar de su cercana homología genómica (32) tendrían epítopes capaces de provocar respuestas más específicas a una o más cepas con las que hayan tenido contacto previamente los niños; lo cual en suma no cambiaría la proporción de reactores ≥ 10 mm pero si mostrarían diferencias en las reacciones menores por la escasa proporción del epítope en relación al resto de componentes homólogos (33).

También, cabe señalar que no se encuentra diferencia significativa en la proporción de reactores con 5 – 9 mm explicado por la alta prevalencia de infección tuberculosa en nuestro país (34).

Se ha postulado que la eficacia de la vacunación con BCG es medida por la inducción de la sensibilidad tuberculínica (11), incluso que ésta interfiere en la estimación de prevalencia de infección tuberculosa en edad escolar (35); pero hay quienes afirman que a partir de los 5 años la respuesta inmunológica ocasionada por la BCG produce una escasa cantidad de reactores (10,11,13,36) e incluso también se ha observado en lactantes vacunados con BCG una reactividad tuberculínica disminuida (12,24,37).

Estas observaciones podrían explicarse debido a que el PPD utilizado detecta la presencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, es así que, las induraciones ≥ 10 mm en un grupo de vacunados demuestran la incapacidad de la BCG de impedir la reinfección por *M. tuberculosis* (38); por tanto no es un inmunógeno ideal para detectar la infección por *M. bovis* producida por la vacuna BCG (31,39,40), a pesar de ser inmunológicamente similares (41); además, micobacterias distintas al *M. tuberculosis* provocan reacciones menores a 10 mm de diámetro (34,42,43).

Sarinho y col (2) proponen el uso de PPD derivado de BCG para lograr mayor sensibilidad a la prueba de hipersensibilidad cutánea pos-vacunación con BCG.

Todas estas observaciones apoyan los estudios inmunológicos (44,45) que permitan descifrar mejor el mecanismo de esta reacción de hipersensibilidad retardada.

Al analizar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos se consideró al PPD de 2 UIT como “Standard de Oro” (Cuadro 4) por su uso generalizado en nuestro país, y se estableció 3 distintos puntos de corte; > 10 mm, tomado como punto de exclusión (46) basado en estudios con características epidemiológicas similares (10,43,47,48); ≥ 2 mm ó punto de inclusión (46) y ≥ 6 mm, que permite establecer una relación aproximada de 1:1 entre la proporción de reactores y no reactores, cuantitativos, en ese valor del diámetro de induración (49).

La sensibilidad del PPD de 5 UIT en relación al PPD de 2 UIT es bastante alta en los puntos de corte ≥ 2 y ≥ 6 mm pero disminuye al aplicar el criterio ≥ 10 mm, lo cual nos sugiere que prácticamente es igual e inclusive no tan útil aplicar PPD de 5 UIT para confirmar reactores al PPD de 2 UIT, como algunos habían recomendado (5,6,7), en sujetos con iguales características, excepto cuando el criterio de positividad sea ≥ 6 mm sin dejar de considerar que establecer un adecuado punto de corte en una población depende de la localización y grado de superposición en las curvas de aquellos con y sin infección tuberculosa conocida, lo cual varía con las características de la población estudiada. (43).

Molina y col (4) proponen un punto de corte para RT-23 en 5 mm como criterio de comparación con PPD de 5 UIT; pero se observa que la

especificidad disminuye al ser menor el criterio de positividad, esto se explica por el aumento en el número de falsos positivos (46,49) provocados por la interacción con el determinante antigénico de la cepa correspondiente.

Cuando se analiza el valor predictivo positivo se observa la relación inversa que existe con la proporción de reactores o prevalencia en el grupo poblacional (46,50), es decir al presentarse una escasa cantidad de reactores con 10 o más mm de induración en este grupo etéreo (1) existirá una alta probabilidad de que la persona sea reactiva positiva al PPD de 5 UIT también lo sea al PPD de 2 UIT; sin embargo, si se asumiera como criterio de positividad en ≥ 6 mm, que es el punto ideal en este estudio, se encuentra que el valor predictivo positivo del PPD de 5 UIT utilizado, es cuestionable (49), lo que debe tenerse en cuenta en estudios y en toma de decisiones ante un caso dudoso.

El valor predictivo negativo es muy alto y prácticamente no varía en los distintos puntos de corte.

Este valor está directamente relacionado a la prevalencia de reactores en el respectivo punto de corte, en la población, esta variación mínima hace útil al PPD de 5 UIT para descartar negatividad, en base al criterio asumido, en una población con estas mismas características, como cualquier criterio de positividad.

Con respecto a estos últimos hallazgos, Muñoz-Barret y col (3), encontraron resultados similares en un grupo con características etéreas y de contacto tuberculoso distintas al presente trabajo.

Por todo lo mencionado no se justificaría el uso de PPD de 5 UIT- Merieux para confirmar pruebas dudosas de reactores dado que a pesar de su bioequivalencia tiene una baja sensibilidad a pesar que sus valores predictivos y su especificidad son altos; Además, es necesario considerar la relación costo por dosis que justifica más el uso del PPD de 2 UIT estudiado, en programas de detección con muestras similares o mayores.

Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

V. RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se realizó un estudio experimental en dos escuelas de la Provincia de Trujillo, entre los años 1997-1998, para determinar si existe diferencia en la reactividad tuberculínica utilizando derivados proteicos purificados (PPD) en distintas concentraciones en niños de 6 y 7 años de edad vacunados con BCG al nacer.

La muestra comprendió 90 niños, de ambos sexos, a los que se les aplicó simultáneamente PPD de 5 y 2 UIT con la técnica propuesta por la OPS/OMS. Los dos grupos tuvieron características muestrales similares. Los datos fueron analizados estadísticamente con las pruebas Z proporciones y t de Student.

Se encontró que ambos grupos la proporción de reactores era igual, no existiendo diferencia significativa. La diferencia en los promedios totales de induración es significativa, hallándose el promedio total más bajo en el grupo de PPD de 2 UIT. La validez del PPD de 5 UIT en relación al PPD de 2 UIT, es comparable.

En base a los resultados y las condiciones de ejecución se concluye que la reactividad tuberculínica al PPD de 5 UIT no es mayor que cuando se aplica PPD de 2 UIT en niños de 6 y 7 años de edad vacunados con BCG al nacer.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar AR. Reactores al PPD y su tendencia en niños vacunados con BCG al nacer. En: UNT. Resúmenes de Informes de Investigación. Trujillo-Perú. Editorial OGPRODEIN, 1996:53.
2. Sarinho E, Pontual M, da-Costa-Crvalho MR, Hermano-da-Costa Mj. Viragem tuberculínica pós-vacinal com PPD derivado de BCG. Bol of Sanit Panam 1991; 111:402-405.
3. Muñoz-Barret JM, Macías-Hernández AE, Hernández-Ramos I y Col. Comparative tubercuin reactivity to two protein derivates. Rev Invest Clin 1996;48:377-381.
4. Molina-GamboaJD, Rivera-Morales I, Ponce-de-León-Rosales S y col. Evaluation of the sensivity of Rt-23, purified protein derivative for determining tuberculin reactivity in a group of health care workers. Clin Infect Dis 1994; 19:784-786.
5. Castillo A. Incidencia de la tuberculosis infantil en el Hospital Guillermo Irigoyen. Revista del Cuerpo Médico HNGAI 1992; 14:41-45.
6. Espejo-Ramirez G y Sotomayor-Stiegler A. Tuberculosis en el lactante: Reevaluación de los criteios diagnósticos, quimioprofilaxis y alternativas en el desnutrido. Diagnóstico 1981; 13:120-121.
7. Karam-Bechara J, Jiménez-López M, Herrera-Tinajero L, Adasme O, Saa-Navia D. La vacunación con BCG como prueba diagnóstica de tuberculosis. Bol Med Hosp Infant Mex 1983; 40:171-174.

