

Rev. Chil. Pediatr. 61 (3); 133-138, 1990

Respuesta cutánea de lactantes a 2 y 10 unidades de tuberculina

M.C. Miguel O'Ryan G.¹; M.C. Teresa Gómez P.¹; M.C. Juan Tapia V.¹;
M.C. Marcos Sáez G.²; M.C. Eduardo Talesnik G.²;
E.U. Santiago Rivero D.²; E.U. Sandra Vilches J.³; E.U. Verónica Capdeville M.³

Tuberculin response to 2 TU and 10 TU doses in infants

A study was done in 322 healthy, well nourished infants, 3 to 18 months old from day care centers of metropolitan Santiago, Chile, that were given BCG immunization in their neonatal period: 304 (94.4%) of them showed BCG scars and were included in a double blind open study, to determine the cutaneous responses to 2 TU and 10 TU tuberculin (PPD). There were no differences in the mean size of cutaneous reactions nor in percent positive responses (≥ 10 mm), but cutaneous reactions ≥ 15 mm were more frequent in infants tested with PPD 10 TU. In 184 out of 304 infants (60.5%) tuberculin reactions were negative (≤ 10 mm). Eighteen out of 322 infants (5.6%) that didn't show BCG scars were injected with PPD 2 TU: tuberculin reactions sized 6 to 9 mm were recorded in 3/18 of these infants but none of them attained 10 mm. Fifty five infants whose tuberculin reactions were 5 mm or less were retested: a booster effect was likely from the appearance of enhanced dermal response after a second tuberculin test done with the same or higher tuberculin strength than the first one in 12/47 of these infants with BCG scar (25%) and in only 1/8 such subjects without BCG scar.

(Key words: BCG vaccination, tuberculin response.)

1. Departamento Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Departamento de Inmunología Clínica y Reumatológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

3. Enfermeras universitarias. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile.

Trabajo financiado por la Comisión Investigación Científica Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Concurso de Investigación para Médicos Becarios.

La inmunización con BCG induce sensibilización a tuberculina (PPD), la cual puede variar tanto con el tipo de vacuna y técnica de administración como por factores del huésped¹⁻³. Esta prueba cutánea de hipersensibilidad retardada continúa siendo de amplio uso en estudios epidemiológicos y como ayuda en el diagnóstico de tuberculosis⁴.

Publicaciones previas han demostrado diferencias en la reacción cutánea a la vacuna BCG y en la respuesta a tuberculina en niños vacunados en el período de recién nacido⁵⁻⁷. Se diseñó un estudio en una población de lactantes de 3 a 18 meses, sanos, eutróficos provenientes de salas-cunas de la Región Metropolitana, con antecedentes de haber recibido, en el período neonatal, vacuna BCG liofilizada, actualmente en uso⁸, para determinar el porcentaje de niños con respuesta cutánea BCG positiva (cicatriz) y efectuar en éstos un estudio doble ciego, aleatorio, con el objeto de investigar eventuales variaciones en la reacción cutánea a dos distintas concentraciones de tuberculina (2 UT y 10 UT) y, en los lactantes vacunados pero sin cicatriz cutánea BCG, determinar la respuesta a PPD 2 UT. Asimismo, se intentó determinar si se producen incrementos en las respuestas cutáneas a una nueva dosis de tuberculina en lactantes cuya respuesta inicial fuese negativa.

MATERIAL Y METODOS

Durante el período comprendido entre julio de 1986 y agosto de 1987 se visitaron 32 salas-cunas de la Región Metropolitana. Se obtuvo el consentimiento de los padres para ingresar los lactantes al estudio. Se catalogó el estado nutricional según tablas del Centro Nacional de Estadísticas en Salud de E.U.A. Se excluyeron los lactantes con relación peso/talla y/o peso/edad bajo el percentil 10⁹ y los que estuviesen cursando enfermedades crónicas, infecciones recurrentes, usando fármacos o tuviesen antecedentes de contacto familiar con enfermos tuberculosos. De esta manera se identificaron 322 lactantes eutróficos entre 3 y 18 meses con antecedentes de haber sido vacunados con BCG en el período neonatal, de los cuales 304 tenían cicatriz BCG y 18 carecían de ella.

