

Barcelona, 17 de julio de 2014

Apreciados Señores,

Como presidente del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), me dirijo a ustedes por la preocupación que ha generado la información facilitada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre el problema de suministro del medicamento **Tuberculina** PPD Evans 2 UT/0,1 ml solución inyectable, 1 vial de 1,5 ml (15 dosis) (Nº Registro: 58281, CN: 685461). Según se expone, la AEMPS ha estado realizando gestiones para obtener producto como medicamento extranjero e informa que ha garantizado por el momento la disponibilidad de al menos 100 unidades mensuales de TUBERTEST SOL INJ 1 ML BOX 10 DOSES 0.1 ML, cuyo fabricante es SANOFI PASTEUR MSD. La AEMPS ha autorizado la importación adicional de 3.000 unidades más del mismo medicamento que estarán disponibles en los próximos días (1).

Asimismo, la AEMPS recomienda una serie de medidas para optimizar al máximo el número de tests a realizar con el material disponible y, con carácter general, se recomienda su uso en menores de 5 años y en aquellas situaciones que se consideren prioritarias como el estudio de contactos con individuos con sospecha o certeza de tuberculosis activa, niños con hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos de tuberculosis, niños refugiados, menores inmigrantes en acogimiento o niños adoptados de países con alta prevalencia de tuberculosis, niños viajeros procedentes de zonas endémicas o niños que van a recibir tratamientos con inmunosupresores (2).

La propia AEMPS reconoce que, aunque existen comercializados dos productos sanitarios basados en la producción de interferón gamma por las células T sensibilizadas frente a *M.tuberculosis*, "Interferon Gamma Release Assays" (IGRA, por sus siglas en inglés) que están indicados para el diagnóstico de infección por *M.tuberculosis*, hay algunas situaciones particulares, como pueden ser los niños menores de 5 años en los que el uso de tuberculina se considera crítico para el diagnóstico de tuberculosis activa o latente.

Por ello, en algunas comunidades autónomas, basándose en las recomendaciones de la AEMPS, y mientras existan problemas en el suministro de tuberculina, se está llevando a cabo el diagnóstico de la infección tuberculosa latente (ITL) en adultos mediante los tests IGRA, restringiendo el uso de la prueba de la tuberculina (PT) a niños menores de 5 años (3).

Es conocido que los pacientes que son tratados con fármacos que bloquean el factor de necrosis tumoral alfa (antiTNF) presentan un aumento de riesgo de desarrollar tuberculosis activa, fundamentalmente por reactivación de una ITL (4). Se considera en la actualidad que alrededor del 15-20% de pacientes con colitis ulcerosa y 30-40% de los pacientes con enfermedad de Crohn utilizan, utilizarán o han utilizado fármacos antiTNF. GETECCU, al igual que otras sociedades científicas, publicó unas recomendaciones de despistaje de ITL antes de iniciar tratamientos antiTNF (5). Básicamente incluyen la historia clínica, una radiología de tórax y una PT, con refuerzo ("booster") en inmunodeprimidos si el resultado de la primera PT fue negativo. El seguimiento de estas recomendaciones de despistaje de ITL antes de comenzar con un antiTNF ha supuesto una disminución del 80% de la incidencia de tuberculosis activa en pacientes reumáticos (6). A pesar de ello, alrededor del 1-2% de pacientes tratados con antiTNF siguen presentado TB ya sea por la no

adherencia a los protocolos de cribado, limitaciones de los test de cribado (baja sensibilidad en situaciones de inmunosupresión) o primoinfecciones (7-10).

En España, la frecuencia de ITL en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es elevada (15-30%) (11-12). La ITL puede ser detectada con la PT y/o con los test IGRA. Una PT positiva indica una respuesta inmune in vivo al PPD, mientras que un IGRA positivo detecta interferón gamma liberado por células T en respuesta a péptidos sintéticos derivados de proteínas expresadas por genes de *Mycobacterium tuberculosis*.

