

11250
4
Lej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

VALORACION DE LA TUBERCULINO-REACCION EN PACIENTES VACUNADOS CON BCG: ESTUDIO COMPARATIVO DE PPD DE 2 UT CON PPD DE 5 UT



SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

2000

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
NEUMOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A E L:
DR. JUAN RAUL OCHOA ZAVALA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSE KARAM BECHARA



Karam

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE, 1999

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

0276610

7



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS



SUBDIRECCIÓN DE
ENSEÑANZA

A Dios por la gracia de concederme la vida.

A mi padre, Juan Manuel Ochoa López por haberme inculcado siempre el deseo de superación.

A Irma, mi esposa y a Raúl, mi hijo por su amor y apoyo incondicional.

A toda mi familia, en especial a mi madre Guadalupe Zavala, y a mis hermanos Alberto, Gabriela y Vianey.

A mis maestros del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Dr. José Karam Bechara y Dra. Ruth Saraí Aldana Vergara, por transmitirme su sabiduría y experiencia.

A la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y al Hospital Central "Ignacio Morones Prieto", instituciones que me formaron como médico y pediatra.

A mis compañeros de estudios, principalmente a los Drs. Julio Valle, Rhadamés Reyes y Glenis Gonnell, y Srita. Adriana Navarro.

Al Dr. Carlos Avila Figueroa por su asesoría en el análisis estadístico y a la Srita. QBP. Leticia Verónica Jiménez Rojas por su ayuda en la realización de las gráficas de esta tesis.

MIL GRACIAS

**VALORACION DE LA TUBERCULINO-REACCION EN
PACIENTES VACUNADOS CON BCG:
ESTUDIO COMPARATIVO DE PPD DE 2 UT CON PPD
DE 5 UT**



**SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA**

CONTENIDO

2000

AGRADECIMIENTOS	2
INTRODUCCION	4
JUSTIFICACION	10
OBJETIVOS	11
HIPOTESIS	12
MATERIAL Y METODOS	12
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	14
RESULTADOS	15
GRAFICAS	17
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFIA	26

INTRODUCCION

Desde tiempos remotos la tuberculosis ha constituido uno de los principales problemas de salud pública para la humanidad. En la actualidad, a pesar de los grandes adelantos en materia de prevención, técnicas diagnósticas y agentes terapéuticos, se ha estimado que para el final de este milenio 15 millones de niños habrán desarrollado la enfermedad en todo el mundo, con 5 millones de muertes¹. Ante esta perspectiva los estudios encaminados a valorar la efectividad de los métodos de inmunización y las pruebas diagnósticas deben ser prioritarios para las instituciones de salud.

La vacuna BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) creada por Albert Calmette y Camille Guérin en el Instituto Pasteur de Lille, Francia, consiste de bacilos de *Mycobacterium bovis* atenuados que funcionan como una primoinfección tuberculosa artificial controlada, incapaces de producir enfermedad pero sí de desencadenar inmunidad celular protectora y una reacción de hipersensibilidad retardada; fué introducida en 1921, habiéndose distribuído desde entonces más de 3 billones de dosis en 167 países del mundo². En México se usa la cepa danesa 1331 de *Mycobacterium bovis* procedente del Instituto Serológico del Estado (ISE) de Copenhague, Dinamarca, que se aplica como norma oficial en la etapa neonatal en todos los niños³. A pesar de que la Organización Mundial

de la Salud ha establecido que la vacuna de BCG proporciona protección casi en un 100% contra formas graves de tuberculosis (meníngea y miliar) y de un 80% contra otras formas de la enfermedad^{4,5} existe controversia en este punto ya que estudios recientes han encontrado niveles de protección menores (de 0 a 80%)^{6,7}. También existe debate en cuanto a la edad óptima de vacunación, ya que los defensores de la aplicación a edades más tardías en la vida recomiendan retrasar la vacuna para permitir una mayor maduración del sistema inmune^{8,9}. En general se acepta que el efecto protector de la vacuna declina en forma gradual con la edad y los estudios han demostrado que éste se pierde casi completamente a los 20 años postvacunación¹⁰.