El PPD 2 UT y 10 UT fue preparado y suministrado por el Instituto de Salud Pública de Chile. Los lactantes con cicatriz cutánea BCG fueron inoculados en forma aleatoria con PPD 2 UT o 10 UT por una enfermera universitaria entrenada en la técnica, utilizando jeringa de tuberculina. La lectura fue realizada 48 h después, midiendo el diámetro transversal de la induración, por otro de los autores, el cual no conocía la concentración de PPD utilizada. Los 18 lactantes sin cicatriz cutánea BCG recibieron exclusivamente PPD 2 UT en condicio-

nes semejantes a las recién descritas. Se consideró respuesta cutánea positiva una induración palpable de diámetro ≥ 10 mm⁴.

A 55 lactantes con respuesta cutánea ≤ 5 mm en una primera prueba de PPD 2 UT o 10 UT se les administró cuatro semanas después un segundo PPD: a 23 de ellos, con cicatriz cutánea BCG positiva, en mayor concentración que en la primera prueba; a 24 también con brote cutáneo BCG, en igual o menor concentración que el inicial y a 8 niños, sin cicatriz cutánea BCG, una segunda dosis de PPD 10 UT, habiendo sido, como se dijo, inoculados originalmente con PPD 2 UT.

Se consideró conversión si se registraba un incremento, en el tamaño de la reacción, de al menos 6 mm desde < 10 mm a ≥ 10 mm. Se consideró que no habían cambios en la respuesta si ocurrían variaciones de ≤ 2 mm entre el primero y el segundo PPD^{10, 11}.

En el análisis estadístico se utilizó la prueba de Student para muestras pareadas y el ensayo no paramétrico de Friedman para muestras de tamaño reducido¹².

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 322 lactantes cuya edad promedio era 12 meses, eutróficos, con relación peso/talla promedio en el percentil 52.

Se identificaron 304 lactantes con cicatriz cutánea BCG, 135 de los cuales fueron inoculados con PPD 2 UT y 169 con PPD 10 UT. No hubo diferencias en cuanto a edad, sexo y estado nutricional entre ambos grupos, tampoco al compararlos según el promedio del tamaño de la respuesta cutánea ($6,93 \pm 5,42$ mm para los que recibieron PPD 2 UT vs $7,22 \pm 6,11$ mm con PPD 10 UT), ni en los porcentajes de respuestas cutáneas positivas (≥ 10 mm): 38,5% para PPD 2 UT vs 40,2% para PPD 10 UT. Sólo se encontraron diferencias significativas para las reacciones ≥ 15 mm que fueron más frecuentes en el grupo al cual se le administró PPD 10 UT (tabla 1). En la figura 1 observa el histograma de distribución para respuestas cutáneas a PPD 2 UT y 10 UT.

En tabla 2 se muestran el porcentaje de respuestas cutáneas positivas y la media del tamaño de la reacción cutánea según distribución etaria. No se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar por distintos grupos de edades lactantes inoculados con PPD 2 UT y 10 UT.

En total, 60,5% de los niños con antecedentes de vacuna BCG y cicatriz tuvieron reacciones PPD 2 UT o 10 UT negativas (< 10 mm).

Se aplicó un análisis de varianza y comparaciones múltiples, por separado para los grupos

Tabla 1

Tamaño de respuesta cutánea a PPD 2 UT y 10 UT en 304 lactantes con cicatriz BCG

Tamaño de respuesta (mm)	PPD n	2 UT %	PPD n	10 UT %	p*
0 - 5	49	36,3	70	41,4	NS
6 - 9	34	25,2	31	18,4	NS
10 - 14	41	30,4	40	23,6	NS
> - 15	11	8,1	28	16,6	< 0,05

p* = Prueba t de Student.

