



ORIGINAL BREVE

## Interpretación de la prueba de tuberculina en niños con alteración de la inmunidad celular mediada por linfocitos CD4<sup>☆</sup>

R. Piñeiro Pérez\*, M.J. Cilleruelo Ortega, M. García López-Hortelano, M. García Ascaso, A.F. Medina Claros y M.J. Mellado Peña

Servicio de Pediatría, Hospital Carlos III, Madrid, España

Recibido el 29 de agosto de 2012; aceptado el 24 de febrero de 2013

Disponible en Internet el 3 de abril de 2013

### PALABRAS CLAVE

Prueba de tuberculina;  
Inmunodeprimidos;  
Linfocitos CD4;  
Niños;  
Tuberculosis

### KEYWORDS

Tuberculin test;  
Immunosuppression;  
CD4 cell counts;  
Children;  
Tuberculosis

**Resumen** La inmunosupresión puede ser causa de un falso negativo en la interpretación de la prueba de tuberculina (PT). Se realiza un estudio transversal en una población de niños adoptados e inmigrantes para analizar si la alteración de la inmunidad celular mediada por linfocitos CD4 puede modificar el resultado de la PT. Se incluyó a 1.074 niños (enero de 2003-diciembre de 2008). El estudio de subpoblaciones linfocitarias se efectuó en 884 niños. Un 5,3% tuvo valores de linfocitos CD4 <25%. No existieron diferencias en el resultado de la PT entre niños con valores normales y patológicos de linfocitos CD4. Varios estudios, incluyendo nuestra serie, han demostrado que no existe una correlación directa entre el valor porcentual de linfocitos CD4 y el resultado de la PT. No obstante, estos resultados deberían confirmarse con series más numerosas y con un mayor porcentaje de niños con valores porcentuales de linfocitos CD4 <25%.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Interpretation of the tuberculin test in children with CD4 lymphocyte cell mediated immunity changes

**Abstract** Immunosuppression could be a cause of a false negative tuberculin skin test (TST) result. A cross-sectional study was performed on a population of immigrants and internationally adopted children to analyse whether CD4 cell counts could modify the TST results. A total of 1074 children were included between January 2003 and December 2008. CD4 cell counts were performed on 884 children, in whom 5.3% had CD4 values <25%. There were no differences in TST results among children with normal and pathological CD4 cell counts. Several studies,

<sup>☆</sup> Los resultados, la discusión y las conclusiones presentados en el presente manuscrito con respecto al estado inmunológico son originales. Los datos demográficos forman parte de un estudio más amplio y han sido publicados, o están pendientes de publicación, en otras revistas científicas.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [roipineiro@telefonica.net](mailto:roipineiro@telefonica.net) (R. Piñeiro Pérez).

including this one, have shown that there is no direct association between the CD4 value and the TST results. These results should be confirmed with larger series and with a higher percentage of children with CD4 values <25%.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La prueba de la tuberculina (PT) continúa siendo el método más útil en Pediatría para la clasificación de la tuberculosis (TB) en sus diferentes estadios. Se basa en que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* produce una hipersensibilidad retardada a ciertos componentes antigénicos del bacilo<sup>1,2</sup>.

La inmunosupresión, con independencia del motivo que la ocasione, puede ser causa de un falso negativo en la interpretación de la PT<sup>1-3</sup>. La mayoría de los estudios que relacionan el porcentaje o el número absoluto de linfocitos CD4 con el resultado de la PT han sido efectuados en individuos infectados por el VIH. Son escasas las publicaciones que analizan otras causas de inmunosupresión.

El objetivo principal del estudio es evaluar los resultados de la PT en una población de niños adoptados e inmigrantes, procedentes de diversas áreas geográficas, en su mayoría endémicas para TB, vacunados y no vacunados con BCG y sin contacto conocido con TB; analizar si la alteración de la inmunidad celular mediada por linfocitos CD4 puede modificar o no el resultado de la PT.

## Pacientes y método

Estudio observacional de corte transversal realizado entre enero de 2003 y diciembre de 2008. Los criterios de inclusión y exclusión se reflejan en la [tabla 1](#).