Las explicaciones propuestas para las diferencias encontradas en los diferentes estudios en cuanto al efecto protector de la vacuna de BCG incluyen variaciones en las cepas de BCG, inmunidad previa inducida por micobacterias ambientales y la "teoría de la doble vía", la cual sugiere que después de la aplicación de BCG se puede desencadenar una de dos reacciones, que son antagónicas e inclusive competitivas: la primera, reacción protectora o tipo Lister resultaría en inmunidad, y la segunda, reacción destructiva, tipo Koch o tuberculínica, explicaría el fenómeno de hipersensibilidad retardada y la induración al aplicar tuberculina en pacientes vacunados; de esta forma si la vacuna BCG por un

mecanismo desconocido estimulara la reacción destructiva, quedaría bloqueada la reacción protectora y la vacuna BCG sería inefectiva^{8,10,11}.

Se acepta que para valorar la eficacia de la vacuna BCG el mejor método son los estudios placebo controlado doble ciego al azar; sin embargo este método tiene las desventajas de necesitar reclutar una gran cantidad de población, períodos de seguimiento largos y un gran costo económico¹². Otros métodos que se han usado incluyen estudios caso-control que valoran en forma retrospectiva los programas de vacunación pasados^{12,13} y estudios que correlacionan la eficacia de la vacunación con BCG con la reactividad a la tuberculina, suponiendo que la sensibilidad a la tuberculina que sigue a la vacunación es el sine qua non de resistencia^{14,15}. Aunque los autores que apoyan la "teoría de la doble vía" no aceptan la posible correlación entre protección con BCG y sensibilidad a la tuberculina inducida por BCG, es un método para valorar la eficacia de la BCG más sencillo y de menor costo que los estudios placebo-control y caso-control.

La tuberculina que se usa desde 1939 para estudios de prevalencia y diagnóstico de infección tuberculosa en todo el mundo es el PPD, Derivado Proteínico Purificado, que es una tuberculina de peso molecular mayor modificada por Siebert que se obtiene por la filtración con luz ultravioleta del producto de la destrucción de bacilos tuberculosos en medios de cultivos¹⁶. No

es una prueba diagnóstica de enfermedad ya que solo indica que el paciente ha sido infectado previamente . Desde el acuerdo que se llevó a cabo en 1958 entre la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Instituto Serológico del Estado (ISE) de Copenhague, Dinamarca, este instituto produce un PPD de 2 UT conocido como RT-23, que se distribuye en muchos países en vías de desarrollo y que ha sido desde entonces el único producto de tuberculina usado para estudios de detección de infección tuberculosa. Desde entonces la OMS ha validado el uso del PPD RT-23, estandarizándolo mediante estudios en cobayos y humanos y postulando que los resultados de las pruebas usando este PPD eran similares a los resultados obtenidos con el PPD estándar internacional de 5 UT^{17,18}.

En México en un principio se usó el PPD RT-23 preparado en el ISE en Dinamarca que se enviaba y distribuía desde Argentina. Actualmente el PPD RT-23 se elabora y se envía directamente del ISE a la Dirección General de Productos y Reactivos de la Secretaría de Salud de donde se distribuye primero a las jurisdicciones sanitarias y posteriormente a las unidades de salud. Estudios recientes llevados a cabo en nuestro país han puesto en duda la sensibilidad del PPD RT-23 usado en México al compararlo con el PPD RT-23 producido directamente en el ISE y con el PPD de 5 UT (Tubersol) de los laboratorios Connaught de Ontario, Canadá^{19,20}. En estos estudios se ha

demostrado que la sensibilidad del PPD RT-23 producido directamente en el ISE ha permanecido estable y que la disminución de la sensibilidad del PPD RT-23 usado en nuestro país aparentemente se debe a problemas en su transporte, distribución y conservación posteriores. Así mismo se pone en duda los resultados de estudios de prevalencia de infección tuberculosa cuando se ha usado este PPD.

