

Pruebas cutáneas y tuberculosis: aplicación e indicaciones en la profilaxis, con especial incidencia en la coinfección con el VIH

En este artículo queremos hacer especial referencia a la prueba de la tuberculina, que ha sido y es el mejor índice de infección tuberculosa, con las salvedades que expondremos. Por otra parte, la inmunodeficiencia provocada por el virus de la inmunodeficiencia humana nos ha obligado a encontrar medios que nos permitan valorar los resultados de esta prueba, ya que la inmunidad celular alterada es una de las principales causas de falsos negativos en el test de Mantoux. Así, las pruebas de hipersensibilidad retardada (PHR) se han situado como importantísimas ayudas a la hora de dilucidar ciertas negatividades del test de Mantoux, o incluso valores de induración que no alcanzan las cifras habituales.

También han aparecido nuevas indicaciones de quimioprofilaxis por lo reseñado con anterioridad y se han reforzado las medidas de prevención clásicas como consecuencia de la aparición de brotes de tuberculosis multirresistente y el aumento de los contagios en la última década.

**A. Cabarcos Ortiz de Barrón, F.L. Lado Lado,
A. Golpe Gómez*, M.J. Ferreiro Regueiro**
Servicios de Medicina Interna y *Neumología.
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.
Departamento de Medicina. Santiago de Compostela.

Tras unas décadas de aparente tranquilidad y control de la tuberculosis, una nueva enfermedad ha puesto de relieve la importancia de esta afección, que reside en el hombre desde los albores de la humanidad y que muchos dudamos llegue a controlarse definitivamente. Es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) el que ha despertado a este gigante y el que nos hace recordar temas que creímos sólo curiosidades históricas¹⁻²⁶.

Mecanismos patogénicos de la tuberculosis

En el momento de la inhalación del bacilo comienza la respuesta inmunológica. Las barreras mecánicas inespecíficas son la primera línea de defensa del tracto respiratorio superior; la mucosa bronquial y el sistema mucociliar eliminan las partículas mayores de 5 μ de diámetro, las menores tienen la capacidad de alcanzar el alvéolo. Una vez aquí, los bacilos que consiguen alcanzarlo son fagocitados por los macrófagos alveolares. Éste es el momento en que se decide si el contagio desemboca en infección tuberculosa, lo que depende del número de bacilos y de la viabilidad de éstos en oposición a la actividad bactericida de los macrófagos.

La mayor parte de los macrófagos alveolares no están estimulados y su actividad bactericida es baja. Los bacilos los sobreponen y aparecen múltiples bacilos viables en el interior de fagosomes o incluso sin fagocitar, que son transportados por el sistema linfático a los ganglios linfáticos mediastínicos y al torrente circulatorio, desde donde alcanzan la mayor parte de los órganos.

En estos momentos, y hasta que eclosione la inmunidad celular específica, el bacilo tuberculoso se asienta en los ápices pulmonares, riñones, meninges, cartílagos intervertebrales y ganglios linfáticos, lugares en los que el bacilo puede persistir viable aunque no activo; cuando se reactiva puede crecer en alguna de estas localizaciones, produciendo una inflamación granulomatosa que destruirá el tejido que marcará el comienzo de la enfermedad.

En la puerta de entrada del bacilo (habitualmente los lóbulos pulmonares inferiores) se produce una respon-

ta inflamatoria inespecífica con presencia de fibrina, células alveolares descamativas y leucocitos polimorfonucleares que rodean al bacilo. En un 5% de los casos de primoinfección el huésped no desarrolla una respuesta efectiva de la inmunidad celular, lo que tiene como consecuencia una enfermedad progresiva a lo largo del primer año de infección, con necrosis caseosa, aparición de cavernas y extensión intrabronquial. En las contadas ocasiones en que fracasa el control de la extensión linfohematógena, nos encontramos frente a una diseminación por todo el organismo cuyo máximo exponente es la tuberculosis miliar^{27,28}.

En condiciones habituales, en la mayoría de los casos la inmunidad celular específica (hipersensibilidad retardada a los antígenos del bacilo tuberculoso) empieza a manifestarse a las 2-4 semanas de la infección, después de que macrófagos que fagocitaron el bacilo tuberculoso procesaran sus antígenos y los presentaran a los linfocitos (T), los cuales, una vez activados, producen linfocinas de diversos tipos y con diferentes funciones que actúan como factores quimiotáxicos y factores estimuladores del crecimiento para otros linfocitos y macrófagos, además de activar a los macrófagos haciendo más efectiva la ingesta de micobacterias^{29,30}.

A partir de este momento, el huésped desarrolla una respuesta inmunológica mediada por células. A partir de este momento aparece por primera vez el test de Mantoux en todo este proceso, ya que la hipersensibilidad retardada al antígeno del bacilo tuberculoso se manifiesta clínicamente por una respuesta positiva a la prueba de la tuberculina.

De manera simultánea, el complejo primario de lesión pulmonar y ganglio linfático, además de todas aquellas lesiones producidas por la diseminación hematógena del bacilo tuberculoso, comienza un lento proceso de curación que se lleva a cabo mediante la formación de granulomas.

Los granulomas, que constituyen uno de los criterios diagnósticos de tuberculosis, están compuestos de macrófagos, células epiteliales alargadas en disposición concéntrica rodeando a varias células gigantes multinucleadas, y todo ello se encuentra rodeado por una corona de linfocitos que delimita el granuloma. Como veremos más adelante, el granuloma puede formar en su interior una necrosis especial, específica de la tuberculosis, que es la necrosis caseosa.

