



Madrid, 26 de junio de 2014

## DOCUMENTO TÉCNICO:

### INFORMACIÓN Y CONSIDERACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA, EL COMITÉ DE MEDICAMENTOS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA Y LA RED ESPAÑOLA DE ESTUDIO DE TUBERCULOSIS PEDIÁTRICA ANTE EL DESABASTECIMIENTO DE LA TUBERCULINA EN EUROPA.

**Autores:** María José Mellado Peña, Roi Piñeiro Pérez, Fernando Baquero Artigao, Begoña Santiago García, Teresa Hernández Sampelayo, Ana Méndez Echevarria y Cristina Calvo Rey, en representación del Grupo de Trabajo de Tuberculosis e infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), el Comité de Medicamentos de la AEP (CM-AEP) y el Comité Científico de la Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica (pTBred).

### Introducción

La prueba de la tuberculina (PT) es el método más útil para el diagnóstico de la infección tuberculosa y, en nuestro medio, constituye el "gold estándar". Además, es una herramienta muy valiosa para el diagnóstico de la enfermedad, tanto en niños como adolescentes. La técnica se basa en que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) produce una hipersensibilidad retardada a ciertos componentes antigénicos del bacilo<sup>1</sup>.

Las recomendaciones actuales para la realización de una PT inmediata en niños y adolescentes son las siguientes<sup>1</sup>:

- Contacto con individuo con sospecha o certeza de tuberculosis (TB) activa (estudio de contactos).
- Hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos de enfermedad tuberculosa.
- Inmigrantes o adoptados de países con alta prevalencia de TB.
- Niños viajeros procedentes de zonas endémicas y contacto sustancial con población nativa, recomendable después de 10 semanas del regreso.
- Antes de tratamientos con inmunosupresores, corticoides o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

Además se recomienda una PT anual en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, adolescentes en prisión y niños que viven en comunidades con marginación social<sup>1</sup>.

Desde 2007, existen además técnicas basadas en la producción de interferón *gamma* por las células T sensibilizadas frente a *MTB*, denominadas internacionalmente “*Interferon Gamma Release Assays*” (IGRA). Estas técnicas se utilizan como prueba complementaria para incrementar la especificidad de la PT, reduciendo la posible interferencia de la vacunación previa con el Bacilo de *Calmette-Guérin* (BCG) y la infección por micobacterias no tuberculosas. Sin embargo, en la actualidad se recomienda que la PT siga siendo la prueba de elección en el cribado de la infección tuberculosa<sup>1</sup>.

### **Situación actual. Problemas de suministro de Tuberculina**

El 9 de abril de 2014, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) alertó, mediante nota informativa<sup>2</sup>, sobre el problema de suministro de la Tuberculina PPD *Evans*® 2 UT / 0,1 mL (Laboratorio *UCB Pharma S.A.* ®, Dinamarca). En dicha nota, se comunicó que el restablecimiento de suministro estaba previsto para junio de 2014.

Sin embargo, el pasado 11 de junio de 2014, la AEMPS emite una actualización<sup>2</sup> en la que se advierte que *UCB Pharma S.A.* ® no ha recibido confirmación por parte del fabricante (*Statens Serum Institute*®, Dinamarca) sobre la fecha de recepción de las nuevas unidades de Tuberculina PPD *Evans*® que tenía previsto recibir en junio. Por tanto, en este momento no se conoce la fecha hasta la que podría alargarse la falta de suministro<sup>2</sup>.

Ante esta situación, la AEMPS recuerda que existen comercializados dos productos sanitarios para el diagnóstico de infección por *MTB*: *Quantiferon TB Gold*® (fabricado por *Celtestis*®, Victoria, Australia) y *T-Spot.TB*® (fabricado por *Oxford Immunotec*®, Oxford, Reino Unido). Ambas pruebas complementarias se basan en la técnica IGRA.

Mientras se mantenga esta situación, la AEMPS propone optimizar el uso de las unidades de tuberculina disponibles, para que sea posible realizar el mayor número de pruebas diagnósticas por cada vial *multidosis*, teniendo siempre en consideración las limitaciones recogidas en la ficha técnica del producto. Por ello, recomienda planificar, en la medida de lo posible, la utilización de las dosis que contiene cada vial de forma que se realicen el mayor número posible de pruebas en las 24 horas siguientes a la apertura del vial que, tras el primer uso, debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C), y en el embalaje original para protegerlo de la luz<sup>2</sup>.