La interpretación del PPD en niños vacunados con BCG, principalmente en los menores de 5 años, puede verse influenciada por la reactividad a la tuberculina despertada por la vacuna, aunque este punto también ha despertado controversia y la Academia Americana de Pediatría ha recomendado que la interpretación del PPD debe hacerse independiente de la presencia o no de vacunación con BCG²¹. La mayoría de los autores aceptan que la vacuna de BCG generalmente produce una induración con PPD menor de 10 mm, la cual es más importante en los primeros años después de aplicada la vacuna y generalmente se vuelve negativa después de 5 años²². Por lo tanto respuestas al PPD mayores de 10 mm en niños menores de 5 años procedentes de países con alta endemicidad de tuberculosis se considerarían positivos para infección tuberculosa aunque tuvieran el antecedente de BCG.

En un estudio previo realizado por nuestro Departamento y cuyos resultados serán publicados próximamente, se tuvo como objetivo valorar la eficacia de la

vacunación con BCG en niños de 1 a 5 años de edad al medir la reactividad al PPD RT-23 usado en nuestro país. Encontramos que la gran mayoría de los 841 pacientes estudiados no presentó respuesta al PPD (84.3%), y los que presentaron induración ésta fué en promedio de 4 mm²³. Ante la duda de que la vacuna de BCG estuviera proporcionando una baja cobertura de protección y que esto se reflejara en la baja reactividad al PPD, decidimos realizar el estudio actual en el cual comparamos el PPD RT-23 local con un PPD de 5 UT elaborado en el Instituto Pasteur-Merrier de Francia para valorar la reactividad a estas dos tuberculinas en niños vacunados con BCG.

Nosotros consideramos de antemano que la vacuna de BCG es el medio más efectivo para proteger a niños menores de 5 años contra la enfermedad tuberculosa principalmente en países en vías de desarrollo, dando una cobertura entre 3 a 5 años². Esta vacuna, al funcionar como una primoinfección tuberculosa debe despertar una reacción de hipersensibilidad retardada que podemos medir mediante la aplicación del PPD y así comprobar su eficacia.

JUSTIFICACION

Considerando la importancia de la tuberculosis como problema de salud pública en nuestro país, es prioritario conocer la eficacia protectora de la vacuna de BCG y la utilidad del PPD RT-23 de 2 UT, que es la tuberculina usada en México, como único método práctico para determinar la presencia de infección tuberculosa en pacientes asintomáticos y base fundamental de los estudios de prevalencia de tuberculosis a nivel nacional. Los resultados de nuestro estudio pueden comprobar la utilidad de la BCG como medida protectora, apoyando que ésta continúe usándose como medida preventiva primaria contra la tuberculosis. Consideramos importante hacer estudio comparativo de dos tipos de PPD, el RT23 de 2 UT comparado con un PPD de 5 UT para evaluar la eficacia de ambos y determinar el grado de hipersensibilidad tardía en pacientes postvacunados.

OBJETIVOS

- ✓ Valorar la eficacia de la vacuna BCG aplicada en la etapa neonatal en niños mexicanos de 1 a 5 años de edad, mediante la determinación de la reactividad al PPD.

- ✓ Comprobar que a mayor tiempo de aplicación de la vacuna de BCG su efecto protector disminuye y por lo tanto disminuye también la reactividad al PPD.

- ✓ Evaluar el grado de respuesta al PPD provocado por la vacuna de BCG en niños de 1 a 5 años de edad, comprobando sí realmente el grado de induración es menor de 10 mm y no interfiere por lo tanto con la interpretación de los casos PPD verdadero positivos.

- ✓ Evaluar si la sensibilidad para demostrar reactividad a la tuberculina inducida por la vacuna de BCG del PPD RT-23 usado en la República Mexicana es igual que la del PPD de 5 UT elaborado en el Instituto Pasteur-Merrier de Francia.

HIPOTESIS

Valorar si los pacientes con BCG presentan positividad con la prueba de PPD dentro de los primeros 5 años de ser vacunados.

Comprobar si dentro de los primeros 5 años de ser vacunados, la induración al PPD RT23 de 2 UT es similar a la del PPD de 5 UT.