Se consideró como variable dependiente el resultado de la PT. Se consideraron variables independientes: sexo, fecha de nacimiento, edad en la primera consulta, país de origen y tiempo de permanencia en dicho país, documentación vacunal aportada, estado de nutrición, estado inmunológico según el porcentaje de linfocitos CD4 y parasitación intestinal.

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se concretó en el cálculo de proporciones de las distintas frecuencias relativas con sus correspondientes intervalos de confianza. En el caso de las variables cuantitativas, el análisis descriptivo se realizó mediante el cálculo de las medias, medianas, desviación estándar y rango intercuartílico. La comparación de proporciones en variables cualitativas se realizó mediante el test de la  $\chi^2$  o  $\chi^2$  corregida por Yates para frecuencias esperadas menores de 5. Para la comparación de medias se utilizó la prueba de la t de Student y, en el caso de rechazo de la hipótesis de normalidad, el test U de Mann-Whitney.

Para la estimación del riesgo se empleó la odds ratio (OR) con los intervalos de confianza del 95%. En todas las pruebas se aceptó un valor de significación inferior a 0,05

**Tabla 1** Criterios de inclusión y exclusión del estudio

### *Criterios de inclusión*

1. Niños adoptados o inmigrantes, cuyos tutores o padres solicitan un examen de salud en nuestro hospital
2. Aceptación, por parte de los tutores o padres y adolescentes mayores de 12 años, para ser incluidos en este estudio científico, tras lectura y firma de documento de consentimiento informado

### *Los criterios de exclusión fueron*

1. Niños con signos o síntomas compatibles con TB o micobacterias no tuberculosas o contacto reciente conocido con algún enfermo tuberculoso
2. Niños que hayan recibido cualquier dosis de vacuna de virus vivos atenuados tras su llegada a España durante los 2 meses previos a su estudio en el hospital, o con documentación válida de haberla recibido durante los 2 meses previos a la realización de la PT
3. Niños infectados por el VIH, con enfermedades crónicas o tumorales conocidas o detectadas durante el estudio
4. Niños en tratamiento con fármacos inmunosupresores (sin incluir corticoides inhalados, corticoides a dosis no inmunosupresoras, o corticoides administrados durante un plazo menor de una semana)

en contraste bilateral. Las variables que en el análisis univariante modificaron el resultado de la lectura de Mantoux se analizaron conjuntamente y la OR se estimó ajustada mediante regresión logística múltiple usando la estimación de máxima verosimilitud no condicional, así como el control de las variables confusoras y las interacciones. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS v19.0

## Resultados

Se incluyó a 1.074 niños tras excluir a 74 siguiendo los criterios expuestos; 747 (69,6%) mujeres. Áreas geográficas de procedencia: 373 (34,7%) China, 224 (20,8%) Latinoamérica, 208 (19,4%) India y Nepal, 169 (15,7%) Europa del Este y 100 (9,3%) África.

La edad media de los niños en el momento de la adopción fue de 42,61 meses, con un rango entre 0 y 192 meses, y una desviación típica de 40,66. La mediana fue de 24 meses. El tiempo medio de permanencia en su país de origen fue de 39,5 meses, con un rango entre 0 y 172 meses y una desviación típica de 36,6. La mayoría de los niños realizaron su primera consulta poco después de llegar a nuestro país.