El proceso no es estable y dentro de los granulomas se mantiene una intensa actividad: los macrófagos fagocitan y fragmentan a los bacilos tuberculosos, las células gigantes multinucleadas contienen al menos 3 enzimas lisosómicas y son capaces de digerir los desechos resultantes de la lisis de los bacilos tuberculosos, que se crean gracias a los mediadores solubles que se producen en estos lugares que activan la fusión de varios macrófagos hasta conseguir las células gigantes multinuclea-

das. Otro factor producido en la respuesta a la tuberculosis es el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), que aparece tempranamente en la respuesta inflamatoria estimulando la formación del granuloma; la función de las células epiteloides no está muy establecida²⁸⁻³⁰.

En la mayor parte de los individuos inmunocompetentes infectados con el bacilo tuberculoso son efectivas las defensas inmunológicas frente a la enfermedad tuberculosa y ésta no llega a desarrollarse nunca; alrededor de un 5% desemboca inicialmente en la enfermedad progresiva y un 5% desarrollará la enfermedad a lo largo de la vida, especialmente en alguna de las numerosas situaciones que deterioran la inmunidad celular. Esto se debe a que, en la mayoría de los individuos, los granulomas permanecen estables, no desarrollando nunca la enfermedad, mientras que en otros se produce la multiplicación de los bacilos tuberculosos occasionando clínicamente la enfermedad por reinfección endógena. Como regla, la reactivación tiene lugar dentro de las viejas lesiones apicales o subapicales pulmonares, en las que cerca de un 40% de estas lesiones contienen bacilos viables muchos años después de la infección primaria. El bacilo tuberculoso también puede sobrevivir en el riñón, las meninges y el hueso²⁸.

En las zonas de reactivación de la tuberculosis suele haber una vigorosa respuesta inmunológica como resultado de la sensibilización previa. Se forman áreas necróticas semisólidas (necrosis caseosa) en las cuales las células sufren una autólisis incompleta; con el tiempo, estas áreas necróticas se licúan y vierten el contenido a un bronquio formando una cavidad y extendiendo intrabronquialmente la enfermedad. El número de bacilos presentes y el grado de hipersensibilidad a éstos es importante a la hora de determinar la destrucción tisular en las lesiones tuberculosas. Esta destrucción tisular debida a la respuesta del huésped se debe a varios mecanismos, como la liberación de enzimas hidrolíticas citotóxicas, la liberación de radicales de oxígeno libres y la formación de peróxido de hidrógeno por la activación de granulocitos y macrófagos dentro de los sitios inflamatorios. Al producirse una reacción tisular en un espacio cerrado se provee inmediatamente de una ventaja biológica al bacilo tuberculoso, ya que no se puede alcanzar una respuesta celular efectiva dentro de las cavidades y, más aún, la alta tensión de oxígeno es un factor de crecimiento bacilar en el tejido necrótico. Como consecuencia, el material expectorado de estas cavernas contiene hasta 10^8 bacilos tuberculosos por mililitro, número que es considerablemente menor en lesiones cerradas de las localizaciones extrapulmonares a pesar de estar cavitadas.

La tuberculosis miliar resulta de una diseminación aguda de bacilos tuberculosos por vía hematógena. Ésta es una forma polar de la enfermedad en la cual la inmuni-

dad celular como respuesta al bacilo tuberculoso es inefectiva. Hay un número masivo de bacilos presentes dentro de los focos distribuidos profusamente por todo el cuerpo, incluida la piel. El examen histológico revela una respuesta inflamatoria granulomatosa en la cual las células predominantes son macrófagos con pocos linfocitos y células epiteloides. Se encuentra un gran número de bacilos intra y extracelularmente, con frecuencia no existe caseificación y estos pacientes suelen ser anérgicos a las pruebas cutáneas y no reactores a la tuberculina.

Volviendo al tema de la infección por el VIH y al deterioro de la inmunidad celular que éste produce, está claro que las dianas de ambos procesos están íntimamente relacionadas. Los macrófagos y los linfocitos que los estimulan desempeñan un papel central en la respuesta inmunológica frente al bacilo tuberculoso. El VIH infecta específicamente a los linfocitos CD4 y a los macrófagos, resultando en una progresiva eliminación y alteración de la función de los linfocitos, especialmente los linfocitos CD4. Los macrófagos se alteran de 2 maneras: por la actividad directa del VIH y por la falta de factores activadores de macrófagos producidos por los linfocitos CD4.

Esto facilita el desarrollo de la tuberculosis pulmonar primaria progresiva, la diseminación hematogena del bacilo tuberculoso a lugares extrapulmonares y el aumento de la frecuencia de reactivación de la previa enfermedad tuberculosa²⁸.

Prueba de la tuberculina

Consiste en una pápula que aparece a las 72 h de haber administrado subcutáneamente PPD. Como hemos mencionado en la introducción, es la forma más rápida y útil de detectar una infección previa por *Mycobacterium tuberculosis*.

La historia de la tuberculina es larga. Podemos decir que empezó hace casi 2 siglos y su descubridor fue Robert Koch, en 1890, quien empleó la vieja tuberculina (OT) como tratamiento. Se fabricaba con caldos de cultivo del bacilo esterilizados mediante calor y posterior filtración y concentración. Von Pirquet utilizó por primera vez la tuberculina con fines diagnósticos en 1908. Fue estandarizada gracias a Florence Siebert, quien en 1934 preparó un precipitado de filtrados de la vieja tuberculina con sulfato amónico y ácido tricloroacético. El resultado fue denominado derivado purificado de proteína (PPD) y, desde entonces, el material considerado de referencia estándar para todas las tuberculinas es el denominado PPD-S perteneciente a 1941 (Lote 49608 de Siebert). Para reducir la adsorción de la tuberculina al cristal y contenedores de plástico se añade una pequeña cantidad de un detergente llamado Tween (Connaught Laboratories, Inc, Swiftwater, PA Park-Da-

vis, Avon CT) y ésta es la tuberculina que se utiliza en algunas zonas en la prueba estándar con 5 unidades de PPD-S.