MATERIAL Y METODOS

En 160 niños de 1 a 5 años de edad que acudieron a la consulta externa de Neumología o al servicio de clasificación del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", se les aplicó simultáneamente 0.1 ml de PPD RT-23 de 2 UT (de los lotes PPD.062 y PPD.063 distribuidos por la Dirección General de Productos y Reactivos de la Secretaría de Salud) siguiendo la técnica de Mantoux en la región anteroexterna del antebrazo derecho y PPD de 5 UT (producido en el Instituto Pasteur-Merrier, Francia) siguiendo la misma técnica en el antebrazo izquierdo.

HIPOTESIS

Valorar si los pacientes con BCG presentan positividad con la prueba de PPD dentro de los primeros 5 años de ser vacunados.

Comprobar si dentro de los primeros 5 años de ser vacunados, la induración al PPD RT23 de 2 UT es similar a la del PPD de 5 UT.

MATERIAL Y METODOS

En 160 niños de 1 a 5 años de edad que acudieron a la consulta externa de Neumología o al servicio de clasificación del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", se les aplicó simultáneamente 0.1 ml de PPD RT-23 de 2 UT (de los lotes PPD.062 y PPD.063 distribuidos por la Dirección General de Productos y Reactivos de la Secretaría de Salud) siguiendo la técnica de Mantoux en la región anteroexterna del antebrazo derecho y PPD de 5 UT (producido en el Instituto Pasteur-Merrier, Francia) siguiendo la misma técnica en el antebrazo izquierdo.

Para ingresar al estudio fué requisito contar con la vacuna de BCG aplicada al nacer, lo cual se comprobó mediante la Cartilla Nacional de Vacunación y la presencia de cicatriz. Mediante interrogatorio dirigido y exploración física cuidadosa se descartó la posibilidad de desnutrición, enfermedades debilitantes, inmunodeficiencias, ingesta de medicamentos inmunosupresores, antecedente de vacuna con virus vivos en los últimos 2 meses, antecedente de infecciones anergizantes como sarampión, varicela, tosferina o fiebre tifoidea en los últimos 2 meses y la posibilidad de aplicación de PPD en los últimos 60 días para evitar el fenómeno de refuerzo por PPD repetidos. Además se investigó la presencia de contacto con individuos tuberculosos.

La aplicación de ambos PPD fue llevada a cabo en todos los pacientes por un solo residente de quinto año de Neumología pediátrica, bajo la supervisión del jefe del Departamento de Neumología, y la lectura se llevó a cabo con la técnica del bolígrafo a las 72 hrs por el mismo residente y el jefe del Departamento de Neumología. Se consideró como cualquier grado de reactividad cuando la induración fue de 1 a 9 mm, como prueba positiva cuando la induración fue de 10 mm o más y como prueba negativa cuando no se presentó induración.

CRITERIOS DE INCLUSION

- ✓ Niños de 1 a 5 años de edad, procedentes del Distrito Federal, México, que acudan a la consulta externa de Neumología o al servicio de clasificación del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- ✓ Presencia de vacuna de BCG al nacer, confirmada por Cartilla Nacional de Vacunación y cicatriz.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- ✓ Desnutrición
- ✓ Enfermedades debilitantes (Insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, enfermedades oncológicas)
- ✓ Antecedente de enfermedad infecciosa anergizante en los últimos 2 meses (sarampión, varicela, tosferina, fiebre tifoidea, influenza).
- ✓ Antecedente de vacunación con virus vivos atenuados en los últimos 2 meses (vacuna de sarampión, rubéola, parotiditis, poliomielitis)
- ✓ Uso de medicamentos inmunosupresores (esteroides, medicamentos citotóxicos).
- ✓ Enfermedades que cursen con inmunodeficiencia (SIDA, neutropenia).
- ✓ Antecedente de aplicación de PPD en los últimos 60 días.

RESULTADOS

De los 160 pacientes estudiados el 47% (75) fueron masculinos y el 53% femeninos (85). 44 pacientes correspondieron al grupo de 1 a 2 años, 43 al de 2 a 3 años, 35 al de 3 a 4 años y 38 al de 4 a 5 años (Cuadro 1).