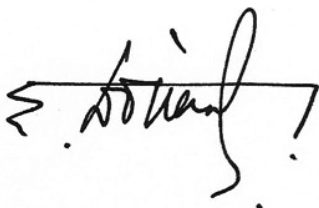
Ambos test tienen limitaciones. La PT sería menos específica que los IGRA, ya que puede resultar positiva en situaciones de infección por otras micobacterias no tuberculosas y en pacientes vacunados con BCG. Los test IGRA presentarían una menor sensibilidad que la PT para detectar infecciones tuberculosas más antiguas (13). Por otra parte, la inmunosupresión, frecuente en pacientes con EII, afecta a ambos tipos de tests (14-15). En general, la concordancia entre ambos test es baja en todos los estudios, probablemente porque miden distintos aspectos de la respuesta inmune en la infección tuberculosa (12,16). Recientemente, un estudio llevado a cabo en España con pacientes con EII demostró que, en pacientes inmunocompetentes, la PT detectaba muchos más casos de ITL que los test IGRA (26,8% vs. 7,8-12,6%); los test IGRA solo mejoraban el rendimiento diagnóstico de la PT en pacientes bajo tratamiento con corticoides, antiTNF o doble inmunosupresión (22-56% de incremento de diagnósticos). Por todo ello, se concluyó que la estrategia de despistaje de ITL en pacientes con EII debería de basarse en la PT, asociando los test IGRA en pacientes inmunodeprimidos (12).

Aunque no se puede hablar con rigor de sensibilidad de una prueba cuando no existe un estándar de oro para el diagnóstico de ITL, los estudios de los que disponemos muestran que tanto la PT como los IGRA deben de ser considerados complementarios en el diagnóstico de ITL. La exclusión de alguno de estas pruebas se asocia a un menor número de casos detectados en las pruebas de cribado.

**Por todo ello, GETECCU, en base a la evidencia científica reseñada, solicita que los pacientes con EII sean incluidos entre los grupos en los que se debe realizar una PT como despistaje de ITL, antes de iniciar un tratamiento antiTNF.**

Les agradecería una respuesta lo más pronto posible para poder comunicarlo a nuestros asociados.

Quedando a su disposición, le saluda atentamente,



Dr. Eugeni Domènech Morral  
Presidente del GETECCU

#### REFERENCIAS

- 1.- [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es): nota informativa de fecha 2 de julio de 2014. Referencia: MUH 16/2014.
- 2.- 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). Disponible en: <http://www.aeped.es/comite-medicamentos/documentos/informacion-y-consideraciones-ante-desabastecimiento-tuberculina-en-europa-seip>
- 3.- Gobierno del principado de Asturias. Consejería de sanidad. CIRCULAR: 04/2014 de 4 de julio de 2014. ASUNTO: Procedimientos para la realización de diagnóstico de Infección Tuberculosa Latente (ITL) ante el desabastecimiento de Tuberculina PPD Evans. ORIGEN: Dirección General de Salud Pública
- 4.- Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104
- 5.- López-San Román A, Obrador A, Fortún J, et al. Recomendaciones sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. Actualización 2006. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:81- 84
- 6.- Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Martín Mola E et al. Effectiveness of Recommendations to Prevent Reactivation of Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-1772.
- 7.- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo MA and BIOBADASER group. Risk of Tuberculosis in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists Due to Incomplete Prevention of Reactivation of Latent Infection. *Arthritis Rheum* 2007;57:756-761
- 8.- Jáuregui-Amezaga A, Turon F, Ordás I, et al. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. *J Crohn's Colitis* 2013; 7:208-212.
- 9.- Reenaers C, Belaiche J, Louis E. Should patients under long-term anti-TNF therapies be followed for tuberculosis contamination? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1271-1272
- 10.- Mañosa M, Domènech E, Cabré E. Current incidence of active tuberculosis in IBD patients treated with anti-TNF agents: Still room for improvement. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e499-500.
- 11.- Zabana Y, Domènech E, San Román AL et al. Tuberculous chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14:1387-1391
- 12.- Arias-Guillén M, Riestra S, de Francisco R, Palacios JJ, Belda J, Escalante P, Pérez-Martínez I, Molinos LM, García-Clemente M, Pando-Sandoval A, Rodrigo L, Prieto A, Martínez-Cambor P, Losada A, Casan P. T-cell profiling and the immunodiagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:329-38.
- 13.- Butera O, Chiacchio T, Carrara S, et al. New tools for detecting latent tuberculosis infection: evaluation of RD1-specific long-term response. *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:182. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA et al. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 309-313.
- 14.- Belard E, Semb S, Ruhwald M, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:2340-2349.
- 15.- Shahidi N, Fu YN, Qian H. Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2034-2042.