

Diagnóstico de la Infección Tuberculosa

**Tuberculina/PPD
Mantoux**

Diagnóstico de infección TB: PPD

La prueba del PPD es el procedimiento habitual para establecer el diagnóstico de infección TB

■ Sustancia administrada

- Tuberculinas
 - Tuberculina vieja
 - Derivado proteico purificado: PPD

■ Técnica de administración

- Mantoux

Diagnóstico de infección TB: PPD

R. Koch en 1890

- **Filtrado concentrado y estéril de un cultivo de bacilos tuberculosos**
 - Tuberculina
- **Finalidad terapéutica: Se demostró ineficaz**
- **Utilidad diagnóstica**

Tuberculina de Koch

- Desde el inicio de su utilización se evidenciaron problemas para interpretar y comparar los resultados de las pruebas de tuberculina ⇒
 - Necesidad de estandarizar
 - La tuberculina
 - La cantidad administrada
 - La vía y técnica de administración
 - La lectura del resultado

Tuberculinas

■ Tuberculina vieja (old tuberculin)

- Tuberculina de Koch y otras similares
- Diferentes métodos de obtención
- Composición y actividad variables. Impurezas
- Utilizadas hasta la década de los 30

■ PPD (Florence Seibert 1934)

- Derivado Proteico Purificado
- Obtención y composición menos variable
- Diferente potencia biológica

■ PPD estandarizado: PPD-S (lote patrón, 1941)

- Adoptado por la OMS en 1952

Estandarización

■ La tuberculina: Patrón PPD-S

- PPDs: PPD estandarizado frente a PPD-S
 - PPD RT-23, PPD CT-68, ...
 - Estabilizados con Tween 80

■ La cantidad: 5 U de PPD-S en 0,1 cc

- Equivalentes a 2 U de RT-23/0,1 cc

■ La técnica de administración

- Intradérmica con técnica de Mantoux

■ Lectura de la prueba

- Diámetro de la induración a las 48-72 horas

Tuberculina RT-23

- Necesidad de disponer de grandes cantidades de tuberculina
- Recomendado por la OMS en 1964
- Estandarizada frente a PPD-S
- Utilizada en la Comunidad de Madrid

2 Unidades de PPP RT-23 \Rightarrow 5 U de PPD-S

Conservación de la tuberculina

- Temperatura de 4 a 8 grados
- No exposición a la luz solar
- Desechar si se aprecian cambios de coloración

Técnica de administración

Charles Mantoux 1908

- **Jeringa desechable tipo insulina**
- **Aguja de acero: Calibre 27 ó 0,4/12 y bisel corto**
- **Aplicación intradérmica de 0,1 cc de RT-23 (2 U)**
 - En la cara ventral del antebrazo, preferiblemente el izquierdo, en la unión del tercio superior y medio, y de abajo hacia arriba
 - Zona de piel sin lesiones y lejos de venas superficiales
- **Verificación de la formación de un habón**
- **Si la técnica ha sido incorrecta: Administrar nueva dosis en otro lugar**
- **Dar recomendaciones al paciente**

Lectura

- Se realiza a las 72 horas de la inoculación.
Válido entre 48 y 96 horas
- Medir el diámetro de la induración transversal al eje mayor del brazo
 - Solo se mide induración, no el eritema
 - Utilizar regla milimetrada transparente
 - Diferentes métodos: Sokal, ...

Registrar la lectura en mm

Lectura

- **Informe**: En toda prueba tuberculínica debe anotarse siempre:
 - Tipo y dosis de tuberculina empleada
 - Diámetro de la induración en mm

No interpretar el PPD como (+) ó (-)

Técnica de administración y lectura

- Un sanitario sin adiestramiento/experiencia realiza mal la técnica hasta en un 75% de las ocasiones
- Errores más frecuentes
 - Introducir el PPD en el tejido subcutáneo
 - Derramar el PPD
 - Unión aguja-jeringa
 - Orificio de inoculación al retirar la aguja
 - Interpretar el resultado (+/-) en vez de medir y anotar los mm de induración

Tuberculina/PPD

Contraindicaciones

- Lesiones cutáneas que dificulten su administración y lectura
- El embarazo no es una contraindicación

Efectos adversos

- Locales: Dolor, prurito, vesiculación y ocasionalmente linfangitis y necrosis

Respuesta al PPD

■ Si ha habido infección tuberculosa previa

- Estimulación de linfocitos sensibilizados
- Liberación de citoquinas
- Acumulación de células, vasodilatación y edema