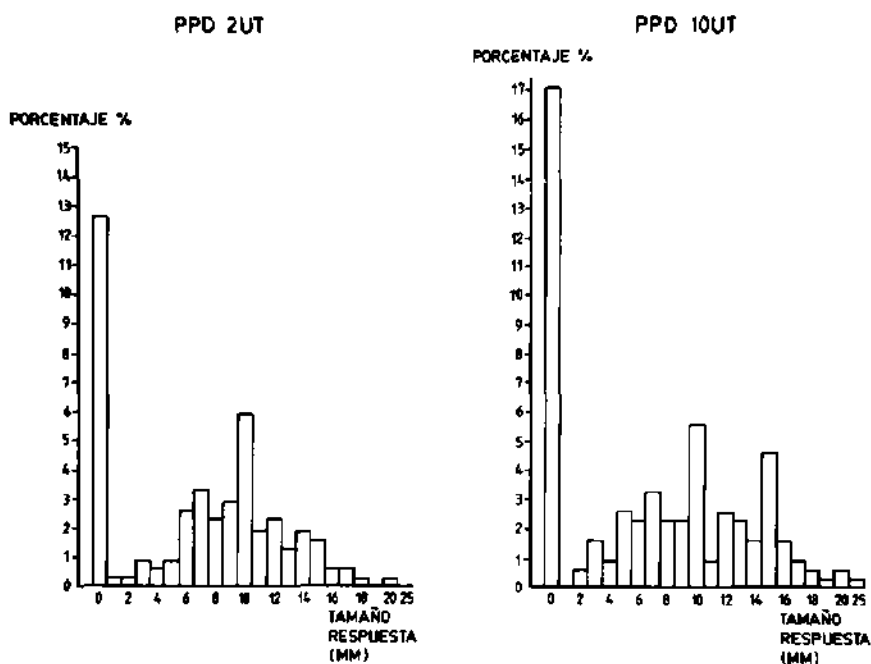


Figura 1: Histograma de distribución de respuestas cutáneas a PPD 2 UT y 10 UT en 304 lactantes con cicatriz cutánea BCG de la Región Metropolitana, julio 1986-agosto 1987.

Tabla 2

Tamaño respuesta cutánea a PPD 2 UT y 10 UT según distribución etaria en 304 lactantes con cicatriz BCG

Edad (meses)	n	$\bar{x} \pm DE$ (mm)	Respuesta cutánea positiva (≥ 10 mm) %	n	$\bar{x} \pm DE$ (mm)	Respuesta cutánea positiva (≥ 10 mm) %	p*
3 - 6	19	10,37 \pm 3,82	63,1	16	9,00 \pm 5,98	50,00	NS
7 - 9	21	6,33 \pm 5,30	38,1	19	9,10 \pm 5,66	57,9	NS
10 - 12	28	6,86 \pm 5,54	39,3	30	6,70 \pm 5,84	33,3	NS
13 - 15	37	5,83 \pm 5,82	29,7	37	7,19 \pm 5,84	40,5	NS
16 - 18	30	6,56 \pm 5,21	33,3	67	6,50 \pm 6,49	35,8	NS

P* = Prueba t de Student.

inoculados con PPD 2 UT y 10 UT (prueba de Student-Neuman-Keuls) y se demostró una diferencia estadísticamente significativa sólo para los inoculados con PPD 2 UT entre el grupo de 3 a 6 meses y los otros grupos etarios inoculados con la misma concentración de tuberculina. No hubo diferencias entre los distintos grupos según distribución por edad en niños a los que se les administró PPD 10 UT.

No se encontró brote cutáneo de BCG en 18 de los 322 niños (5,6%). No se establecieron diferencias en cuanto a edad, sexo y estado nutricional en relación al grupo con brote cutáneo BCG. El grupo completo que carecía de cicatriz cutánea BCG fue inoculado con PPD 2 UT: 16,3% (3/18) tuvieron respuestas cutáneas entre 6 y 9 mm y 83,4% (15/18) entre 0 y 5 mm de diámetro.