### **Consideraciones de la SEIP, el CM-AEP y la pTBred**

En 2012, se notificaron cerca de 400 casos de tuberculosis en menores de 15 años en España, equivalentes al 6% de la carga total de la enfermedad en nuestro país. La incidencia de niños expuestos o con infección latente se desconoce. Considerando que la enfermedad tuberculosa corresponde sólo al 5-10% de las infecciones latentes no tratadas, se estima que, anualmente, varios miles de niños van a adquirir la infección en nuestro país. Un adulto con TB pulmonar infectará, de media, entre 8-15 individuos antes de ser diagnosticado de la enfermedad. Las consecuencias del desabastecimiento de la principal herramienta para realizar el cribado y diagnóstico de infección latente y enfermedad representan una amenaza real para la salud pública con nefastas consecuencias, siendo un motivo de gran preocupación para los pediatras que trabajamos en TB.

La PT es en la actualidad, y desde hace más de cien años, una técnica muy eficiente y con el mejor coste-beneficio para el diagnóstico de la infección tuberculosa. Entre sus numerosas ventajas destacan: la rapidez del resultado, el hecho de que no sea preciso obtener sangre del niño, su libre disponibilidad *in situ* en cualquier ámbito y la gran experiencia y asequibilidad en hospitales, centros de Atención Primaria o centros de acogida. La PT es, sin duda, una técnica imprescindible en el diagnóstico de cualquier estadio de la TB; más aún si nos referimos a población pediátrica. Los esfuerzos de las autoridades sanitarias y las agencias reguladoras de medicamentos deberían priorizarse hacia evitar el desabastecimiento de la tuberculina y que esta situación no llegue a establecerse.

Existen alternativas a la Tuberculina PPD *Evans*®, entre ellas valgan como ejemplo: *Tubersol*® (*Sanofi Pasteur*, Canadá), *Apisol*® (*JHP Pharmaceuticals*, EEUU) y PPD *Tuberculin Mammalian*® (*Bulbio*, Bulgaria). Estas opciones podrían ser el camino prioritario a nivel europeo para evitar el desabastecimiento de la tuberculina en Europa.

Con respecto a la optimización de las unidades de tuberculina, la SEIP, el CM-AEP y la pTBred consideran muy importante que los centros sanitarios conozcan que la tuberculina no pierde potencia ni se contamina aunque se mantengan abiertos los viales durante una semana o un mes, conservados adecuadamente, tal y como lo demuestra un estudio español<sup>3</sup> realizado en Vigo en el año 2004. Esto permitiría disponer de la PT durante más tiempo, mientras se buscan soluciones para el problema de suministro.

Las técnicas diagnósticas basadas en IGRA no deberían sustituir rutinariamente a la PT por los siguientes motivos:

1. Estas nuevas pruebas diagnósticas no fueron implementadas para el cribado de la infección tuberculosa, sino como herramienta diagnóstica complementaria a la PT cuando los resultados obtenidos en la lectura de Mantoux pudiesen estar influenciados por la vacunación BCG o por infecciones por micobacterias no tuberculosas. Se trata, por tanto, de pruebas diagnósticas muy útiles que aumentan la especificidad de la PT, pero que no la sustituyen.
2. En menores de cinco años, con frecuencia los resultados de un IGRA pueden ser indeterminados. Ante un resultado indeterminado, sin la PT no sería posible diagnosticar correctamente la infección tuberculosa, con las importantes consecuencias en este grupo tan vulnerable para la TB.
3. El coste de las técnicas diagnósticas basadas en IGRA es significativamente mayor que el coste de la PT. Aunque depende de cada país y de cada laboratorio, la PT es raro que suponga un gasto mayor de 3 €, incluso para varios pacientes utilizando un mismo vial, mientras que el precio de un test IGRA supone un mínimo de 25-30 € por paciente.
4. Los IGRA no están disponibles en todos los hospitales de nuestro país. Además suele ser necesario un informe o justificante de su indicación. Tampoco están disponibles en los centros de Atención Primaria. Todo esto supondría sin duda, dada la frecuencia con la que se realiza la PT en niños y adolescentes, un trasiego de muestras sanguíneas desde unos centros a otros, añadiendo que dejar a las técnicas IGRA como única posibilidad para el diagnóstico de la infección tuberculosa significaría una importante sobrecarga de trabajo para los escasos centros sanitarios que en la actualidad disponen de esta herramienta diagnóstica. En la actualidad, la SEIP y la pTBred están

realizando una encuesta nacional para conocer los centros sanitarios que hasta junio de 2014 pueden realizar IGRA.

5. El resultado de la PT se obtiene en un plazo de 48-72 horas. Los resultados del IGRA, aunque depende de cada centro y de las gestiones que sean necesarias, se pueden prolongar hasta dos o tres semanas. Esto indudablemente conlleva una pérdida de oportunidad de un diagnóstico temprano en los casos de TB en la edad pediátrica, algunos con procesos graves que podrían dejar secuelas irreparables en caso de retrasar el inicio del tratamiento adecuado.