En España y el sur de Europa disponemos de la tuberculina PPD-RT 23, que utiliza Tweed-80 como adsorbente y su potencia es diferente a la anterior, de manera que 5 unidades de tuberculina PPD-S equivalen a una cantidad entre 2 y 2,5 unidades de tuberculina PPD-RT 23^{12,31,32}.

La prueba de la tuberculina es una reacción de hipersensibilidad retardada que generalmente refleja la inmunidad celular frente a la tuberculosis. En los pacientes positivos para el VIH la interpretación de esta prueba es complicada debido al grado variable de inmunodeficiencia. En suma, una respuesta reactiva es un buen indicador de infección tuberculosa, pero una respuesta negativa no excluye la infección.

Fisiopatológicamente aparecen numerosos leucocitos polimorfonucleares en el lugar de la inyección entre las 6 y 12 h de la administración. A las 24 o 40 h el infiltrado dérmico consiste en macrófagos y linfocitos. Muchos de los linfocitos son células T que expresan antígenos de superficie de activación (T10⁺, T ac⁺), la mayoría de los linfocitos T dentro de los infiltrados perivasculares de la reacción tuberculínica son del fenotípico Helper-inducer (T4⁺), los linfocitos supresores CD8 están distribuidos en menor número por todos los infiltrados. La razón existente entre helper/supresores es 2:1 similar a la presente en la sangre periférica y en las zonas de inyección²⁸.

Realización de la prueba de la tuberculina

La administración de la tuberculina debe hacerse como inyección intracutánea, en la superficie volar del antebrazo previamente esterilizada, utilizando una aguja fina, preferiblemente del número 26 o 27, con el bisel hacia arriba. La solución debe ser retirada del vial que lo contiene utilizando una técnica aséptica, y para reducir la adsorción se debe administrar inmediatamente. Como resultado debe producirse una vesícula de al menos 6 mm de diámetro. La dosis apropiada es de 0,1 ml correspondiente a 2 UT de tuberculina PPD-RT 23³³, ya que mayores o menores cantidades de antígeno pueden variar el tamaño de la reacción. También es importante que la inyección sea intracutánea, ya que si es a mayor profundidad el flujo sanguíneo de la dermis podría aclarar la dosis, haciendo más difícil el cálculo exacto de la misma.

La reacción debe ser leída a las 48-72 h, definiéndose como positiva la induración mayor de 10 mm, no el eritema. Una conversión sería una induración mayor de 6 mm con respecto a una reacción previa menor de 10 mm hasta una superior a 10 mm.

El método de determinación de la induración tradicionalmente se realiza por inspección y palpación, anotán-

dose el diámetro transversal. Con lectores experimentados se puede alcanzar una precisión de 2 mm. Otro método es el «sistema del bolígrafo»³⁴, que consiste en trazar una línea desde la piel sana a derecha e izquierda de la induración dirigida hacia el centro, hasta que ésta hace detener el avance de la punta. En un estudio comparativo se demostró que no había diferencias significativas con la palpación por personal experimentado, aunque podía ser realizado por personal menos entrenado con buenos resultados. Por otra parte, la variabilidad en la lectura de la prueba y los métodos usados es evidente, dejando claro que debe ser realizado y leído por personal entrenado al efecto^{12,28}.

Interpretación de la prueba de la tuberculina

En condiciones normales, el 90% de las personas infectadas por la tuberculosis responden a la inyección de 2 UT de PPD-RT 23 con 10 mm de induración, y bastantes con 20 mm. Aunque el criterio de 10 mm es el más utilizado en los estudios y el que más discriminación ofrece en poblaciones con reacciones cruzadas a otras micobacterias, la induración entre 5 y 10 mm debe ser considerada como de elevada sospecha en zonas relativamente libres de otras micobacterias, en personas con contactos activos de tuberculosis e incluso en pacientes positivos para el VIH^{12,15,35}.

Una prueba de la tuberculina no puede sensibilizar a personas no infectadas con anterioridad, pero puede estimular o realzar una inmunidad establecida remotamente y, por tanto, reactivarla. Esta reacción es conocida como efecto *booster*³⁶ y se evidenció en personal sanitario. En ellos, después de varios años de negatividad, la segunda prueba anual resultaba en un aumento de conversores a la tuberculina, sin incrementar el número de tuberculosis activas.

Esto era debido al efecto *booster*, que se establece varios días después de la administración de la tuberculina, persistiendo al menos un año. Este problema se resuelve retestando una semana después a aquellas personas con una respuesta débil o negativa y una historia incierta de contacto con la tuberculosis. Si esta segunda prueba es positiva se puede atribuir al estímulo de un estado de hipersensibilidad subclínica de una vieja infección, con más posibilidad que a una conversión reciente (lo que implicaría la necesidad de quimioprofilaxis). Este fenómeno es más frecuente en personas de más edad, situándose como máximo alrededor de los 55 años, pero desafortunadamente también puede observarse con micobacterias no tuberculosas en las áreas donde son endémicas^{12,36}.