8. Colditz GA, Brewer T, Berkey C y col. Eficacia de la vacuna BCG en la prevención de la tuberculosis: Metaanálisis de los estudios publicados en la literatura médica. JAMA (ed esp) 1994; 3:442-448.
9. Collins FA. Antituberculosis Immunity. New solutions to an old problema. Rev Infect Dis 1991; 13:940-950.
10. Committee on infections Diseases: Screening de la tuberculosis en lactantes y niños. Pediatrics (ed esp) 1994; 37:53-56.
11. Milstein JB and Gibson JJ. Quality control BCG vaccines by WHO: a review of factor that may influence vaccine efectiveness and safety. Bull WHO 1990; 63:93-108.
12. Malca PH y Matás AJ. PPD: Reactividad en Lactantes vacunados con BCG al nacer. Trabajo de Investigación para optar el título de Especialista en Pediatría. Facultad de Ciencias Médicas- UNT, 1988.
13. Amrane R, Ait-Mesbah, Chaulet P. Método de evaluación del riesgo de infección y su tendencia evolutiva en un país con alta prevalencia de tuberculosis y donde la vacunación con BCG al nacer se aplica en forma generalizada. Bol UICT 1984; 59:142-144.
14. Rosao-Benites J, VÁSQUEZ-Santos L, Avila-Quesada J, Honorio-Durand G. Aspectos Clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis infantil en el Hospital Base Chimbote: Estudio comparativo en lactantes, pre-escolares y escolares. Diagnóstico 1937; 19:167-177.
15. Aguilar AR, Alvarado GG, Quintanilla QA. Efecto del Sarampión sobre el estado nutricional y la inmunidad mediada por células. Diagnóstico 1987; 20:133-137.

16. Aguilar AR, Alvarado GG, Morales MR, Kawano NJ. Tosferina, efecto sobre las células blancas de sangre periférica y glucosa sérica. Diagnóstico 1987; 20:170-172.
17. Alvarado GG, Aguilar AR, Quintanilla QA. Desnutrición y respuesta inmune mediado por células en niños hospitalizados. Diagnóstico 1987; 20:142-146.
18. Rosso P. Aspectos biológicos del desarrollo. En: Meneghello J, Fanta E, Paris E, Rosselot J, eds. Pediatría. Chile: Editorial Mediterraneo, 1991:81-95.
19. Gonzáles-Richmond A. La antropometría en la evaluación del estado nutricional. Bol Med Hosp Infant Mex 1985; 42:207-212.
20. Exebio C: Seminario Taller: Estadística aplicada a la Investigación Científica. Trujillo: Oficina de Evaluación Médica. UNT, 1997.
21. Apéndices: Códigos internacionales de ética. En: Bol of Sanit Panam 1990; 108:1-32.
22. Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. Epidemiología Básica. Washington DC. OPS, 1994:100.
23. Mejía J, Gutierrez A, Gómez A y col. El tamaño de la muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex 1995;52:381-391.
24. Soto CV y Castillo MH. Reacción tuberculínica en niños de una a cuatro años de edad vacunados con BCG Lambayeque-Perú. Acta Médica Peruana 1992; 16:158-162.
25. Starkey RD. Tuberculin testing: Placement and interpretation. AAOHN 1995; 43:371-375.

26. Sokal JE. Measurement of delayed skin-test responses. *N Engl J Med* 1975; 293:501-502.
27. Mansilla C, De Palermo K, Palmero D, Ceballos C, Arabehty A, Bado A. Comparación de la reacción intradérmica de Mantoux efectuada con dos diferentes productos biológicos. *Rev Arg de Tuberculosis, enfermedades pulmonares y Salud Pública* 1984; 45: 29-36.
28. Alcaide J, Altet MN, Batalla J y col. Estudio comparativo de la sensibilidad cutánea humana a 2 y 5 unidades internacionales de la tuberculina PPD Rt-23 con Tween 80. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 525-528.
29. Frederick JE, Kenneth ED, Craig HLI. Skin testing for tuberculosis: antigen and observer variability. *JAMA* 1974; 479-481.
30. Odelowo ED. Mantoux test tuberculin reactions in Nigerians. *Afr J Med Sci* 1994; 23:91-98.
31. American Thoracic Society/Centers for Disease Control. The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:356-363.
32. Weissler J. Tuberculosis: Immunopathogenesis and therapy. *The American Journal of the Medical Sciences* 1993; 305:52-65.
33. Quentin NM, Russel SW. *Bacteriología y micología médicas*. México. Interamericana-Mc Graw-Hill, 1991:451-476.
34. Getchell WS, Davis CE, Gilman J, Urueta G, Ruiz-Huidobro E, Gilman RH. Basic Epidemiology of tuberculosis in Perú: a prevalence study of tuberculin sensitivity in a Pueblo Joven. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47:721-729.