Ante esta situación, distintas Unidades de Infectología Pediátrica de nuestro país están intentando priorizar el uso de la PT en determinadas situaciones como por ejemplo estudio de contactos de adultos bacilíferos o niños con hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos de TB. Esto podría hacer que otras indicaciones actuales de realizar la PT, como niños refugiados, menores inmigrantes en acogimiento, niños adoptados de países con alta prevalencia de TB, niños viajeros procedentes de zonas endémicas o niños que van a recibir tratamientos con inmunosupresores, sean forzosamente menos prioritarias.

En cualquier caso, esta priorización solo tendría sentido de forma provisional y no pensamos ni por un momento que se permita el desabastecimiento de la PT. Esto cambiaría de forma radical el manejo de la TB pediátrica a nivel nacional y europeo. Todas las guías sobre tratamiento y diagnóstico de la TB en la edad pediátrica utilizan la PT como guía para clasificar a la TB en los diferentes estadios de la historia natural de la enfermedad.

Más allá de las consideraciones puramente clínicas, la sustitución de la PT por las técnicas diagnósticas basadas en IGRA supondría un aumento exponencial del gasto sanitario, algo muy difícilmente justificable en la actual situación de recesión económica.

Por todo ello, creemos justificada la necesidad de disponer de la PT, y que el uso alternativo y de forma universal de las técnicas IGRA no puede ser una propuesta razonable. Entendemos como prioritario solucionar a la mayor brevedad los problemas de suministro, que puedan incluir la importación de otras PT diferentes a la danesa que actualmente utilizamos.

No tenemos duda de que nuestras autoridades competentes en materia de medicamentos y preparados para uso humano, están haciendo todo el esfuerzo para que no llegue a producirse el desabastecimiento de la PT en nuestro país, pero evidentemente este es un problema a nivel europeo de gran magnitud, y requiere de una solución de compromiso colectivo a nivel de Europa.

La situación no es igualmente acuciante en todos los países europeos, ya que existe una mayor prevalencia de TB en ciertos países como España o Reino Unido, o regiones como el Este de Europa. Instamos y agradecemos a nuestras autoridades que lideren un esfuerzo ágil y común para solventar el problema.

## **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; 72:283.e1–283.e14.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Actualización de la información sobre el problema de suministro de tuberculina PPD Evans 2 ut/0,1 ml solución inyectable, 1 vial de 1,5 ml (15 dosis). Disponible en: [http://agamed.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/2014/NI\\_ICM-CONT\\_07-2014-tuberculina.htm](http://agamed.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/2014/NI_ICM-CONT_07-2014-tuberculina.htm) (consultado 26/06/14).
3. Fernández-Villar A, Gorís A, Otero M, Chouciño N, Vázquez R, Muñoz MJ. Conservación de la tuberculina PPD RT-23. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40:301-3

## **Anexos**

Anexo 1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Tuberculosis e infección por otras Micobacterias de la SEIP: María José Mellado Peña (Coordinadora; Hospital Universitario La Paz, Madrid), Fernando Álvarez González (Hospital Clínico de Santiago de Compostela, A Coruña), Fernando Baquero-Artigao (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Teresa Hernández-Sampelayo Matos (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid), Leticia Martínez Campos (Hospital La Inmaculada de Huerca Overa, Almería), David Moreno Pérez (Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga), Esmeralda Núñez Cuadros (Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga), Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria (Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona), Antoni Noguera Julián (Hospital San Joan de Déu, Barcelona), Ana Méndez Echevarría (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Roi Piñeiro Pérez (Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid) y Begoña Santiago García (Instituto Investigación Sanitaria Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid).

Anexo 2. Miembros del CM-AEP: María José Mellado Peña (Coordinadora; Hospital Universitario La Paz, Madrid), Cristina Calvo Rey (Secretaria; Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid), Roi Piñeiro Pérez (Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid), Juan Bravo Acuña (C. S. El Greco. Getafe. Madrid), Lourdes Cabrera García (Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid), Cecilia Martínez Fernández-Llamazares (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid) y Enrique A. Criado Vega (Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid).

Anexo 3. Comité Científico de pTBred: María José Mellado Peña (Coordinadora; Hospital Universitario La Paz, Madrid), Fernando Baquero-Artigao (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Begoña Santiago García (Instituto Investigación Sanitaria Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Antoni Noguera Julián (Hospital San Joan de Déu, Barcelona), David Gómez Pastrana (Hospital Jerez de la Frontera), Neus Altet (Unidad de Tuberculosis Hospital Vall d'Hebrón-Drassanes), María José Cilleruelo Ortega (Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid), Teresa Hernández-Sampelayo Matos (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid), David Moreno Pérez (Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga), Pablo Rojo Conejo (Hospital 12 de Octubre, Madrid) y Olaf Neth (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla).