



Informe 5/2014. CM-AEP

17 de noviembre de 2014

DOCUMENTO TÉCNICO: INFORME DEL COMITÉ DE MEDICAMENTOS SOBRE LAS DIFERENCIAS DE CONCENTRACIÓN DE PPD ENTRE LA CLÁSICA TUBERCULINA EVANS® Y LA TUBERCULINA MAMMALIAN® PROCEDENTE DE BULGARIA.

Autores: Roi Piñeiro Pérez¹, David Moreno Pérez², Cristina Calvo Rey¹, Cecilia Martínez Fernández-Llamazares¹, Juan Bravo Acuña¹, Lourdes Cabrera García¹, Enrique A. Criado Vega¹ y María José Mellado Peña¹.

¹ Comité de Medicamentos de la AEP (CM-AEP)

² Experto externo del CM-AEP

Antecedentes

El 9 de abril de 2014, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) alertó sobre el problema de suministro de la Tuberculina PPD *Evans*® (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 11 de junio de 2014, la AEMPS emitió una actualización en la que se advertía que UCB *Pharma* S.A.® no había 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 aquel momento no se conocía la fecha hasta la que podría alargarse la falta de suministro¹.

Con motivo de dicha situación, el 26 de junio de 2014 el CM-AEP junto con la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Infantil (pTBred) redactaron un informe técnico en el que se detallaban las consecuencias negativas del desabastecimiento, se propusieron alternativas (entre ellas la adquisición de la tuberculina de origen búlgaro), se explicaron los motivos por los que las técnicas basadas en *Interferon Gamma Release Assays* (IGRA) no debían, ni podían, sustituir a la prueba de tuberculina y se instó a las autoridades de nuestro país para solventar el problema¹.

La respuesta por parte de la AEMPS fue inmediata: el 2 de julio de 2014 se notificó que de forma urgente se importarían a nuestro país unidades de tuberculina fabricadas por laboratorios de otros países². Posteriormente, con fecha 24 de octubre de 2014, el propio CM-AEP, tras reunión con la AEMPS, confirmó la disponibilidad de un número suficiente de unidades de tuberculina, tanto procedentes de Bulgaria como las autorizadas en España, para abastecer las necesidades habituales sin ningún tipo de restricción. Además, la AEMPS confirmó que la situación de falta de suministro no volvería a repetirse, en principio, a corto ni a medio plazo³.

Problema actual

Durante los últimos meses, tanto los miembros del CM-AEP como varios expertos en infectología pediátrica de nuestro país están siendo consultados por numerosos profesionales sanitarios sobre la conveniencia de administrar 0,1 ml de la tuberculina de origen búlgaro, como se venía administrando con la tuberculina tradicional de origen danés, dadas las diferencias de concentración de PPD entre la clásica Tuberculina PPD *Evans*® 2 UT/0,1 ml y la nueva Tuberculina PPD *Mammalian*® 5 UT/0,1 ml.

La diferente concentración de unidades de tuberculina (UT) por ml ha generado dudas en los profesionales sanitarios, sobre todo por la posibilidad de que la mayor concentración de UT por cada ml pudiera generar un mayor tamaño en la induración de la intradermorreacción de Mantoux y, de ser así, si habría que modificar los puntos de corte para considerar como positiva o negativa la prueba de la tuberculina.

Historia del desarrollo de la prueba de la tuberculina

En 1890, Robert Koch desarrolló la tuberculina en colaboración con el veterinario francés Camille Guérin. Fue el primer intento de lograr una vacuna frente a la tuberculosis, sin embargo esta finalidad preventiva fracasó. Años más tarde, en 1908, fueron Charles Mantoux y Clemens von Pirquet quienes depurarían y utilizarían la tuberculina como método diagnóstico⁴. Desde el inicio se evidenciaron problemas para interpretar y comparar los resultados obtenidos, siendo necesario estandarizar la tuberculina en sí misma, la cantidad administrada, la vía y técnica de administración y la lectura del resultado⁵.

La estandarización de la prueba tuvo su primer intento en 1934, cuando la bioquímica estadounidense Florence B. Seibert consiguió aislar el derivado proteico purificado (PPD) de la tuberculina⁵. Sin embargo, este derivado todavía presentaba una composición variable y una diferente potencia biológica, y no fue hasta 1941 cuando se sintetizó el primer PPD estandarizado⁵ (conocido como PPD-S, lote patrón 1941), que no fue aceptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para su uso como método diagnóstico hasta 1952.