De los 160 pacientes solo 4 presentaron algún grado de induración al PPD RT23 de 2 UT(2.5%), mientras que al PPD de 5UT, 112 (72%) presentaron induración menor de 10 mm y 4 (2.5%) presentaron respuesta de 10 mm o más (Cuadro 2). La potencia del PPD RT-23 comparada con la del PPD de 5 UT fue del 3.5%.

El grado de respuesta al PPD de RT-23 fué mínimo, siendo 2 mm el grado máximo de induración (Cuadro 3). Los 4 pacientes que presentaron respuesta al PPD RT-23 fueron menores de 37 meses y presentaron una respuesta al PPD de 5 UT de 6 y 7 mm (Cuadro 4).

Los 4 pacientes que presentaron respuesta positiva al PPD de 5 UT (induración de 10 mm o más) presentaron el antecedente de exposición estrecha a un adulto con tuberculosis activa y su estudio radiográfico del tórax fue anormal en los 4 casos por presencia de adenopatías hiliares, por lo que se consideró en ellos la presencia de infección tuberculosa. El PPD RT-23 en estos niños fue

negativo (Cuadro 5). En ninguno de los pacientes restantes se encontró antecedente de contacto con adultos tuberculosos.

Los 112 pacientes que presentaron respuesta al PPD de 5 UT menor de 10 mm, el promedio de induración fué de 4 mm y el máximo de 8 mm (Cuadro 6).

En los pacientes de 1 a 2 años 13 pacientes (29.5%) no presentaron respuesta al PPD de 5 UT y el promedio de induración fue de 4mm; en niños de 2 a 3 años no hubo respuesta al PPD de 5 UT en 12 pacientes (28%) y el promedio de induración fue de 3 mm; en pacientes de 3 a 4 años no hubo respuesta al PPD de 5 UT en 8 (22.8%) y el promedio de reacción fue de 4 mm; por último entre los 4 y 5 años de edad 11 pacientes (29%) no presentaron respuesta y el promedio de induración fue de 2 mm (Cuadro 7).

La edad media de los pacientes que no presentaron respuesta al PPD de 5 UT fue de 32 meses y la edad media de los que sí presentaron fue de 33 meses.

En las Figuras 1 y 2 se presenta la distribución de las lecturas del PPD RT23 de 2 UT y del PPD de 5 UT.

Cuadro 1. Pacientes estudiados.

Edad	Masculino	Femenino	Total
0 - 2 años	20	24	44
2 - 3 años	19	24	43
3 - 4 años	19	16	35
4 - 5 años	17	21	38
Total	75	85	160

Cuadro 2. Comparación del PPD RT-23 DE 2 UT con el PPD de 5 UT.

Grado de induración	PPD RT 23 2 UT	PPD 5 UT
0 mm	156 (97.5%)	44 (27.5%)
1 - 9 mm	4 (2.5%)	112 (70%)
≥ 10 mm	0	4 (2.5%)

Cuadro 3. Respuesta al PPD RT-23 de 2 UT y al PPD de 5 UT

	PROMEDIO DE INDURACIÓN	INDURACIÓN MAXIMA
PPD RT-23 2 UT	0.04 mm	2 mm
PPD 5 UT	3 mm	8 mm

Cuadro 4. Pacientes que presentaron respuesta al PPD RT-23 de 2 UT.

PPD RT 23	Sexo	Edad	PPD 5 UT
1 mm	Fem.	1 año 4/12	7 mm
2 mm	Masc.	1 año 6/12	6 mm
2 mm	Fem.	2 año 11/12	6 mm
2 mm	Masc.	3 año 1/12	6 mm

Cuadro 5. Pacientes con PPD de 5 UT positivo (10 mm o más).

PPD 5 UT	Sexo	Edad	Contacto	R-X	PPD RT 23
			Tb	Tórax	
15 mm	Masc.	1 año 8/12	+	Anormal	0 mm
10 mm	Masc.	1 año 2/12	+	Anormal	0 mm
10 mm	Masc.	1 año 3/12	+	Anormal	0 mm
10 mm	Masc.	1 año 8/12	+	Anormal	0 mm

Cuadro 6. Pacientes que presentaron respuesta al PPD de 5 UT menor de 10 mm.

