

## Conservación de la tuberculina PPD RT-23

A. Fernández-Villar, A. Gorís, M. Otero, N. Chouciño, R. Vázquez, M.J. Muñoz y L. Piñeiro

Unidad de Tuberculosis de Vigo. Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Cíes. Vigo. Pontevedra. España.

**OBJETIVO:** Aunque se recomienda que tras la apertura y utilización de los viales de tuberculina PPD RT-23 el producto restante no debe usarse pasadas 24-48 h, esto habitualmente no se cumple. El propósito de este estudio es evaluar si el mantenimiento de los frascos de tuberculina PPD RT-23 abiertos durante más tiempo de lo recomendado puede influir en los resultados de la prueba de la tuberculina o en la posibilidad de la contaminación microbiana del producto.

**MÉTODOS:** Estudio prospectivo transversal. Se realizaron de forma sincrónica 2 pruebas de la tuberculina en distintos antebrazos a contactos adultos de enfermos con tuberculosis activa, una con la tuberculina recién abierta (control) y otra con tuberculina de un frasco abierto una semana (en una primera fase) o un mes antes (en una segunda fase) (tuberculina estudio). Se cultivó la tuberculina sobrante de varios de los viales utilizados.

**RESULTADOS:** En los 127 pacientes del primer grupo (una semana), la media ( $\pm$  desviación estándar) del diámetro de la induración fue de  $6,2 \pm 6,7$  mm con la tuberculina estudio y de  $6,3 \pm 6,9$  mm con la control ( $p = 0,3$ ). En los 81 pacientes del segundo grupo (un mes) fue de  $5,5 \pm 7,3$  mm con la tuberculina estudio y de  $5,7 \pm 7,3$  mm con la control ( $p = 0,5$ ). No se observaron diferencias en la frecuencia de pruebas positivas. En ninguna de las tuberculinas cultivadas se obtuvo crecimiento bacteriano.

**CONCLUSIONES:** Parece que la tuberculina PPD RT-23 2UT no pierde potencia ni se contamina, aunque se mantengan abiertos los frascos durante una semana o un mes.

**Palabras clave:** Tuberculina. Prueba tuberculínica. Conservación. Conocimientos. Enfermería.

### Introducción

Casi 100 años después de su introducción, la prueba de la tuberculina (PT) continúa siendo la técnica más sensible para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente y una prueba muy importante en el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa<sup>1,2</sup>. Su realización o lecturas incorrectas o los errores en su almacenamiento pueden producir variaciones en los resultados<sup>1</sup>. La tuberculina más utilizada en España es la tuberculina PPD

### Conservation of Purified Protein Derivative RT-23 Tuberculin

**OBJECTIVE:** Recommendations that purified protein derivative (PPD) RT-23 tuberculin should not be kept and used more than 24 to 48 hours after opening are rarely complied with. The aim of this study was to determine whether using PPD RT-23 tuberculin from vials that had been open for a longer time could affect results of tuberculin tests and whether the solution could become contaminated.

**METHODS:** A prospective cross-sectional study was carried out. Two tuberculin tests were simultaneously administered, one in each forearm, to adult contacts of patients with active tuberculosis, one test using a recently opened vial of tuberculin (control) and the other using tuberculin that had been opened a week before (first phase) or a month before (second phase) (study tuberculin). Leftover tuberculin from several of the vials was cultured.

**RESULTS:** For the 127 patients in the first group (tuberculin opened 1 week), the mean (SD) diameter of the induration was 6.2 (6.9) mm for the study tuberculin and 6.3 (6.9) mm for the control ( $P=.3$ ). For the 83 patients in the second group (tuberculin opened 1 month), the mean diameter of the induration was 5.5 (7.3) mm for the study tuberculin and 5.7 (7.3) mm for the control ( $P=.5$ ). There were no differences between the number of positive tests found. None of the cultured tuberculin produced bacterial growth.

**CONCLUSIONS:** PPD RT-23 tuberculin does not appear to lose potency or sterility when vials have been opened for a week or a month.

**Key words:** Tuberculin. Tuberculin test. Conservation. Knowledge. Nursing.

RT-23 2UT con Tween 80<sup>3</sup>, que es la recomendada por la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER)<sup>4</sup> y la Organización Mundial de la Salud<sup>5</sup>. Además de su conservación en condiciones óptimas de temperatura y de oscuridad, estas organizaciones<sup>4</sup>, los fabricantes<sup>5</sup> y distribuidores en España<sup>6</sup> recomiendan que no se mantengan frascos semivacíos durante más de 24-48 h, dada la posibilidad de pérdida de actividad o de contaminación microbiana. Sin embargo, estas recomendaciones no son conocidas por la mayoría de los profesionales de enfermería<sup>2,7</sup>. Por otra parte, no hemos encontrado estudios que analicen específicamente este aspecto para la tuberculina PPD Evans (RT-23), distribuida por Celltech Pharma S.A., que es la utilizada en nuestro medio.