35. Arantes G, Nardy S, Nogueira P, Weiler R. Influencia do BCG aplicado no primeiro año de vida no perfil tuberculínico a idade escolar (1). Medicina (Ribeirao Preto) 1990; 23:232-241.
36. Arantes G. Valor Predictivo de teste tuberculínico padronizado em crianças vacinadas com BCG. Rev Saude Publ 1992; 26:264-268.
37. Soto CV y Calderón HL. Reacción tuberculina en niños asegurados menores de un año: comparación de calidad del PPD y dosis de vacuna aplicada. Revista Médica del IPSS 1993; 2:57-62.
38. Jaramillo A, Dios R y Elías de Quilcate A. Respuesta a la tuberculina en escolares de Pacasmayo, Perú. Bol of Sanit Panam 1989; 107:388-395.
39. Uduman SA, Bener A, Bin Othman SA. Neonatal BCG vaccination and tuberculin skin sensitivity among schoolchildren of the United Arab Emirates. Ann Trop Paediatr 1996; 16:353-357.
40. Ciesielski SD. BCG vaccination and the PPD test: What the clinical needs to know. J Fam Pract 1995; 40:76-80.
41. David HL. The spectrum of tuberculosis and leprosy: What can be the significance of specific humoral responses?. Res Microbiol 1990; 141:197-206.
42. Kebede F. Tuberculin Conversion in children after BCG vaccination. Ethiop Med J 1993; 31:265-270.
43. Starke J. Modern Approach to the diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Pediatrics Clin of North America 1988; 35:441-447.

44. Abbot NC, Beck JS, Carnochan FM, Lowe JG, Gibbs JH. Circulatory adaptation to the increased metabolism in the skin at the site of the tuberculin reaction. *Int J Microcirc Clin Exp* 1992; 11:383-401.
45. Chu CQ, Field M, Andrew E, Haskard D, Feldmann M, Maini Rn. Detection of cytokines at the site of tuberculin-induced delayed-type hypersensitivity in man. *Clin Exp Immunol* 1992; 90:522-529.
46. Sackett LP, Brian HR, Guyatt GH, Tugwell P. *Epidemiología Clínica: Ciencia Básica para la medicina clínica*. Argentina: Editorial Panamericana, 1994:62-156.
47. Driver C, Valway S, Cantwell M y Onorato I. Cribado con la prueba cutánea de la tuberculina en los niños escolares de los EE.UU. *Pediatrics (ed esp)* 1996; 42:27-33.
48. Committee on infectious Diseases. Actualización sobre la prueba cutánea de la tuberculosis en los niños. *Pediatrics (ed esp)* 1996; 41:129-131.
49. Guerrero VR, Gonzales C, Medina LE. *Epidemiología EUA: Fondo Educativo Interamericano SA*, 1981:174-183.
50. Feinstein RA. *Clinical Biostatistics*. Saint Louis-London: The CV Mosby Company, 1977:214-226.

ANEXO I

“REACTIVIDAD TUBERCULINICA CON DOS DERIVADOS PROTEINICOS PURIFICADOS DE DISTINTAS CONCENTRACIONES EN NIÑOS VACUNADOS CON BCG AL NACER”

DISEÑO MUESTRAL:

A. TAMAÑO

Teniendo como antecedente que la reactividad, entre 6 a 7 años de edad, es de aproximadamente 7% sin factores energizantes (1) cuando se aplica PPD 2 UIT y como no se conoce la reactividad a esta misma edad con 5 UIT de PPD se podría asumir una reactividad de esta a 0.5 cuando se desea un tamaño máximo de muestra (19).