Edad	0 mm	1 a 4 mm	5 a 8 mm
1 - 2 años	13 (29.5%)	18 (40.5%)	9 (20.5%)
2 - 3 años	12 (28%)	22 (51%)	9 (21%)
3 - 4 años	8 (22.8%)	17 (48.5%)	10 (28.6%)
4 - 5 años	11 (29%)	25 (65%)	2 (6%)
Total	44 (28.2%)	82 (52.5%)	30 (19.3%)

Cuadro 7. Promedio de induración con el PPD de 5 UT.

Edad	PROMEDIO DE INDURACIÓN	INDURACIÓN MAXIMA
1 - 2 años	4 mm	7 mm
2 - 3 años	3 mm	8 mm
3 - 4 años	4 mm	7 mm
4 - 5 años	2 mm	6 mm

**ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA**

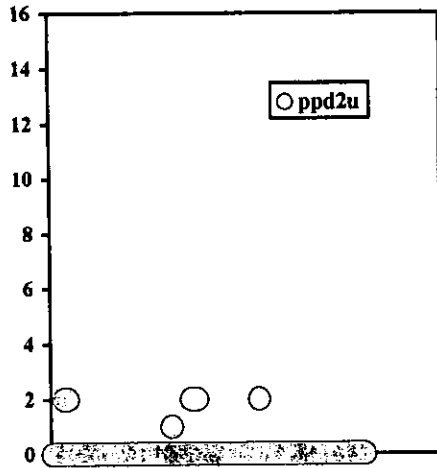


Figura 1.-Distribución de las lecturas del PPD RT-23 en 160 niños de 1 a 5 años de edad.

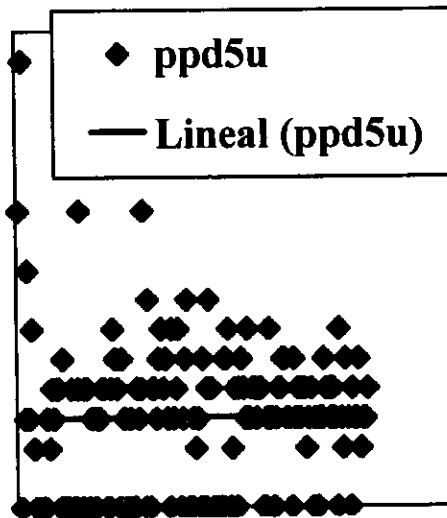


Figura 2.- Distribución de las lecturas al PPD de 5 UT en 160 niños de 1 a 5 años de edad.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En nuestro estudio encontramos una disminución de la sensibilidad del PPD RT-23 de 2 UT preparado en nuestro país en comparación con el PPD de 5 UT fabricado en el Instituto Pasteur-Merrier de Francia. La potencia relativa de nuestra tuberculina en comparación con la francesa fué de solamente el 3.5%, con grados de induración máximos de únicamente 2 mm. Es alarmante que los 4 pacientes en nuestro estudio en que se pudo demostrar la presencia de infección tuberculosa por antecedente epidemiológico, alteraciones radiográficas y un PPD de 5 UT de 10 mm o más, no presentaron reactividad al PPD RT-23, lo que nos habla también de una disminución de la capacidad de este producto para detectar pacientes con infección tuberculosa.

En estudios previos realizados en nuestro país se han observado resultados similares al comparar el PPD RT-23 de 2 UT con el Tubersol^{19,20} de Laboratorios Connaught. Sin embargo se ha comprobado que el PPD RT-23 de 2 UT preparado en el ISE de Copenhague continúa teniendo la misma sensibilidad que el PPD estándar internacional, y la falla se ha atribuido a problemas en el transporte, conservación y distribución del producto en nuestro país.

Ponemos en duda los resultados de los estudios de prevalencia de infección tuberculosa en la comunidad que se han realizado en nuestro país con este PPD RT-23 de 2 UT, ya que consideramos que la prevalencia real ha sido subestimada.