Induración

■ Sin infección tuberculosa previa

- Nada
- Vasodilatación y edema: Eritema

El PPD no sensibiliza

Respuesta al PPD

- **La presencia de induración implica:**
 - Infección tuberculosa
 - Reacción cruzada por:
 - Micobacterias no tuberculosas (MNT)
 - Vacuna BCG

Respuesta al PPD

- **La reactividad al PPD es similar entre pacientes con infección y enfermedad tuberculosa**
 - Distribución de Gauss centrada en 16-17 mm.
Varia de 0 a >30 mm
- **Las MNT producen reacciones cruzadas, habitualmente con induraciones menores que la infección TB**

Interpretación del resultado

- Los mm de induración hay que considerarlos como una medida de la probabilidad de tener infección tuberculosa, más que como un dato absoluto de todo o nada (positivo-negativo)
- Una induración que valoramos como significativa es aquella que diagnostica al paciente de infección tuberculosa con una alta probabilidad
- No diferencia entre infección y enfermedad TB

Interpretación del resultado

- **La probabilidad de infección TB se valorará en función de:**
 - Los mm de induración
 - La prevalencia de tuberculosis en el medio
 - La posibilidad de reacciones cruzadas
 - Las características del individuo al que se realiza la prueba
 - El objetivo del estudio

PPD significativo

¿Cuántos mm de induración?

- Valor predictivo positivo (VPP) en función de la prevalencia de tuberculosis

Punto de corte:	2 mm	6 mm	10 mm	16 mm
Prevalencia TB	V.P.P.			
1%	0,16	0,27	0,45	1,00
30%	0,89	0,94	0,97	1,00
80%	0,99	0,99	1,00	1,00

PPD significativo

¿Cuántos mm de induración?

Prevalencia TB	A	B	C
1%	14 mm	14	16
30%	8 mm	2	8
80%	2 mm	2	2

- A: Minimizar falsos positivos y negativos
- B: VPP >75%
- C: VPP >95%

PPD significativo

¿Cuántos mm de induración?

- La elección de cuantos mm de induración se consideran significativos de infección tuberculosa se hará en cada lugar en función de:
 - Prevalencia de la tuberculosis
 - A quien y para que se realiza la prueba
 - Posibilidad de reacciones cruzadas

¿A quién se recomienda poner un PPD?

- **Paciente con sospecha de enfermedad TB**
- **Contactos próximos de enfermos con TB**
- **Individuos con alto riesgo de infección y/o enfermedad TB**
- **Residentes y trabajadores en instituciones que tengan:**
 - Alta probabilidad de tener enfermos con TB
 - Condiciones que faciliten la transmisión

¿A quién se recomienda poner un PPD?

■ Individuos con alto riesgo de infección y/o enfermedad TB

- Infección por VIH
- Prácticas de riesgo para la infección por VIH. Drogodependientes, (alcohólicos, ...)
- Patología de base que aumente el riesgo de enfermedad TB
- Inmigrantes de países con alta prevalencia de tuberculosis

■ Residentes y trabajadores en instituciones

- Prisiones, residencias de ancianos, casas de acogida, albergues, ...
- Trabajadores y voluntariado sanitario

¿A quién se recomienda poner un PPD?

Patología de base que aumenta el riesgo de enfermedad TB

- Infección VIH
- *Diabetes mellitus*
- Tratamiento prolongado con esteroides
- Insuficiencia renal
- Neoplasias: Leucemia, linfomas, carcinomas
- Silicosis
- Gastrectomizados. Derivación yeyunoileal
- Lesiones fibróticas en la Rx. de tórax compatibles con TB pasada (no tratada)

¿A quién se recomienda poner un PPD?

- **La prueba del PPD es el procedimiento habitual para descartar infección tuberculosa. Sin embargo, en determinadas circunstancias se recomienda utilizar inicialmente, además, otros procedimientos (Rx. Tórax, ...) que por lo menos descarten los casos de TB pulmonar activa**
 - Dificultad para la administración o lectura
 - Baja sensibilidad del PPD (infección VIH, tratamiento esteroideo, ...)
 - Imposibilidad de controlar el tratamiento preventivo
 - Alta frecuencia de enfermedad activa. Clínica inespecífica
 - Graves consecuencias si no se establece el diagnóstico

Falsos negativos

- **Relacionados con el PPD**
 - Caducidad, almacenamiento, ...
- **Relacionados con la administración y lectura del PPD**
 - Inexperiencia
 - Subcutánea, pérdida de antígeno, ...
- **Relacionados con la situación del paciente**

Falsos negativos

Relacionados con la situación del paciente

- Infección VIH
- Infecciones y vacunas víricas recientes: Sarampión, parotiditis, ...
- Infecciones bacterianas: Brucelosis, leishmaniasis, lepra
- Alteraciones de órganos linfoides: Linfomas, sarcoidosis
- Neoplasias
- Tratamiento inmunosupresor: Esteroides, inmunosupresores
- Alteraciones metabólicas: I. renal, deplección proteica
- Edades extremas de la vida: Recién nacidos y ancianos
- Varios: Cirugía mayor, grandes quemados, estrés, ...

Falsos positivos

- **Relacionados con la administración y lectura del PPD**
 - Inexperiencia
 - Mayor cantidad de antígeno, ...
- **Debidos a reacciones cruzadas**
 - MNT
 - Vacunación con BCG

Falsos positivos

- **La probabilidad de que un PPD reactivo represente una infección tuberculosa en vez de una reacción cruzada (v.g.: BCG) aumenta:**
 - Cuanto mayor sea la induración
 - Si ha habido contacto con pacientes tuberculosos
 - Si existen antecedentes de tuberculosis familiar
 - Si hay una alta prevalencia de infección tuberculosa en el medio
 - Cuando mayor sea el intervalo desde la vacunación con BCG

Falsos positivos y BCG

- **La reactividad al PPD tras la vacunación con BCG se afecta por:**
 - Fabricante, vía y dosis de BCG
 - Edad a la que se vacunó
 - Tiempo transcurrido desde la vacunación
- **Disminuye en los 5 años posteriores a la vacunación**

Falsos positivos y BCG

Tras la vacunación en la infancia

- **PPD significativo a los 2 meses: > 90%**
 - JH. Joncas y col. *Can. Med. Assoc. J.* 1975; 113:127-8
- **Reversión de la tuberculina: 50% a los 6 meses; casi todos al año**
 - M. Lifschitz. *Pediatrics* 1965; 36:624-7
- **PPD significativo al año: 0 al 20%**
 - S. Karalliede y col. *Tubercle* 1987; 68:33-8
- **PPD significativo a los 5 años: Sin diferencia con los no vacunados**
 - S. Karalliede y col. *Tubercle* 1987; 68:33-8
- **Induraciones > 10 mm: No deben atribuirse a la BCG**
 - R. Menzies y col. *Am. Rev. Res. Dis.* 1992; 145:621-5

Efecto Booster

- La administración sucesiva de PPD no sensibiliza
- En individuos con infección tuberculosa, BCG, o reacciones cruzadas por MNT, la induración puede disminuir con los años
- Efecto Booster: En estos pacientes la administración de PPD, aunque no produzca reacciones significativas, puede aumentar o potenciar la respuesta frente a una segunda dosis de PPD, administrada entre una semana y un año después del primer PPD
 - Puede interpretarse erróneamente como una conversión

Efecto Booster

■ Puede ocurrir a cualquier edad

- Más frecuente en personas mayores de 55 años

■ Da lugar a falsas interpretaciones de “conversión reciente”

- En poblaciones con exposición continuada (v.g. sanitarios) a los que se realiza de forma periódica estudio de PPD, es necesario realizar el estudio inicial con dos dosis de PPD espaciadas entre 1 y 3 semanas, para aquellos individuos que sean negativos en la primera prueba. No está indicado en los estudios sucesivos
- Indicación: Estudios longitudinales en individuos con exposición frecuente (Sanitarios, voluntariado, ancianos de residencias, ...). Inmunodeprimidos (?)

PPD e infección tuberculosa

- Los mm de induración que se consideren adecuados para establecer el diagnóstico de infección tuberculosa, varían de una comunidad a otra, y en la misma comunidad con el paso del tiempo
- La naturaleza relativa de esta decisión, contrasta con la interpretación clínica rutinaria que acepta estos valores (v.g.: 10 mm) como indicadores absolutos de la presencia o ausencia de infección (positivo: 100% vs negativo: 0%)

PPD: Recomendaciones en Madrid

- **Utilizar tuberculina RT-23**
- **En estudios clínicos considerar significativo:
Induraciones iguales o superiores a 5 mm**
 - En pacientes con sospecha de tuberculosis
 - En contactos próximos de enfermos tuberculosos
 - En individuos con alta probabilidad de desarrollar enfermedad tuberculosa
- **En otro tipo de estudios (estudios poblacionales, ...) las cifras deben individualizarse en función de los objetivos y de la población estudiada**