Sin embargo, la técnica de obtención de la PPD-S no era lo suficientemente rápida para cubrir las necesidades diagnósticas de un mundo que comenzaba a enfrentarse y a vencer a la conocida durante años como “la plaga blanca”. Por tanto, se fabricó un gran lote, llamado RT 23, de 670 gramos (33 000 millones de dosis) que utilizaba como precipitante el ácido tricloroacético en lugar del sulfato amónico que utilizó Florence B. Seibert. Este cambio provocó que las dosis bioequivalentes de ambas tuberculinas fueran diferentes⁴⁻⁶.

Solución al problema actual

La ficha técnica⁷ de la Tuberculina PPD *Mammalian*® refleja que cada 0.1 ml del producto (conteniendo 5 UT), es bioequivalente con las unidades internacionales de la PPD-S. Sin embargo, en la ficha técnica⁸ de la Tuberculina PPD *Evans*®, se muestra que cada 0.1 ml del producto contienen 2 UT de la tuberculina PPD del lote RT 23. Por tanto se trata de diferentes concentraciones pero también de distintas tuberculinas. Hace tiempo se decidió estandarizar la dosis de 0,1 ml con independencia del tipo de tuberculina para evitar errores, pero dado que prácticamente desde los años 70 en Europa solo se utilizaba la Tuberculina PPD *Evans*®, es muy probable que todo esto se haya olvidado, así como que los expertos de hoy recuerden a Koch pero no a Seibert.

Las publicaciones recientes⁹ nos recuerdan que: “...en España se usa la variante PPD RT-23 con *tween* 80 como adsorbente. 2 unidades de tuberculina (UT) de este PPD equivalen a 5 UT del PPD utilizado en otros países”. A pesar de no poder conocer con exactitud si la carga de PPD es realmente diferente entre estas dos tuberculinas, no parece que existan grandes diferencias con respecto a su bioequivalencia.

CONCLUSIONES

El Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría considera que:

- 1. Con cualquiera de las tuberculinas disponibles, la dosis intradérmica que se debe administrar es 0.1 mL, independientemente de las unidades que lleven.**
- 2. No hay datos que indiquen que el dintel de la induración del Mantoux deba ser modificado en función de la tuberculina utilizada.**

Bibliografía:

1. Mellado Peña MJ, Piñeiro Pérez R, Baquero Artigao F, Santiago García B, Hernández Sampelayo T, Méndez Echevarría A, Calvo Rey C. Información y consideraciones de la SEIP, el CM-AEP y la pTBred ante el desabastecimiento de la tuberculina en europa. Fecha de publicación: 26 de junio de 2014. Disponible en: <http://www.aeped.es/comite-medicamentos/documentos/informacion-y-consideraciones-ante-desabastecimiento-tuberculina-en-europa-seip>
2. Nota de la AEMPS. Actualización de la información sobre el problema de suministro de tuberculina. Importación como medicamento extranjero. Fecha de publicación: 2 de julio de 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/2014/NI-MUH_16-2014-tuberculina.htm
3. Mellado Peña MJ, Calvo Rey C, Piñeiro Pérez R, Martínez Fernández-Llamazares C, Cabrera García L, Bravo Acuña J, Criado Vega EA. Nota de actualización del CM-AEP sobre la situación de la Tuberculina en España. Fecha de publicación: 24 de octubre de 2014. Disponible en: <http://www.aeped.es/comite-medicamentos/noticias/nota-actualizacion-comite-medicamentos-aep-sobre-situacion-tuberculina-en-espana>
4. Piñeiro Pérez R. Breve historia de la tuberculosis. Infectología en la Historia. Página web de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Disponible en: <http://www.seipweb.es/index.php/infectologia-en-la-historia>
5. Comunidad de Madrid. Diagnóstico de la infección tuberculosa. Presentación disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DDiagn%C3%B3stico+de+la+infecci%C3%B3n+tuberculosa.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220461164507&ssbinary=true>
6. Alcaide MJ, Allet MN, Albiñana C. Realización e interpretación de la prueba de tuberculina. Formación médica continua en atención primaria. 1996;3.
7. Ficha técnica de PPD Tuberculin Mammalian, 5TU/ 0.1 ml, solutionforintradermalinjectionTuberculinPurifiedProteinDerivative. Disponible en: http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/Ficha%20Tecnica%20PPD%20TUBERCULIN.pdf
8. Ficha técnica de Tuberculina PPD Evans 2 UT/0,1 ml solución inyectable. CIMA de la AEMPS, disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58281/FT_58281.pdf
9. Rodríguez Vega HD, Alfayate Miguelez S. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Diagnóstico de la Tuberculosis en Pediatría. Abril 2014. Disponible en <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologiainfecciosa/contenido/documentos>