Sería conveniente que se revisaran los pasos y procedimientos que se llevan a cabo para el transporte de los concentrados de PPD RT-23 desde el ISE de Copenhague hasta nuestro país, y los que se realizan localmente para su conservación y distribución a las diferentes unidades de salud con el fin de detectar la falla que esta ocasionando esta disminución en la sensibilidad del producto.

Por lo pronto nuestra recomendación es tomar con cautela los resultados obtenidos con el PPD RT-23 nacional, y basar más el diagnóstico de tuberculosis en antecedentes epidemiológicos y parámetros clínicos y radiológicos que en el resultado de la reacción tuberculínica. Inclusive, como ya ha sido demostrado en estudios previos realizados por nuestro departamento²⁴, la BCG es una buena opción como prueba diagnóstica, midiendo el grado de induración durante la primera semana de aplicada, y puede ser usada en tanto se corrige la deficiencia del PPD local. Además sugerimos la elaboración de un PPD de 5 UT en nuestro país que incrementaría la sensibilidad de la prueba tuberculínica.

En nuestro estudio también comprobamos que cuando los niños menores de 5 años vacunados con BCG al nacimiento se prueban con una tuberculina con adecuada sensibilidad como el PPD de 5 UT, la gran mayoría (70%) presentan algún grado de reactividad; el promedio de induración en nuestros pacientes fue de 3 mm. Sin embargo ninguno de los casos presentó induración mayor de 10 mm si no había además datos que apoyaran infección tuberculosa. Podemos concluir que la respuesta al PPD inducida por la vacuna BCG al nacer se puede presentar en la mayoría de los pacientes, pero ésta generalmente será menor de 10 mm y por lo tanto no afectará la interpretación de los resultados positivos de PPD. Si el PPD es positivo (induración de 10 mm ó más) implicará posibilidad de infección tuberculosa a cualquier edad, aunque el paciente tenga el antecedente de vacuna BCG.

Los resultados contrastan con los encontrados en nuestro estudio previo²³, en el que solo se utilizó PPD RT-23 de 2 UT para probar la reactividad de los vacunados con BCG y en el que se encontró un grado de respuesta menor al 16%. Esto puede ser explicado por la falta de sensibilidad del PPD RT-23 para detectar reactividad, como ya quedó demostrado en el estudio actual.

En el cuadro 7 se muestra que en los pacientes estudiados no se encontró una franca disminución de la respuesta al PPD de 5 UT al pasar el tiempo después de aplicada la vacuna. Inclusive el promedio de induración y la máxima

induración encontradas a la edad de 1 a 2 años es igual que en el grupo de 3 a 4 años. Probablemente esta disminución ocurra a edades posteriores y sería conveniente realizar estudios de reactividad al PPD en niños mayores de 5 años, vacunados con BCG al nacer, para documentar esta disminución y valorar la necesidad de revacunación a edades mayores.

Aunque los mejores métodos para valorar la eficacia de la vacuna BCG son los estudios placebo controlado doble ciego al azar o los estudios caso-control, estos requieren muestras muy grandes con largos períodos de seguimiento, teniendo un gran costo económico^{12,13}. Si aceptamos que la reactividad a la tuberculina se relaciona estrechamente con la protección y eficacia proporcionada por la vacuna, el determinar la reactividad al PPD puede ser un método más sencillo para valorar la eficacia de la vacuna, aunque los autores que apoyan la teoría de la "doble vía" no aceptan esta correlación. En nuestro estudio demostramos respuesta al PPD de 5 UT en el 70% de los niños menores de 5 años, lo que se acerca a las cifras de cobertura de la BCG dadas por la OMS^{4,5}.