Al comparar el promedio del tamaño de la reacción cutánea entre los niños inoculados con PPD 2 UT, con cicatriz cutánea positiva (n=135) y sin ella (n=18), se estableció una diferencia estadísticamente significativa (PPD 2 UT con cicatriz BCG = $6,92 \pm 5,42$ mm vs. PPD 2 UT sin cicatriz BCG = $2,94 \pm 2,90$ mm $p < 0,001$), lo que fue corroborado con prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Los resultados de las reacciones cutáneas a dos inoculaciones de tuberculina, con un mes de intervalo entre ellas, cuando la respuesta era ≤ 5 mm a la primera, se resumen en la tabla 3. Ninguno de los niños presentó disminución de la reactividad al repetir la dosis de tuberculina.

Se demostraron diferencias estadísticamente significativas ante segundas inoculaciones de PPD de mayor o igual concentración que la inicial en lactantes con cicatriz cutánea BCG positiva.

Presentaron conversión positiva 12/47 (25%) del total de lactantes con cicatriz BCG positiva inoculados con un segundo PPD, en tanto que esto ocurrió en 1/8 (12,5%) de aquellos con cicatriz cutánea negativa (tabla 3).

DISCUSION

No se establecieron diferencias en las respuestas cutáneas al administrar PPD 2 UT o 10 UT en lactantes vacunados con BCG liofilizada con cicatriz cutánea presente. El haber encontrado un mayor número de reacciones cutáneas ≥ 15 mm entre los niños inoculados con PPD 10 UT sugiere que al existir memoria inmunológica la mayor concentración del antígeno influye sólo para las respuestas de mayor tamaño. La población estudiada parece adecuada, pues eran lactantes menores de 18 meses, eutróficos, en los que se ha demostrado la más alta proporción de reacciones positivas al inóculo de PPD^{6,7}, todos con el antecedente de haber recibido vacuna BCG en el período de recién nacido, con cicatriz cutánea inducida por esta vacuna. Se excluyeron aquellos lactantes que pudiesen tener factores individuales capaces de alterar su reactividad a la tuberculina².

Tabla 3

Respuesta cutánea al inocular segundo PPD en 55 lactantes vacunados con BCG al nacer, con respuesta ≤ 5 mm a primer PPD

Cicatriz BCG	Primer PPD (PPD1)		Segundo PPD (PPD2)		PPD1-PPD2		Conversión positiva (%)	Ausencia de cambio (%)
	Concentración	n	Concentración	n	p*			
Positiva	2 UT	23	$0,56 \pm 1,37$	10 UT	$6,17 \pm 5,14$	$<0,0001^*$	7(30,4)	13(56,5)
Positiva	2 UT	8	$1,25 \pm 2,16$	2 UT	$3,87 \pm 3,63$	$<0,05^{**}$	1(12,5)	5(62,5)
Positiva	10 UT	8	$0,37 \pm 0,99$	10 UT	$4,37 \pm 4,81$	$<0,05^{**}$	2(25)	4(50)
Positiva	10 UT	8	$1,25 \pm 2,16$	2 UT	$3,62 \pm 5,42$	NS **	2(25)	6(75)
Negativa	2 UT	8	$0,40 \pm 1,10$	10 UT	$3,50 \pm 4,60$	NS **	1(12,5)	5(62,5)

p* = Prueba t de Student.

** = Test no paramétrico de Friedman.

Es notable que 60,5% del total de lactantes estudiados tengan respuesta negativa al ser inoculados con PPD 2 UT y 10 UT. Estos resultados son distintos a los obtenidos por estudios anteriores, pues existen comunicaciones con 76% de respuestas ≥ 10 mm en lactantes de 3 meses¹³ y 79% de respuestas ≥ 5 mm a los 6 meses de edad⁷. El promedio del tamaño de la reacción obtenida en nuestro trabajo es semejante al descrito por Dotti⁵, utilizando también vacuna BCG liofilizada. Por otro lado, en dos estudios nacionales, usando este mismo tipo de vacuna, se comunicaron tanto menores porcentajes de respuestas ≥ 10 mm como promedios de tamaño de la reacción cutánea, en lactantes de 4 meses del Area Metropolitana, con o sin cicatriz cutánea. Factores nutricionales y genéticos¹⁶, el tipo de vacuna utilizada¹⁴ y aun interferencia por anticuerpos maternos a micobacterias atípicas⁴ se han invocado para explicar estas diferencias. En nuestro estudio la población de niños era eutrófica y la vacuna suministrada en el período neonatal fue la forma liofilizada actualmente en uso⁸, para la cual se ha demostrado que existen adecuados controles de calidad¹⁴ y ventajas sobre la vacuna líquida, en cuanto a estabilidad⁶; sin embargo, induce reacciones cutáneas a la tuberculina de menor tamaño que la forma líquida¹⁴.

La disminución en la respuesta cutánea a PPD en niños vacunados con BCG al nacer, mayores de 6 meses, ha sido descrita previamente⁷. La confirmamos sólo al utilizar PPD 2 UT, pero no con PPD 10 UT, diferencias cuya interpretación no conocemos.

La ausencia de brote cutáneo a la vacuna fue encontrada en 5,6% de los niños estudiados, en contraste con 24,8%, como se describió en niños de origen asiático¹⁶, lo que fue atribuido a menor peso de nacimiento, edad gestacional y nivel socioeconómico. Por otro lado, demostramos una clara diferencia en la respuesta cutánea a PPD 2 UT entre lactantes con y sin cicatriz cutánea BCG. La respuesta inmunitaria a esta vacuna en lactantes vacunados sin la cicatriz no se ha caracterizado completamente. En nuestro estudio muy pocos lactantes de este tipo mostraron respuestas cutáneas de 6 a 9 mm al primer PPD 2 UT. Al inocular la segunda dosis de PPD con 10 UT en aquellos cuya respuesta era ≤ 5 mm al primer PPD 2 UT no hubo aumento significativo en el tamaño de la reacción y sólo 1/8 tuvo conversión positiva (tabla 3), en

tanto que en lactantes de origen asiático inmunizados con BCG y ausencia de brote cutáneo a la vacuna, se comunicó 40% de respuestas cutáneas ≥ 5 mm a PPD 10 UT¹⁶.

El incremento en la respuesta cutánea ante dosis sucesivas de tuberculina en niños vacunados con BCG se ha atribuido a un estímulo antigénico inicial dado por la vacuna, reforzado por la primera tuberculina, lo cual produciría respuestas de mayor intensidad con dosis sucesivas, fenómeno descrito en escolares daneses¹⁷ y chilenos¹⁸. En lactantes con respuesta inicial a tuberculina francamente negativa (≤ 5 mm), tanto la presencia de cicatriz cutánea BCG como el empleo de una segunda dosis de tuberculina de mayor o igual concentración que la inicial constituyeron probablemente las condiciones para obtener el aumento observado en esta respuesta de hipersensibilidad retardada.

Sería importante desarrollar investigaciones que permitiesen disponer en el futuro de pruebas específicas para diferenciar las infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis* y por BCG, como también técnicas de laboratorio para medir en forma más precisa la respuesta inmune a la vacuna BCG en individuos sin cicatriz cutánea inducida por ésta.

RESUMEN

Se estudiaron 322 lactantes sanos, eutróficos, entre 3 y 18 meses de edad, que habían sido inmunizados con BCG en el período neonatal y procedían de salas-cunas de la Región Metropolitana. Entre ellos, 304 (92,4%) tenían cicatriz BCG y fueron ingresados a un estudio doble ciego aleatorio, para determinar eventuales variaciones en las respuestas cutáneas a PPD 2 UT y 10 UT. No se encontraron diferencias en el tamaño de las respuestas cutáneas ni el porcentaje de respuestas positivas (≥ 10 mm), excepto para las reacciones ≥ 15 mm, que fueron más frecuentes en los niños inoculados con PPD 10 UT. En 184/304 (60,5%) se obtuvo respuesta cutánea negativa (≤ 10 mm). Los 18/322 (5,6%) que no tenían cicatriz BCG fueron inoculados con PPD 2 UT: ninguno mostró respuesta cutánea positiva y en 3/18 ésta fue de 6 a 9 mm. Al administrar una segunda dosis de PPD a 55 lactantes cuya respuesta inicial había sido ≤ 5 mm, se obtuvieron reacciones de mayor tamaño que en la primera en los

niños que tenían cicatriz BCG cuando la segunda dosis era de igual o mayor potencia que la primera, sugiriendo un mecanismo de refuerzo.

(Palabras clave: vacuna BCG, reacción tuberculínica.)

REFERENCIAS

1. *Snider D.E.*: Bacille Calmette - Guerin Vaccinations and Tuberculin Skin Tests. *JAMA* 1985; 23: 3438-3439.
2. *Starke J.*: Modern Approach to the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis in Children. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 441-464.
3. *Chaparas S.D., Vandiviere H.M., Melvin I., Koch H., Becker C.*: Tuberculin Test Variability with the Mantoux Procedure. *Am Rev Resp Dis* 1985; 132: 175-177.
4. *Farga V.*: Tuberculosis. Santiago, Editorial Mediterráneo. 1989; 66-69.
5. *Dotti De., Amengual A.*: Evaluación de los resultados de una prueba de campo con vacuna BCG liofilizada en lactantes. *Rev Arg Tuberculosis, Enfermedades Pulmonares y Salud Pública* 1982; 43: 23-30.
6. *Miller F.J.W.*: Tuberculosis in Children. Churchill Livingstone Edinburgh, England, 1982; 55-65.
7. *Willshaw M.E., Santiagos R., Infante R., Vargas M.*: Duración de la Alergia Inducida por el BCG. *Rev Chil Pediatr* 1966; 37: 174-179.
8. *Rojas L.*: El control de la tuberculosis. *Rev Med Chile* 1982; 110: 605-612.
9. *Hamil P.V., Drizd T.A., Johnson C.L., Reed R.B., Roche A.F., Moore W.M.*: Physical Growth: National Center for Health Statistics an percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 607-629.
10. *Slutkin G., Pérez-Stable E., Hopewell P.C.*: Time course and Boosting of Tuberculin Reactions in Nursing Home Residents. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1048-1051.
11. *Pérez-Stable E., Levin R., Pineda A., Slutkin G.*: Tuberculin Skin Test Reactivity and Conversions in United States and Foreign Born Latin Children. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 476-479.
12. *Leaverton P.E.*: A review of Biostatistics. Little Brown and Company, Boston, USA. 1978: 35-63.
13. *Metha J.B., Sukhani B., Saxena S.*: BCG Vaccination in Newborn and Tuberculin Conversion. *Indian Pediatr* 1972; 9: 485-489.
14. *Azzini I., Carrasco R., De la fuente M., Ferrer X., Latrach C., Rius P.*: Estudio de campo de una vacuna BCG liofilizada. *Rev Chil Pediatr* 1985; 56: 234-237.
15. *Azzini I., Carrasco R., De la Fuente M., Latrach C., Ferrer X., Rius M.*: Reacción tuberculina y cicatriz en lactantes vacunados con BCG liofilizada. *Rev Chil Pediatr* 1984; 55: 313-316.
16. *Gründis H., Baynham M., Scott P., Thompson A., Wharton B.*: Tuberculin Response two years after B.C.G. vaccination at birth. *Arch Dis Child* 1984; 59: 614-619.
17. *Magnus K., Edwards L.*: The effect of repeated tuberculin testing on post vaccination allergy. *Lancet* 2: 643-644, 1955.
18. *Sepúlveda R., Burr G., Ferrer M., Sorensen R.*: Booster effect of tuberculin testing in healthy 16 year-old school children vaccinated with Bacillus Calmette-Guerin at Birth in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7: 578-581.