La vacunación con BCG también puede producir una respuesta significativa, dependiendo de la cepa utilizada y la población estudiada. Es imposible diferenciar clínicamente una reacción debida a la vacunación pre-

via o a la infección tuberculosa; sin embargo, las reacciones a la BCG son con frecuencia menores de 10 mm de induración y tienden a descender con el tiempo. También hay dudas con respecto a la duración en el tiempo de la inmunidad conferida por la vacunación con BCG, dependiendo entre otras cosas de la cepa utilizada³⁷⁻³⁹.

Por esta razón debe practicarse la prueba de la tuberculina a las personas vacunadas y deben considerarse en la estadificación clínica contactos cerrados con un paciente tuberculoso y con una reacción de 5 mm como infectados, al igual que las reacciones mayores de 10 mm. En otras palabras, no se deberá asumir que la vacunación con BCG confiere inmunidad⁴⁰.

Dentro de la interpretación de la prueba de la tuberculina es importante tener en cuenta aquellas circunstancias que producen resultados falsamente positivos o aquellas en que no hay respuesta a pesar de haber sido infectados.

Las reacciones falsamente positivas se deben siempre a reactividad cruzada con micobacterias no tuberculosas. Las reacciones falsas negativas, aunque raras en pacientes relativamente sanos, se observan en un 20% de los individuos con una tuberculosis activa cuando se realiza la prueba por primera vez. El 25% de estos negativos a una dosis estándar inicial también lo son, aunque se incremente la dosis a 250 UT⁴¹.

La mayor parte de los falsos negativos en pacientes tuberculosos se deben a enfermedad general y reversion a positivo a las 2 o 3 semanas del tratamiento, cuando se ha repuesto la salud del organismo. Las situaciones más frecuentes de falsos negativos las resumimos a continuación.

Condiciones de falsos negativos (tabla 1)

La malnutrición y otros estados subyacentes disminuyen todas las pruebas de inmunidad retardada. Otra entidad, la sarcoidosis, produce un estado en el cual la tuberculina puede ser falsamente negativa y revertir a positiva cuando disminuye la fase de actividad del proceso sarcoideo. Las infecciones virales intercurrentes, las infecciones bacterianas como la brucelosis, la salmonella y la propia tuberculosis, así como enfermedades del sistema reticuloendotelial y tratamientos con corticoides, explican numerosos falsos negativos. Sin embargo, las razones inmunológicas que causan la reducción de la reactividad son múltiples, complejas y escasamente conocidas.

El fenómeno de reversión de la tuberculina de reactiva a negativa se debe a que, probablemente, la permanencia en positivo del test esté en relación con la presencia de bacilos vivos continuada en el cuerpo, aunque en fase de metabolismo lento. Por otra parte, en zonas endémicas con una elevada probabilidad de infección la

TABLA 1
Condiciones de falsos negativos

Factores asociados al paciente
Infecciones (virales, bacterianas, hongos)
Vacunación con virus vivos
Malnutrición
Neoplasias, enfermedades hematológicas y sarcoidosis
Enfermedades metabólicas e IRC
Terapia inmunodepresora, corticoides
Edad avanzada
Primoinfeción tuberculosa
Infección por VIH
Factores asociados a la tuberculina
Desnaturalización por luz, calor
Adsorción al contenedor o jeringa
Dilución o diluyente inadecuado
Factores de la administración
Dosis inadecuada
Vía intramuscular o intradérmica
Factores de la lectura
Mala lectura o inexperiencia
Error de transcripción
Reversión por extinción de la inmunidad

permanencia positiva de la tuberculina se debería al mantenimiento de la hipersensibilidad por múltiples inóculos nuevos.

En estos pacientes la existencia de 2 pruebas negativas repetidas en el intervalo de una semana, lo que puede realizarse sin riesgo, es evidencia de negatividad verdadera, con la misma susceptibilidad a una infección nueva como si no existiera previa historia de infección.

Las reacciones adversas a la prueba de la tuberculina son raras y no aumentan la induración; consisten principalmente en vesículas y/o ulceración local y de manera más rara fiebre y linfadenopatía.

Prueba de la tuberculina y VIH

Debido a que la reactividad a la prueba de la tuberculina depende de que el sistema de inmunidad celular T esté intacto, la presencia de infección por el VIH, con sus especiales características, debilitará la respuesta a la misma de manera progresiva, causando numerosos falsos negativos. Por ello, en estos pacientes debe considerarse positiva la respuesta mayor de 5 mm³⁵.

Otro aspecto es la relación entre prueba de la tuberculina y anergia. Para determinar si los resultados negativos a la tuberculina son fruto de la anergia se utiliza el control mediante la administración múltiple de antígenos cutáneos (PHR) como tétanos, cándida o parotiditis. Los estudios realizados en pacientes positivos para el VIH indican que cuando el número de linfocitos CD4 desciende por debajo de 500 µl, la prevalencia de anergia en los tests cutáneos aumenta considerablemente^{9,10,16,17}.

Aunque hay descritos casos de anergia específica para la tuberculina, la práctica del test cutáneo puede indicar que un paciente no anérgico con prueba de la tuberculina negativa es un verdadero negativo, mientras que si presenta ambos tests negativos, puede deberse simplemente a falta de reacción por anergia cutánea y estar infectado por la tuberculosis⁴².

Prueba de hipersensibilidad retardada

La PHR, consistente en una prueba de múltiples antígenos, siete en concreto, está destinada a evaluar la hipersensibilidad retardada y tener una aproximación al estado de la inmunidad celular⁴³.

Desde hace tiempo se han intentado utilizar múltiples formas de determinar la inmunidad celular retardada, que requiere de una compleja interacción entre linfocitos, macrófagos y linfocinas. La presencia de su funcionamiento puede ser fácilmente detectada *in vivo* por los tests cutáneos de hipersensibilidad retardada, que han sido usados de 3 maneras, cribado de anergia, pruebas para infecciones con patógenos intracelulares y pruebas de sensibilidad de alérgenos de contacto. La determinación estricta de la anergia requiere la utilización de cuatro o más antígenos comunes, como *Candida albicans*, toxoide tetánico, varicela y PPD. Los problemas de la potencia de los antígenos y de su administración se pueden resolver utilizando aplicadores de antígenos múltiples, que pueden repetirse en distintas ocasiones, como el multitest IMC. En el momento actual, la principal utilidad no es la predicción de infecciones, ya que la mayoría de los antígenos o no son predictivos o no son accesibles comercialmente, por lo que sólo se recomiendan para el cribado de la tuberculosis⁴⁴⁻⁴⁶.

El papel en la determinación de la inmunidad celular con el multitest IMC en personas sanas y con alguna enfermedad (diferente del VIH) está bien establecido, incluso en la población española⁴⁷, donde se obtiene un porcentaje de anérgicos en la población general del 0,7%, y otras poblaciones normales con respuestas que avalan los valores normales ofrecidos a la hora de valorar el multitest. También se estudió en poblaciones con seropositividad para el VIH, observándose una mayor incidencia de anergia que, a su vez, crecía si la enfermedad por VIH estaba avanzada; también se observaba una mayor incidencia de tuberculosis si la pápula de la misma era positiva, así como una mayor tendencia al desarrollo del sida. Asimismo, factores externos que influyen sobre la respuesta inmunitaria pueden ser detectados precozmente con las pruebas de hipersensibilidad retardada que parecen, así, muy sensibles a la hora de detectar una incipiente alteración del sistema inmunitario.

Técnica y método de aplicación de la PHR

El material necesario para la prueba es el siguiente: material para administrar estérilmente el aplicador. El propio *Multitest IMC®* distribuido por Rhône-Poulenc Farma S.A., y preparado por el Instituto *Meireux* (Lyon, Francia), es un aplicador de resina acrílica, precargado con 7 antígenos y un testigo, para la punción múltiple, con la parte destinada a la parte proximal de la punción acabada en «T».

Los antígenos están numerados del 1 al 8. Cada cabeza contiene 0,03 ml de antígeno en solución glicerinada al 70% (tabla 2).

La técnica de aplicación consiste en limpiar cuidadosamente la superficie volar del antebrazo con una torunda de algodón empapada en alcohol, teniendo en cuenta que la piel debe estar sana.

Tras retirar los capuchones de cada cabeza precargada con un movimiento ondulante para que se empapen de la solución con el antígeno, y sujetar el antebrazo por la superficie dorsal del mismo, estirando la piel lo posible, se aplica firmemente y rotándolo a derecha e izquierda con la parte en T hacia la cabeza del sujeto, ejerciendo un presión homogénea en las 8 cabezas. El paciente no debe cubrir ni lavar la zona en al menos una hora y debe leerse en 48 h por personal experto, anotando los diámetros vertical y horizontal de la induración.

La interpretación es la siguiente:

- Una reacción se considera positiva cuando la semisuma de los diámetros es mayor o igual a 2 mm, desechando las inferiores. La suma de todos los diámetros medios obtenidos se conoce con el nombre de *score*.
- El testigo de glicerina negativo confirma la ausencia de sensibilidad del individuo a la misma.

TABLA 2
Antígenos de la PHR

Cabeza 1: antígeno tétanos 550.000 unidades Mérioux/ml
Cabeza 2: antígeno difteria, 1.110.000 unidades Mérioux/ml
Cabeza 3: antígeno estreptococo (grupo C), 2.000 unidades Mérioux/ml
Cabeza 4: antígeno tuberculina, 300.000 U/ml de OT (<i>old tuberculina</i>). La cantidad de tuberculina que contiene se calcula a partir de estos 0,3 ml de antígeno a una concentración de 300.000 U/ml, por lo que son 9.000 unidades de OT, equivalentes a 5 unidades de PPD-S (una UT del PPD equivaldría a 1.800 UI de la PHR), aunque toda esta cantidad de tuberculina no se inocula al paciente, ya que permanecen residuos en el aplicador
Cabeza 5: testigo glicerina, solución de glicerina al 70%
Cabeza 6: antígeno <i>Candida albicans</i> : 2.000 unidades Mérioux/ml
Cabeza 7: antígeno <i>Trichophyton</i> (mentagrofites), 150 unidades Mérioux/ml
Cabeza 8: antígeno <i>Proteus</i> (<i>mirabilis</i>), 150 unidades Mérioux/ml

– Por medio del *score* podemos clasificar el resultado como normoérgico, hipóergico y anérgico: *a*) un resultado corresponde de un paciente normoérgico cuando el *score* es mayor o igual a 10 mm en varones y a 5 mm en mujeres; *b*) un resultado es anérgico cuando el *score* es 0 mm, y *c*) un *score* es hipóergico cuando se sitúa entre 0 y 10 mm en varones y 0 y 5 mm en mujeres.

Prevención y control de la tuberculosis en el paciente positivo para el VIH

Prevención de la tuberculosis

La identificación de los pacientes positivos para el VIH coinfecados con tuberculosis y la administración de quimioprofilaxis es la estrategia más importante para controlar la tuberculosis en el contexto de la pandemia del sida. Ya que el riesgo de reactivación es tan elevado, se recomienda administrar quimioprofilaxis a todos aquellos pacientes seropositivos con una prueba de la tuberculina positiva (mayor de 5 mm).

Entre todos los pacientes con tuberculosis activa, alrededor del 30% de aquellos positivos para el VIH y más del 60% de aquellos con sida clínico desarrollan menos de 10 mm de induración; si se realiza la prueba una semana después no incrementan su respuesta.

La realización de una prueba de la tuberculina a todos los pacientes positivos para el VIH debe ser un componente esencial en el examen inicial de todos estos enfermos y debe administrarse lo antes posible en el curso de la infección por VIH. Su repetición es innecesaria en un paciente con historia de positividad previa. Si es negativo y reside en comunidades con alto riesgo de exposición a la tuberculosis, la repetición anual es una medida apropiada.

Los trabajos de Selwyn^{9,48} establecieron que cerca del 10% de los pacientes positivos para el VIH con tuberculina positiva desarrollan anualmente tuberculosis activa, y que ésta no aparece si estos pacientes completaron un curso de quimioprofilaxis de un año, ya sea antes o después de iniciado el estudio. También en personas anérgicas negativas para la prueba de la tuberculina presentaban una frecuencia de 6,6 personas/año si habían recibido previamente quimioprofilaxis y 9,7 personas/año si no se les había administrado o no la habían tomado correctamente. Este hallazgo concuerda con las recomendaciones de los CDC de que debe administrarse quimioprofilaxis a todos los pacientes positivos para el VIH anérgicos en poblaciones de alta prevalencia de infección tuberculosa (al menos un 10% de los testados).

Pendiente de valorar la duración óptima de la quimioprofilaxis en pacientes positivos para el VIH, los CDC recomiendan utilizar 300 mg diarios durante un año.

Por otra parte, es deseable encontrar regímenes alternativos por varias razones:

- La primera es que el cumplimiento en regímenes largos es notoriamente escaso; cuanto menor sea el curso sería esperable una mejor toma del tratamiento.
- Segundo, como hay un incremento de las resistencias, la utilización de agentes que potencialmente no puedan inducir resistencias sería muy valiosa.
- Tercero, la micobacteria intracelular puede persistir a pesar de la terapia con isoniacida y resultar en una reactivación al declinar la inmunidad.
- Finalmente, debido al infradiagnóstico de los casos de tuberculosis activa, debería valorarse un régimen que la trate convenientemente.
- Según los modelos animales de Groset en París los ACTG (*Aids Clinical trial group*) y el COCRA (*Community Programs for Clinical Research on AIDS*) se ha desarrollado un ensayo clínico multicéntrico en el que se compara la eficacia de isoniacida a dosis habitual durante 12 meses con rifampicina y pirazinamida durante 2 meses. Como resultados preliminares puede considerarse que la rifampicina sola o la combinación con pirazinamida sería una alternativa al régimen clásico.

En resumen, las indicaciones de la quimioprofilaxis en pacientes positivos para el VIH son: *a)* pacientes tuberculina positivos (desde 5 mm de induración); *b)* pacientes anérgicos en áreas de más del 10% de infección; *c)* pacientes anérgicos con anomalías en la placa de tórax sugestivas de tuberculosis remota o con tuberculina positiva previa, y *d)* contactos con tuberculosis activa.

Indicaciones generales de la quimioprofilaxis

Como hemos comentado, la mayoría de las personas susceptibles de recibir quimioprofilaxis se pueden seleccionar mediante la prueba de la tuberculina, esto es, la aparición de una prueba positiva (en un paciente previamente negativo), o su existencia ante determinadas circunstancias obligan a iniciar quimioprofilaxis.

El límite de la positividad en la prueba cutánea está íntimamente relacionado, como hemos visto anteriormente, con la probabilidad de que represente una verdadera infección; por tanto, en pacientes positivos para el VIH, en personas no tratadas previamente y con radiografía de tórax compatible con tuberculosis curada y en los contactos de tuberculosis activos debe considerarse positivo a partir de 5 mm de induración. Para el resto de las personas se siguen aceptando los clásicos 10 mm^{22,23,48,49} (tabla 3).

TABLA 3
Indicaciones de la quimioprofilaxis con INH
en función del tamaño del test del Mantoux

5 mm	VIH+
	Contactos próximos de pacientes con tuberculosis
	Lesiones residuales cicatrizales no tratadas previamente
10 mm	
	Personas infectadas recientemente
	Pacientes de enfermedades de alto riesgo ^a
	Grupos de alto riesgo menores de 35 años ^b

^aEnfermedades de alto riesgo se consideran diabetes mellitus, tratamiento con glucocorticoides durante períodos largos de tiempo, tratamientos inmunodepresores, enfermedades hematológicas, UDI, nefropatía avanzada y situaciones de rápida emaciación.

^bGrupos de alto riesgo: pacientes nacidos en países de elevada prevalencia, residentes en instituciones y personas de bajo nivel socioeconómico.

Control de la tuberculosis en pacientes positivos para el VIH

La infección por VIH puede afectar a la transmisión de la tuberculosis, influyendo en la inferioridad del foco de infección y la susceptibilidad de los contactos. La frecuencia de muestras de esputo positivas, el mejor marcador de la infecciosidad, es similar en los pacientes tuberculosos estén o no infectados por el VIH, sugiriendo que esta infección *per se* no incrementa la infecciosidad de la tuberculosis. Los contactos de los pacientes tuberculosos con sida o los que la desarrollan más tarde no tienen mayor posibilidad de infección que aquellos sin sida.

El problema estriba en que los pacientes con sida están sometidos a un mayor número de técnicas, como broncoscopias, aerosol de pentamidina, inducción de esputo etc, que presentan un mayor riesgo de infección en las instituciones sanitarias donde son practicadas. Más aún, como suelen ser realizadas en consultas monográficas sobre el tema comparten espacio con más frecuencia con otros pacientes tuberculosos y, por ello, tienen una más alta susceptibilidad a la tuberculosis.

Para evitar la transmisión deben observarse las siguientes medidas^{13,23,35}:

1. Identificación y tratamiento precoz de las tuberculosis activas, su rápido diagnóstico y tratamiento es el factor que más drásticamente desciende la transmisión. Por tanto, un paciente positivo para el VIH con una placa de tórax patológica debe considerarse sospechoso de tuberculosis y se debe realizar una baciloscopia de esputo en todos los enfermos con VIH con evidencia de enfermedad pulmonar.

2. Aislamiento: los pacientes con tuberculosis activa y aquellos bajo sospecha deben mantenerse en habitaciones adecuadamente ventiladas y que dispongan de una

presión negativa relativa a las áreas circundantes. De manera ideal, esta área no debe reciclar su aire con el resto del edificio. Los filtros de alta eficiencia deben ser tenidos en cuenta, aunque no se indican masivamente por su alto coste.

La luz ultravioleta se recomienda en instituciones de alto riesgo de transmisión, como centros de acogida de vagabundos, correccionales y determinadas instituciones sanitarias.

Aquellos procedimientos diagnósticos y terapéuticos que producen estímulo de la tos, como broncoscopia, pentamidina en aerosol e inducción de esputo con suero salino hipotónico, se deben realizar en áreas bien ventiladas o habitaciones de uso exclusivo del paciente. El personal sanitario debe vestir un correcto aislamiento protector.

Con respecto a la tuberculosis multirresistente, en caso de aparecer debe minimizarse su transmisión y realizarse siempre una prueba de susceptibilidad en el primer cultivo y rutinariamente si el esputo permanece con baciloskopias viables positivas más de 3 meses. Para minimizar el desarrollo de la misma se debe instaurar una cuádruple terapia a todos los pacientes hasta disponer de los resultados de sensibilidad específicos. En los casos en que el cumplimiento sea dudoso, debe considerarse el tratamiento bajo supervisión como un método apropiado

Bibliografía

1. Barnes PF, Le HQ, Davidson PT. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Med Clin N Am* 1993;77:1369-90.
2. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:1644-50.
3. Bloch AB, Rieder HL, Kelly GD, Cauthen GM, Hayden CH, Snider DE. The epidemiology of tuberculosis in the United States. *Semin Respir Infect* 1989;4:157-70.
4. Centers for Disease Control. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome-New York City. *MMWR* 1987; 36:785-90.
5. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City: human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control program. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:745.
6. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barrón A. Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:387-91.
7. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Cabarcos Ortiz de Barrón A, Carballo Arceo E. Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: manifestaciones clínicas y rendimiento de procedimientos diagnósticos según las distintas formas de localización de la enfermedad. *An Med Interna (Madrid)* 2000; 17:13-8.
8. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barrón A. Pulmonary tuberculosis with normal radiographs in HIV-immunodeficient patients. *AIDS* 1999;13:1146-7.
9. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoembaum EE, Vermund SH, Klein R, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug user with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320:545-50.
10. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczer D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7: 1345-9.
11. Martínez Vázquez JM, Cabarcos A, Barrio E. Tuberculosis e infección por VIH: epidemiología (primera de tres partes). *An Med Interna (Madrid)* 1997;14:253-6.
12. Hanson C, Reichman L. Tuberculosis skin testing and preventive therapy. *Semin Respir Infect* 1989;4:182-8.
13. Centers for Disease Control. Purified protein derivative (PPD) tuberculin anergy and IV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991;40(Suppl RR-5):27-33.
14. Grahan NM, Nelson KE, Solomon L, Bends M, Rizzo RT, Scavotto J, et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and seronegative drug users. *JAMA* 1992;267:369-73.
15. Jhonsen MP, Coyer JS, Clermont HC, Chaisson RE, Dave HL, Losikoff P, et al. Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992; 166:194-8.
16. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, Parras F, Pérez-Tascón M, Miralles P, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993; 119:194-8.
17. Cabarcos Ortiz de Barrón A, Barrio Gómez E, Lado Lado FL, Lorenzo Zúñiga V. Riesgo de tuberculosis en una cohorte de pacientes UDVP VIH+ en relación con el grado de inmunodeficiencia y la prueba de la tuberculina. *An Med Interna (Madrid)* 2000;17:465-70.
18. Centers for Disease Control. Outbreak of multidrug resistant tuberculosis-Texas, California and Pennsylvania. *MMWR* 1990;39: 369-72.
19. Centers for Disease Control. Nosocomial Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons. Florida and New York.1988-1991. *MMWR* 1991;40:585-91.
20. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT, Davis BJ, Doley SW, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* a risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992;117: 191-6.
21. Centers for Disease Control. The use of preventive therapy for tuberculosis infection in the United States: Recomendations of the Advisory Committee for the elimination of tuberculosis (ACET). *MMWR* 1990;39:9-12.
22. Martínez Vázquez, Cabarcos A, Barrio E. Tuberculosis y VIH. De la clínica a la prevención. *An Med Interna (Madrid)* 1997; 14:363-8.
23. Centers for Disease Control. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. *MMWR* 1990;39 (suppl RR-17):1-29.
24. Barrio E, Carballo E, Cabarcos A. Prevalence of tuberculosis and the use of isoniazid prophylaxis in anergic HIV-infected patients. *AIDS*;1994;8:857-8.
25. Fitzgerald JM, Grzybowski S, Allen EA. The impact of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis and its control. *Chest* 1991;100:191-200.
26. Jordan TJ, Lewit EM, Montgomery RL, Reichman LB. Isoniazid and preventive therapy in HIV-infected intravenous drug users. *JAMA* 1991;265:2987.
27. Collins FM. The immunology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:42-9.
28. Martínez Vázquez JM, Cabarcos A, Barrio E. Tuberculosis e infección por VIH: patogenia (segunda de tres partes). *An Med Interna (Madrid)* 1997;14:310-6.
29. Forte M, Maartens G, Rahelu M, Pasi J, Ellis C, Gaston H, et al. Cytolytic T-cell activity against mycobacterial agents in HIV. *AIDS* 1992;6:407.
30. Bender BS, Davidson BL, Kline R, Brown C, Quinn TC. Role of the mononuclear phagocyte system in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infec Dis* 1988;10:1142-5.
31. Ortega Calderón A, March Arbós J. Algunos aspectos sobre la tuberculina y sus unidades. *Materiales y Re却tivos*, SA., 1981.
32. Muñoz P. 2 U de PPD RT-23: la dosis idónea para la realización del Mantoux. *Med Clin (Barc)* 1988;91:77-8.
33. Snider DE Jr. The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:108-18.

34. Bouros D, Zeros G, Panaretos C, Vassilatos C, Siafakas N. Palpation vs pen method for the measurement of skin tuberculin reaction (Mantoux test). *Chest* 1991;99:416-19.
35. Centers for Disease Control. Purified protein derivate (PPD) - tuberculin anergy and HIV infection guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991;40(Suppl RR-5):27-33.
36. Thomson NJ, Glassroth JL, Snider DE, Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:587-97.
37. Farer LS. Prior BCG vaccination and PPD skin test. *JAMA* 1983;250:106.
38. Snider DE. Bacille Calmette-Guerin vaccinations and tuberculin skin tests. *JAMA* 1985;253:438-9.
39. Coomstock GW, Edwards LB, Nabangxang H. Tuberculin sensitivity 8 to 15 years after BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103:572-575.
40. Centers for Disease Control. Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: a joint statement by that ACIP and the advisory ACIP Committee for elimination of tuberculosis. *MMWR* 1988; 37:663-4 y 669-75.
41. Nash DR, Douglas JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses. *Chest* 1980; 77:32-7.
42. Cabarcos Ortiz de Barrón A, Barrio Gómez E, Lado Lado FL, Rodríguez López I, Lorenzo Zúñiga V. Correlación entre el Mantoux y la fracción tuberculínica de la prueba de hipersensibilidad retardada en una cohorte de pacientes VIH+ en función de su nivel de inmunodeficiencia e incidencia de tuberculosis activa. *An Med Interna (Madrid)* 2000;17:632-6.
43. Rosenstreich DL. Evaluation of delayed hypersensitivity: from PPD to poison ivy. *Allergy Proc* 1993;14:395-400.
44. Feijoo RM, Ardiles A, Lemp P, King A, Villaman JJ, Parra A, et al. Clinical usefulness of Multitest in the evaluation of cellular immunity. *Rev Med Chil* 1996;124:327-36.
45. García Sabrido JL. Multitest: un nuevo método de multipuntura instantánea para el estudio de la inmunidad in vivo. Informe preliminar: respuesta en individuos sanos. *Cir Esp* 1983;37: 39-43.
46. Kniller WT, Anderson CT, Roumantzff M. The multitest system: a standardized approach to evaluation of delayed hypersensitivity and cell mediated immunity. *Ann Allergy* 1979;43:73-9.
47. Cainzos M, Culebras JM, Lozano F, Alcaraz P, Balibrea JL, Bouza E, et al. A study of the delayed hypersensitivity response in healthy people in Spain: Spanish National tables. national surgical Infection Committee of the association of Spanish surgeons. *J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:454-7.
48. Selwyn PA, Sckell BM, Alcubes P, Friedland GH, Klein RS, Scholmabaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992;268:504-9.
49. International Union Against Tuberculosis Committee on prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of followup in the IUAT trial. *Bull WHO* 1982;60:555-64.
50. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:221-47.

Fe de errores

En el artículo titulado «Un paciente con poliartritis en atención primaria» publicado en la revista MEDICINA INTEGRAL, número 1 de enero de 2002, en el apartado de tratamiento figuraba por error la leflunomida en el grupo de fármacos inmunosupresores, cuando en realidad debería estar incluida en el grupo de los fármacos de acción lenta. Aunque todos los fármacos modificadores de la enfermedad han demostrado en mayor o menor grado su eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), un panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología¹ considera que el metotrexato, la sulfasalazina y la leflunomida son fármacos más relevantes, atendiendo a su rapidez de acción, eficacia y tolerancia. La leflunomida (Arava) es un derivado del isoxazol que actúa como inmunomodulador. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la AR y también en la artropatía psoriásica. Existen ensayos en fase inicial en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) y las vasculitis necrosantes. El efecto terapéutico suele empezar 4-6 semanas después de iniciar el tratamiento y puede mejorar de forma progresiva hasta los 4-6 meses. En general es un fármaco bien tolerado, ya que se trata de un agente inmunomodulador selectivo sobre los linfocitos T autorreactivos y carece de efectos inmunosupresores inespecíficos, por lo que su manejo clínico es sencillo. La diarrea y la elevación de las transaminasas (reversible y asintomática) son sus efectos secundarios más frecuentes².

1. Miembros del Panel (Comité de Expertos de la SER). Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con inhibidores de TNF y otros fármacos inductores de remisión en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:352-4.
2. Rodríguez Valverde V, Martínez Taboada V, Blanco Alonso R. Leflunomida en la artritis reumatoide. Mecanismos de acción, eficacia y toxicidad. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología 2000;1(2):73-82.