En conclusión el PPD RT-23 de 2 UT usado en la República Mexicana presenta una disminución importante en la sensibilidad para detectar infección tuberculosa en comparación con PPD de 5 UT. Se deberá investigar la causa

de esta falla, que probablemente radique en los procesos de transporte y conservación del producto. Por lo pronto se deberá promover el uso de PPD de 5 UT o bien la prueba diagnóstica con vacuna de BCG en los casos de sospecha de infección tuberculosa. Existe respuesta al PPD en la mayoría de los niños vacunados con BCG al nacer, pero ésta generalmente es menor de 10 mm, por lo que la presencia de vacuna no afecta la interpretación de casos positivos de PPD. La vacuna BCG usada en nuestro país muestra una adecuada capacidad para despertar reacción de hipersensibilidad tardía cuando se aplica al nacer y debe seguir siendo recomendada en todos los niños mexicanos sin excepción.

BIBLIOGRAFIA

1. Bannon MJ. BCG and tuberculosis. Arch Dis Child 1999; 80:80.
2. Grange JM. Vaccination against tuberculosis: past problems and future hopes. Sem Respir Crit Care Med 1997; 18:459.
3. Consejo Nacional de Vacunación. Vacuna BCG. En: Programa de vacunación universal. Manual de procedimientos técnicos. Talleres Gráficos de México, México,D.F, 1996: 53.
4. Castillo NJ. Vacunación contra la tuberculosis. Descripción y uso de la vacuna de BCG. Neumol Cir Tórax 1995; 30:34.
5. Ramos BR, Villalobos HE, Macías PM. Vacuna contra la tuberculosis. Tomado de "Inmunizaciones". Asociación Mexicana de Pediatría; Interamericana, 1995:39.
6. Fine PE. The BCG story. Rev Infect Dis 1989; (Supl. 2): S353
7. Smith PG. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. Br Med Bull 1988; 44:691.
8. Grange JM. Environmental mycobacteria and BCG vaccination. Tubercle 1986; 67:1.

9. Pabst HF, Godel JC, Spady DW, Mc Kechnie J, Grace M. Prospective trial of timing of bacillus Calmette-Guerin vaccination in Canadian Cree infants. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1007.
10. Al-Kassimi FA, Al-Hajjaj MS, Al-Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1575.
11. Stanford JL, Shield MJ, Rook GA. How environmental mycobacteria may predetermine the protective efficacy of BCG. *Tubercle* 1981; 62:55.
12. Smith PG. Epidemiological methods to evaluate vaccine efficacy. *Brit Med Bull* 1988; 44:679.
13. Smith PG. Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method. *Tubercle* 1983; 62:23.
14. Ormerod LP, Garnett JM. Tuberculin skin reactivity four years after neonatal BCG vaccination. *Arch Dis Child* 1992; 67:530.
15. Mackaness GB. Delayed hypersensitivity and its significance. Tomado de "Status of immunization in tuberculosis in 1971". US Department of Health, Education and Welfare, Washington, DC: 69.
16. Sharbaugh RJ. Administering and interpreting the PPD tuberculin skin test. *Home Care Provider* 1998; 3:141.

17. Magnusson M, Bentzon MW. Preparation of purified Tuberculin RT23. Bull World Health Organ 1958; 19:829.
18. Guld J, Bentzon MW, Bleiker Ma, Griep WA, Magnusson M, Waaler H. Standardization of a new batch of Purified Tuberculin (PPD) intended of international use. Bull World Health Organ 1958; 19:845.
19. Molina JD, Ponce de León RS, Rivera MI, Romero C, Báez R, Huertas M et al. Evaluation of the sensitivity of RT-23 purified protein derivative for determining tuberculin reactivity in a group of health care workers. Clin Infect Dis 1994; 19:784.
20. Haslov K, Ponce de León RS, Rangel FS, Olesen LS. Tuberculin PPD RT-23: still going strong. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2:793.
21. Peter G, Hall CB, Halley NA. Tuberculosis. En: Red Book 24th ed, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village,IL 1997: 541.
22. Lockman S, Tappero JW, Kenyon TA, Rumisha D, Huebner RE, Binkin NJ. Tuberculin reactivity in a pediatric population with high BCG vaccination coverage. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3:23.
23. Treviño AJ, Karam BJ. Valoración de la tuberculino-reacción en pacientes vacunados con BCG. Trabajo de tesis 1999.
24. Karam BJ. Evaluación de BCG vs. PPD en el diagnóstico de tuberculosis. Higiene 1995; 3:86.