Datos parciales de este estudio se han presentado en el XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (Zaragoza, junio de 2003).

Correspondencia: Dr. A. Fernández-Villar.  
 Joaquín Costa, 60, 6.º C. 36004 Pontevedra. España.  
 Correo electrónico: jfv01po@saludalia.com

Recibido: 28-10-2003; aceptado para su publicación: 14-1-2004.

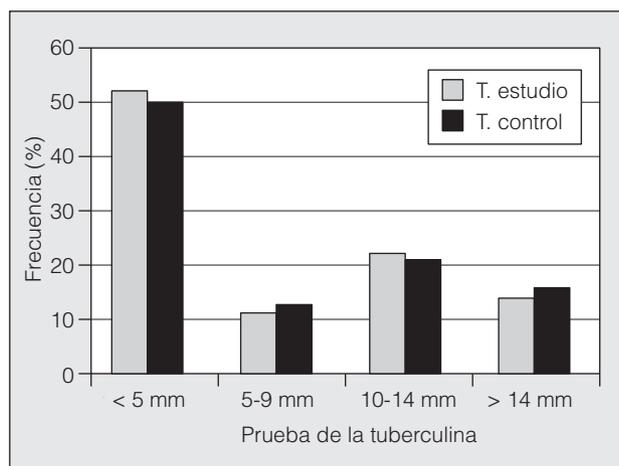


Fig. 1. Resultados de la prueba de la tuberculina con las tuberculinas (T estudio (una semana) y control.

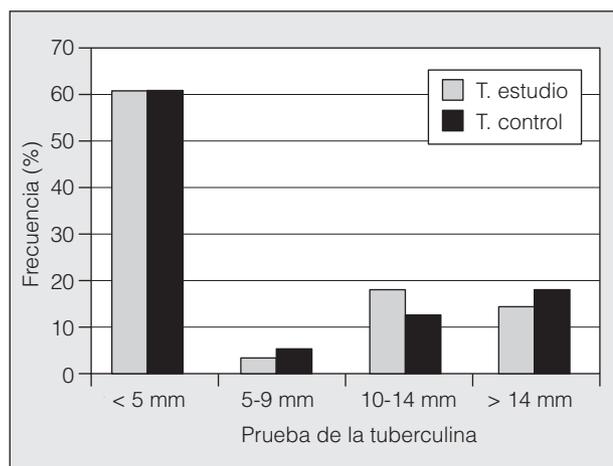


Fig. 2. Resultados de la prueba de la tuberculina con las tuberculinas (T estudio (un mes) y control.

Con el objetivo de evaluar si el mantenimiento de los viales abiertos de tuberculina PPD RT-23 durante más tiempo de lo recomendado puede influir en el resultado de la prueba o aumentar la posibilidad de contaminación microbiana, llevamos a cabo el presente estudio.

## Métodos

Se trata de un estudio prospectivo transversal. Se realizaron a todos los sujetos incluidos 2 PT sincrónicas con el PPD Evans RT-23 2UT en distintos antebrazos. Se administraron una tuberculina de un vial recién abierto (tuberculina control) y otra de un vial del que se habían extraído varias dosis y que llevaba abierto una semana (en una primera fase) o un mes (en una segunda fase) (tuberculina estudio). Además se valoró la posibilidad de contaminación realizando cultivos microbiológicos del producto sobrante de varios frascos que llevaran abiertos más de un mes.

Todos los frascos de tuberculina se guardaron en las condiciones de temperatura y de exposición a la luz recomendadas<sup>4,6</sup>, y se retiraron para su utilización inmediatamente antes de la realización de la prueba. Los viales del estudio se escogían del mismo lote.

Los pacientes incluidos fueron adultos remitidos a nuestra consulta para estudio de contactos de casos de tuberculosis. Se excluyó a los sujetos con antecedentes de vacunación antituberculosa, los mayores de 65 años o aquellos con algún tipo de inmunodepresión conocida (virus de la inmunodeficiencia humana, tratamientos con esteroides o inmunodepresores, etc.).

La PT la efectuaron enfermeras expertas en su realización siguiendo las recomendaciones de la UICTER<sup>4</sup>. Con una diferencia de unos segundos, se inyectaban 0,1 ml de PPD RT-23 2UT con cada una de las tuberculinas. El lado de inyección de cada una se elegía de forma aleatoria. A las 72 h se realizó la lectura de la PT, de la que se encargó otra enfermera con amplia experiencia en esta prueba que desconocía el antebrazo en el que se había inyectado cada tuberculina. Se analizó además la presencia de vesiculación, necrosis, ulceración o la posibilidad de sobreinfección en el punto de punción. De acuerdo con la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica<sup>8</sup>, se consideraron positivas todas las PT con un tamaño igual o superior a 5 mm.

Se solicitó el consentimiento verbal de cada paciente para su inclusión en el estudio.

## Análisis estadístico

La comparación de las variables discretas se llevó a cabo mediante la prueba de la  $\chi^2$  con la corrección para la continuidad de Yates o el test exacto de Fisher cuando algunos de los valores esperados era menor de 5. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para valorar la normalidad de la muestra, aplicando la prueba de la t de Student apareada si éstas eran normales y la T de Wilcoxon si no lo eran. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor o igual a 0,05. Se calcularon las medias  $\pm$  desviación estándar.

Los cálculos se llevaron a cabo con el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versión 9.0 (Chicago, Ill, EE.UU.).

## Resultados

Se incluyó en el estudio a 208 pacientes (127 en el grupo de una semana y 81 en el grupo de un mes). De los 127 pacientes del primer grupo, el 69% eran varones y la edad media fue de  $36 \pm 11,3$  años (rango: 15-65 años). La medida de la PT fue de  $6,2 \pm 6,8$  mm (rango: 0 a 24 mm) con la tuberculina estudio (una semana) y de  $6,4 \pm 6,9$  mm (rango: 0 a 27 mm) con la tuberculina control ( $p = 0,3$ ). La frecuencia de pruebas positivas ( $\geq 5$  mm) fue del 47,9% con la tuberculina estudio y del 50,4% con la tuberculina control ( $p = 0,7$ ). La única PT que presentó vesiculación se había efectuado con la tuberculina control ( $p = 0,9$ ). En la figura 1 se representan gráficamente los resultados para 4 niveles de diámetro de induración. Tres pacientes se consideraron negativos con la tuberculina estudio y no con la tuberculina control, pero las diferencias fueron de 1 mm (2 casos) y de 2 mm (un caso).

De los 81 pacientes del segundo grupo, el 79% eran varones y la edad media fue de  $37,8 \pm 13,3$  años (rango: 16-62). La medida de la PT fue de  $5,5 \pm 7$  mm (rango: 0-26 mm) con la tuberculina estudio (un mes) y de  $5,7 \pm 7,3$  mm (rango: 0-26 mm) con la tuberculina control ( $p = 0,5$ ). La frecuencia de pruebas positivas fue del 37,8% con ambas tuberculinas. En la figura 2 se repre-

sentan gráficamente los resultados para 4 niveles de diámetro de induración. Un paciente presentó una PT positiva con la tuberculina estudio y no con la tuberculina control, y en otro sucedió lo contrario. Cinco pacientes (6,2%) con la tuberculina estudio y otros 5 (6,2%) con la control presentaron vesiculación, que coincidió en 4 de ellos.

Se cultivó la tuberculina sobrante de 12 frascos elegidos al azar de los que se habían extraído varias dosis en distintos días y que se conservaron a una temperatura de 4 °C durante un mínimo de un mes (68,6 ± 34,5 días; rango: 34-155 días). No se obtuvo crecimiento bacteriano en ninguno.

## Discusión

Los viales de la tuberculina PPD Evans RT-23 2 UT (Celltech Pharma S. A., Madrid, España) contienen 1,5 ml de producto, suficiente para unas 10-12 dosis. El precio de cada vial es de 14,07 €.

La UICITER<sup>4</sup> recomienda que tras la apertura de un frasco de tuberculina PPD RT-23 éste no debe utilizarse durante más de 2 días. En una monografía del producto editada por el Statens Serum Institute de Copenhague<sup>5</sup>, que es el que la obtiene, se indica que pasadas 24 h de su apertura los viales deben desecharse por el riesgo de contaminación microbiana. Según consta en el propio prospecto<sup>6</sup>, no se deben conservar frascos semivaciados, por la pérdida de actividad debida al fenómeno de adsorción. Sin embargo, todas estas recomendaciones no son conocidas por la mayoría del personal de enfermería, que en nuestro medio es quien realiza habitualmente esta técnica<sup>2</sup>. En un estudio reciente de Córcoles et al<sup>2</sup> realizado en 100 centros de atención primaria españoles, se demostró que en un 72,7% de ellos había algún vial de tuberculina abierto sin indicar la fecha de apertura. En una encuesta que realizamos a 203 enfermeras de nuestra área sanitaria, el 76% desconocía las recomendaciones antes mencionadas<sup>7</sup>.

El cumplimiento de estas normas, sobre todo en la mayoría de los centros donde esta prueba no se realiza habitualmente, obligaría a desechar la mayor parte del producto. Esto puede llevar, junto al gran desconocimiento de estas recomendaciones, a que muchos profesionales utilicen viales abiertos aunque se haya superado el plazo aconsejable. La empresa distribuidora del producto en España no nos pudo aportar referencias bibliográficas al respecto. Aunque sí hay referencias en la bibliografía médica con respecto al mantenimiento en el tiempo de los resultados de la prueba de la tuberculina PPD RT-23<sup>9</sup>, en una búsqueda en la base de datos MEDLINE no hemos encontrado publicaciones específicas sobre la pérdida de actividad de 2 tuberculinas del mismo tipo y producidas al mismo tiempo, aunque con fecha de apertura de los viales en distintos momentos. Además, nuestra experiencia era la contraria, y a pesar de que en nuestro centro seguíamos las recomendaciones señaladas, no observábamos diferencias ni casos de infecciones cutáneas cuando a los pacientes se les había realizado la PT en otros centros donde no se habían cumplido estas normas.

Los resultados del presente estudio, aunque con las limitaciones propias de una muestra pequeña, parecen confirmar que la tuberculina PPD RT-23 no pierde potencia aunque se mantengan abiertos los viales durante una semana, e incluso hasta un mes. Tampoco hemos evidenciado casos de contaminación microbiana del producto ni infecciones locales. Nuestros resultados son acordes con las recomendaciones de otros fabricantes de tuberculinas como la Turbesol (PPD-S, Aventis-Pasteur Inc. Swifwater, USA). En la monografía de esta tuberculina, utilizada en EE.UU., se indica que los viales no deben estar abiertos más de 30 días porque la oxidación y la degradación pueden reducir su potencia<sup>10</sup>.

Aunque hemos encontrado un mayor porcentaje de PT positivas con la tuberculina control cuando se usaba la tuberculina estudio de una semana, estas diferencias no las observamos con la tuberculina estudio de un mes. Además, fueron mínimas y no significativas. No obstante, podrían explicarse por la variabilidad propia de la realización de la PT en 2 sitios distintos o de la existente para un mismo lector<sup>11</sup>.

La realización de un estudio con un mayor número de pacientes podría confirmar estos resultados, lo que permitiría al fabricante y distribuidor cambiar las instrucciones sobre su conservación. Esto comportaría una disminución de los costes, sobre todo en los centros donde la prueba no se realiza frecuentemente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Menzies D. Tuberculin surveys – why? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:263-4.
2. Córcoles MP, Moreno T, Comet P, Orts MI, Gómez I, Martínez MA, et al, y grupo de trabajo ECPT. Conocimientos de los profesionales de enfermería de atención primaria con relación a la prueba de intradermorreacción de Mantoux. *Enfermería Clínica* 2002; 12:135-42.
3. Cabriada V, Villate JI, Cara C. Tuberculina 5 UT PPD RT-23. ¿Se usa correctamente? *Med Clin (Barc)* 2000;114:119.
4. Arnadóttir T, Rieder HL, Trebuçq A, Waaler HT. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. *Tubercle Lung Dis* 1996;77(Suppl):1-20.
5. Statens Serum Institute. Tuberculin for Mantoux testing. Tuberculin PPD RT 23 SSI [consultado 4/2/2002]. Disponible en: <http://www.serum.dk/sw378.asp>
6. Tuberculina PPD Evans. V-I Vademecum Internacional. Madrid: Medicom, 1998; p. 454.
7. Fernández-Villar A, Muñoz MJ, Leiro V, Núñez M, Vázquez R, Mosteiro M, et al. Conocimientos de los profesionales de enfermería sobre la prueba de la tuberculina. *Arch Bronconeumol* 2003; 39(Supl 2):130.
8. Grupo TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002; 38:441-51.
9. Haslov K, Ponce-de-Leon Rosales S, Rangel-Frausto S, Olesen Larsen S. Tuberculin PPD RT23: still going strong. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:793-5.
10. Tuberculin Turbesol. Aventis Pasteur [consultado 20/8/2003]. Disponible en: <http://aventispasteur.com/usa/pdf/files/2000125%20Turbesol%20vs.pdf>
11. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin test. Boosting, conversion and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 15-21.