Haciendo uso de la fórmula para el cálculo de muestras para estudios con variables cualitativas y estudios comparativos (23) se tiene que:

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 (P1Q1 + P2Q2)}{(P1 - P2)^2}$$

Donde:

Z : 1.64, confiabilidad del 95%, para una cola.

Z : 1.64, poder de prueba 5%

P2 = 0.5, Q2 = (Grupo A o EXPERIMENTAL)

P1 = 0.0, Q1 = 0.93 (Grupo B o CONTROL)

Reemplazamos:

$$n = \frac{(1.64 + 1.64)^2 (0.07 \times 0.93 + 0.5 \times 0.5)}{(0.07 - 0.5)^2}$$

$n = 18$ para cada grupo mínimo. Como la característica es de frecuencia baja, para lograr una mayor representatividad es preferible quintuplicar este tamaño muestral, es decir: 90 niños.

B) SELECCIÓN:

Se hizo aleatoriamente, mediante sorteo simple: primero para la elección de dos distritos, posteriormente de 1 escuela por cada distrito elegido. Acto seguido se seleccionó mediante igual método aula y niños.

ANEXO II

“REACTIVIDAD TUBERCULINICA CON DOS DERIVADOS PROTEINICOS PURIFICADOS DE DISTINTAS CONCENTRACIONES EN NIÑOS VACUNADOS CON BCG AL NACER”

MODELO DE CUESTIONARIO

Sr. Padre de Familia:

Este cuestionario nos ayudará a saber que riesgo tiene su hijo de contraer Tuberculosis y además ubicar a aquellos a quienes la aplicación de una prueba para medir la eficacia de su vacunación contra la tuberculina podría ayudar a determinar si su hijo aún sigue protegido con esta vacuna.

Le sugerimos para algunos datos use el carnet de crecimiento y desarrollo de su hijo(a) también llamado “carnet de vacunación”. POR FAVOR NO INVENTE DATOS, si no está seguro de su respuesta deje el espacio en blanco.

Marque con un aspa la respuesta y llene los espacios punteados con letra imprenta los datos que le solicitamos a continuación:

DATOS DEL NIÑO:

NOMBRES

APELLIDO PATERNO

APELLIDO MATERNO

FECHA DE NACIMIENTO: ----- EDAD: ----- años

SEXO: (M) (F)

NOMBRE DE LA MADRE: -----

DIRECCIÓN: -----

Calle

Número

Sector

Distrito

	SI	NO
1. El niño(a) tiene diagnóstico de tuberculina anterior o actualmente.	()	()
2. Hay alguien que viva en la casa o que esté en contacto frecuente con el (la) niño(a) que tenga tuberculosis.	()	()

<p>3. Existen personas que presenten actualmente tos por más de 15 días y habiten en su casa?.</p> <p>- Anteriormente han vivido personas con esas características junto al(a) niño(a)?</p> <p>- El niño tiene contacto cercano con niños "probablemente tuberculosos"</p>	<p>()</p>	<p>()</p>
<p>4. Le han aplicado al niño(a) PPD (tuberculina) alguna vez?</p> <p>Si fue así, hace cuanto tiempo?</p> <p>Fecha de aplicación:</p>	<p>()</p>	<p>()</p>
<p>5. El(la) niño(a) ha sido vacunado con BCG? (vacuna contra la tuberculosis)</p> <p>Sólo fue vacunado con BCG al nacer?</p> <p>Fecha (carnet de vacunación):</p> <hr/> <p>Aparte de la aplicación cuando recién nació ha recibido otra vez vacuna BCG?</p>	<p>()</p>	<p>()</p>
<p>6. En el PRESENTE AÑO su niño(a) ha sido vacunado(a) contra el sarampión?</p> <p>Hace cuanto tiempo: -----</p> <p>Fecha (carnet de vacunación):</p> <p>-----</p>	<p>()</p>	<p>()</p>
<p>7. En los últimos DOS MESES su hijo(a) ha padecido o padece alguna enfermedad? (Ej: sarampión, "viruela loca" o varicela, tos convulsiva, Paperas, etc.)</p> <p>Cuál? -----</p> <p>Si desconoce la enfermedad, describa las molestias:-----</p> <p>-----</p> <p>Está recibiendo algún tipo de tratamiento o medicamento?</p> <p>Nombre de los medicamentos:</p> <p>-----</p>	<p>()</p>	<p>()</p>