**Tabla 2** Características de los grupos PPD0 y PPD10

	PPD0		P	PPD10		p
	M = 0 mm N = 907	M ≥ 1 mm N = 167		M < 10 mm N = 951	M ≥ 10 mm N = 123	
<b>Sexo</b>						
Varón	282 (31,1%)	45 (26,9%)	0,28	287 (30,2%)	40 (32,5%)	0,59
Mujer	625 (68,9%)	122 (73,1%)		664 (69,8%)	83 (67,5%)	
<b>Tipo</b>						
Adoptado	724 (79,8%)	134 (80,2%)	0,90	759 (79,8%)	99 (80,5%)	0,86
Inmigrante	183 (20,2%)	33 (19,8%)		192 (20,2%)	24 (19,5%)	
<b>Área geográfica</b>						
China	320 (35,3%)	53 (31,7%)	0,33	342 (36%)	31 (25,2%)	0,40
América Latina	195 (21,5%)	29 (17,4%)		202 (21,2%)	22 (17,9%)	
India y Nepal	174 (19,2%)	34 (20,4%)		180 (18,9%)	28 (22,8%)	
Europa Este	135 (14,9%)	34 (20,4%)		141 (14,8%)	28 (22,8%)	
África	83 (9,2%)	17 (10,2%)		86 (9%)	14 (11,4%)	
<b>CD4</b>						
≥ 25%	707 (94,5%)	130 (95,6%)	0,40	741 (94,6%)	96 (95%)	0,55
< 25%	41 (5,5%)	6 (4,4%)		42 (5,4%)	5 (5%)	
<b>Edad (años)</b>						
Edad media	3,43	4,21	0,006	3,4	4,75	< 0,001
Edad mediana	2	2,58		1,92	3,92	

M: Mantoux; N: 1.074 salvo en CD4, donde N = 884.

La correlación entre ambas variables es alta, coeficiente de correlación  $r = 0,97$  ( $p < 0,001$ ), por lo que para el resto del estudio se utilizó la variable edad en la primera consulta.

Aunque en la documentación vacunal válida constaba la administración de BCG en 709 niños (66%), en la exploración se encontró cicatriz de BCG en 848 (79%). Dada la escasa fiabilidad del certificado de BCG en todos los países, y puesto que el 99% de los niños vacunados desarrollan la cicatriz<sup>4,5</sup>, solo se tuvo en cuenta la presencia de la cicatriz y no los datos de la certificación aportada.

Los resultados de la lectura de Mantoux a las 72 h fueron los siguientes: Mantoux = 0 mm en 907 niños (84,4%), < 5 mm en 19 (1,8%), 5-9 mm en 25 (2,4%) y ≥ 10 mm en 123 (11,4%). Se realizó una radiografía de tórax a todos los casos con Mantoux ≥ 10 mm; los resultados fueron normales, ya que en caso contrario habrían quedado fuera del estudio. Todos ellos se consideraron infección tuberculosa latente y recibieron tratamiento con isoniacida durante 9 meses, o isoniacida y rifampicina durante 3 meses, según las recomendaciones actuales de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica<sup>1,6</sup>.

El estudio de subpoblaciones linfocitarias se efectuó en 884 casos. El porcentaje de CD4 fue ≥ 25% en 837 niños (94,7%). Entre los 47 pacientes (5,3%) con CD4 < 25%, solo 3

tuvieron CD4 < 10%. En estos casos, se realizaron controles 3 meses después, que fueron normales. Las cifras de inmunoglobulinas fueron normales.

Se crearon 2 grupos fundamentales de estudio: PPD0 y PPD10. En el grupo PPD0 se analizaron aquellos niños con un resultado de Mantoux igual a 0 mm frente a cualquier otro resultado. En el grupo PPD10 se dividieron los niños según el resultado del Mantoux: < 10 mm frente a ≥ 10 mm. Los diferentes grupos de estudio y sus características se muestran en la [tabla 2](#).

En el estudio univariante, 2 variables influyen en el resultado de la PT: la edad y la cicatriz de BCG. El resto de las variables, incluyendo el porcentaje de linfocitos CD4, no modifican el resultado del Mantoux en ninguno de los grupos de estudio. Los resultados del estudio multivariante en el grupo PPD10 con respecto al porcentaje de linfocitos CD4 se muestran en la [tabla 3](#).

## Discusión

En 1988, un estudio realizado en Burkina Faso<sup>7</sup> comparó a 435 estudiantes sanos con 195 sujetos infectados por el VIH-1, con o sin TB. El análisis de regresión logística mostró que

**Tabla 3** Estudio multivariante en el grupo PPD10 con respecto al porcentaje de linfocitos CD4

PPD10	N	M < 10 mm	M ≥ 10 mm	ORa	IC del 95%
<b>CD4</b>					
≥ 25%	837	741 (88,5%)	96 (11,5%)	0,919	0,355-2,379
< 25%	47	42 (89,4%)	5 (10,6%)	Ref.	

no existía ningún tipo de correlación directa entre el tamaño de induración en la lectura de Mantoux y el valor absoluto de linfocitos CD4. Datos similares fueron publicados en 2005, al analizar una población de 80 adultos nigerianos<sup>8</sup> infectados por el VIH y con una baciloscopia positiva. En 2006, Basoglu et al.<sup>9</sup> examinaron 44 pacientes con insuficiencia renal crónica. Los resultados de la PT no se vieron modificados por ninguna de las variables estudiadas, incluidas malnutrición, terapia inmunosupresora y número de linfocitos T circulantes. En 2009, se publicó un artículo que investigó a 15 sujetos infectados por el VIH y a 23 no infectados, todos ellos sin TB, pero procedentes de una región alemana con alta incidencia de TB<sup>10</sup>. Los autores concluyeron, al igual que los autores previos, que el tamaño de la induración de la lectura de Mantoux no se relaciona con el número total de linfocitos CD4 circulantes. Sí encontraron diferencias significativas al valorar los linfocitos CD45RO(+) y los linfocitos FoxP3(+) CD4(+).

En nuestra serie, se analizó el estado inmunológico mediante subpoblaciones linfocitarias en 884 niños, ninguno de ellos infectado por el VIH ni afectado por neoplasias o enfermedades crónicas (salvo malnutrición), ni en tratamiento con fármacos inmunosupresores. Al igual que en los estudios reflejados anteriormente, tampoco se encontraron diferencias significativas en los grupos de estudio. De los niños con un resultado de Mantoux igual a 0 mm, el 5,5% presentó un porcentaje de linfocitos CD4 inferior al 25% frente a un 4,4% de los niños con algún milímetro de induración ( $p=0,40$ ). Por otro lado, entre los niños con un resultado de Mantoux inferior a 10 mm, el 5,4% presentó un porcentaje de linfocitos CD4 inferior al 25%, frente un 5% de los niños con una induración mayor o igual a 10 mm ( $p=0,55$ ).

Aunque parece lógico pensar que cualquier estado de inmunosupresión celular debería influir en los resultados de un test basado en la hipersensibilidad retardada o de tipo 4, varios estudios, incluyendo nuestra serie, han demostrado que no existe una correlación directa entre el valor porcentual de los linfocitos CD4 y el resultado de la PT. Estos resultados deberían confirmarse con series más numerosas y con un mayor porcentaje de niños con valores porcentuales de linfocitos CD4 < 25%.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Moreno Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:283e1-14.
2. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Mellado Peña MJ. Indicaciones e interpretación de la lectura del Mantoux. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2010;3:114-6.
3. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Interpretación de la prueba de la tuberculina en niños. *An Esp Pediatr*. 2003;59:582-5.
4. Santiago EM, Lawson E, Gillenwater K, Kalangi S, Lescano AG, Du Quella G, et al. A prospective study of bacillus Calmette-Guérin scar formation and tuberculin skin test reactivity in infants in Lima, Perú. *Pediatrics*. 2003;112:e298.
5. Fjällbrant H, Ridell M, Larsson LO. BCG scar and tuberculin reactivity in children and adults. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:387-92.
6. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:59-65.
7. Diagbouga S, Fumoux F, Ledru E, Sanou PT, Barro D, Marchal G. Lack of direct correlation between CD4 T-lymphocyte counts and induration sizes of the tuberculin skin test in human immunodeficiency virus type 1 seropositive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:317-23.
8. Yusuph H, Garbati MA, Gashau W. Mantoux reaction in patients with HIV-related pulmonary tuberculosis in Maiduguri, Nigeria. *Afr J Med Med Sci*. 2005;34:125-8.
9. Basoglu OK, Atasever A, Gündüz Telli C, Ozol D, Asçi G, Ardeniz O, et al. T-lymphocyte subgroups and tuberculin skin test reactivity in patients with chronic renal failure. *Tuberk Toraks*. 2006;54:5-10.
10. Sarrazin H, Wilkinson KA, Andersson J, Rangata MX, Radler L, van Veen K, et al. Association between tuberculin skin test reactivity, the memory CD4 cell subset, and circulating FoxP3-expressing cells in HIV-infected persons. *J Infect Dis*. 2009;199:702-10.