ANEXO III

ANEXO V

**“REACTIVIDAD TUBERCULINICA CON DOS DERIVADOS PROTEINICOS
PURIFICADOS DE DISTINTAS CONCENTRACIONES EN NIÑOS VACUNADOS CON
BCG AL NACER”**

AUTORIZACION PARA LA APLICACIÓN DEL TEST TUBERCULINICO

YO, con L.E.:: con pleno conocimiento acerca del tipo de investigación y habiendo sido informado (a) acerca de los objetivos, métodos, posibles beneficios y riesgos previsibles de la aplicación del Test tuberculínico, así como posteriormente ser informado de los resultados; y la posibilidad de abstenerse de participar en la prueba; doy autorización, en pleno uso de mis facultades mentales, para que se aplique los PPD (tuberculinas) en los antebrazos de mi menor hijo(a)..... de años de edad.

Lugar y Fecha.

Firma del padre o madre

ANEXO IV

“REACTIVIDAD TUBERCULINICA CON DOS DERIVADOS PROTEINICOS PURIFICADOS DE DISTINTAS CONCENTRACIONES EN NIÑOS VACUNADOS CON BCG AL NACER”

FICHA DE DATOS

NOMBRE DEL NIÑO: -----

SEXO: (M) (F) EDAD: ----- años ----- meses

ESCUELA: -----

 Talla: ----- metros Peso: ----- kg

 P/T: ----- % T/E: ----- %

Tuberculina (PPD) de: -----UIT

Lectura: ----- mm de ind.

Antebrazo: (IZQ) (DER) (IZQ) (DER)

OBSERVACIONES:

ANEXO V

“REACTIVIDAD TUBERCULINICA CON DOS DERIVADOS PROTEINICOS PURIFICADOS DE DISTINTAS CONCENTRACIONES EN NIÑOS VACUNADOS CON BCG AL NACER”

“DIAMETRO DE INDURACIÓN PRODUCIDO POR LA APLICACIÓN SIMULTÁNEA DE DOS TIPOS DE PPD EN 30 NIÑOS DE EDAD VACUNADOS CON BCG AL NACER . LA ESPERANZA-EL PORVENIR, 1997-1998

TIPO DE PPD			TIPO DE PPD		
Nro	5 UIT	2 UIT	Nro	5 UIT	2 UIT
1	4	3	46	4	3
2	3	2	47	4	1
3	1	1	48	7	1
4	2	0	49	8	2
5	2	0	50	6	0
6	5	2	51	10	10
7	4	1	52	5	1
8	5	2	53	5	0
9	4	0	54	3	2
10	4	0	55	4	3
11	6	3	56	4	3
12	3	0	57	6	2
13	4	1	58	4	3
14	10	11	59	3	0
15	3	0	60	4	0
16	5	0	61	5	0
17	4	0	62	4	0
18	6	2	63	3	0
19	4	0	64	5	1
20	3	0	65	2	0
21	4	2	66	4	0
22	3	0	67	5	0
23	6	2	68	3	0
24	5	0	69	4	3
25	3	0	70	6	0
26	4	3	71	3	1
27	4	0	72	12	13
28	7	6	73	12	10
29	1	1	74	4	3
30	4	3	75	4	0
31	4	3	76	5	0
32	7	6	77	5	0
33	5	4	78	5	0
34	3	0	79	4	0
35	5	1	80	5	1
36	6	2	81	5	0
37	5	1	82	6	2
38	7	11	83	5	0
39	7	3	84	5	0
40	4	2	85	4	0
41	3	1	86	6	2
42	1	6	87	11	9
43	7	2	88	1	1
44	3	1	89	7	6
45	4		90	5	0

Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación