

# Producción de Tuberculinas PPD en República Dominicana

Vicente García (1), Carlos Granados (2), Ivelisse Marchena (3),  
Eddy Pérez-Then (4).

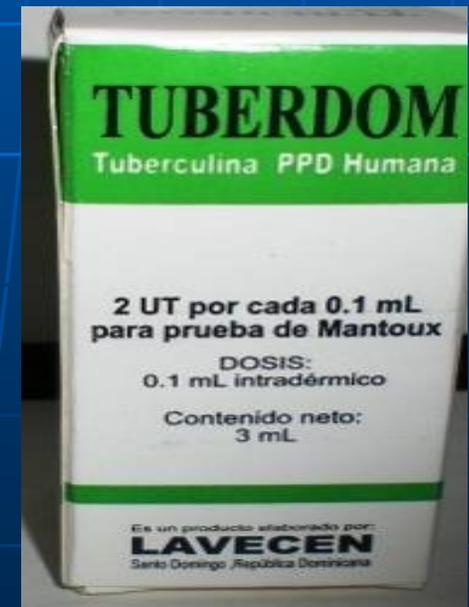
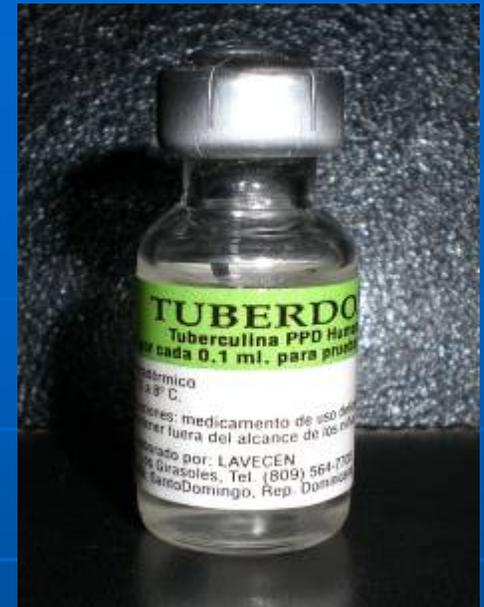
1. Encargado Sección Microbiología. Consultor en Producción de PPD. Laboratorio Veterinario Central.
2. Encargado Unidad Producción de Tuberculinas PPD. Laboratorio Veterinario Central.
3. Encargada Sección Bacteriología. Instituto Dermatológico y Cirugía de Piel DHBD.
4. Director Centro Nacional de Investigaciones en Salud Materno Infantil. Hospital Robert Reid Cabral. Coordinador de Investigación de la Clínica Infantil Dr. Robert Reid Cabral.

# Historia de la Producción de PPD en República Dominicana

- 1978. Se inicia la producción de PPD bovino en el LAVECEN con el adiestramiento de la Dra Nilda Garrido en Argentina (CEPANZO) por la Dra Isabel Kantor.
- 1981. Entrenamiento en CEPANZO del Dr García quien después dirige la Unidad de Producción de Tuberculinas del LAVECEN. Los primeros lotes de PPD bovino son de 80000 dosis anuales.
- 1987. Se comienza la dilución del PPD humano de la cepa RT23 con un promedio de 50000 dosis anuales hasta 1999.
- 1995. El Dr Carlos Granados pasa a dirigir la Unidad de Producción de Tuberculinas del LAVECEN. La producción alcanza máximos de hasta 800.000 dosis al año.

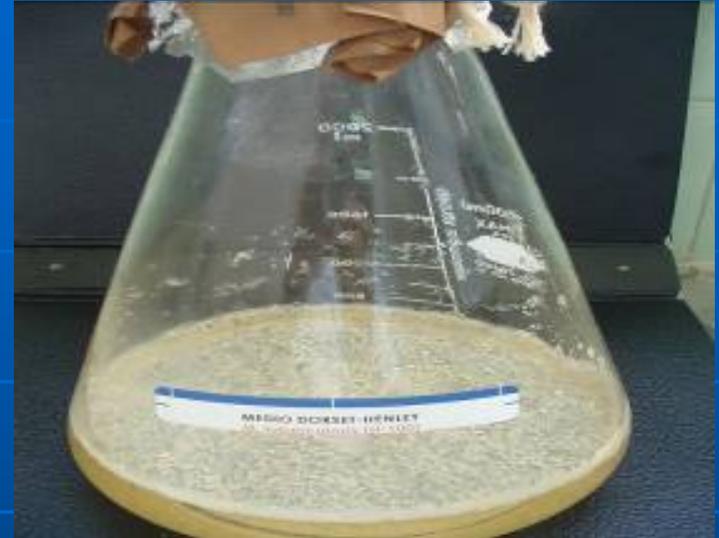
- 1997. Se inicia la producción de tuberculina PPD de *Mycobacterium avium* para ser usada en la prueba doble comparativa en el ganado bovino y otras especies animales.
- 1999. El CEPANZO y el Statenserum Institut de Dinamarca suspenden el suministro de concentrado RT23 (50.000 UT/mL).
- 2000. El Dr. Eddy Pérez-Then se integra a la elaboración de una nueva tuberculina (HT1) para uso en humanos; obtenida de una cepa de campo, aislada de un paciente con tuberculosis, de República Dominicana.
- 2001. Los Drs. Pérez-Then y García asesoran una tesis de grado de estudiantes de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, sobre la actividad de la tuberculina HT1 comparada a un estándar internacional.
- 2002. Se prepara un lote de sensitina de *Mycobacterium fortuitum* para ser usada en una finca de ganado bovino donde aparrecen reacciones paraespecíficas.

- 2002. Los Drs. Pérez-Then y García presentan un poster en el **IV Congreso Mundial de Tuberculosis en Washington, USA** sobre la elaboración de este biológico.
- 2003. Se envasa el primer lote de 2000 dosis del PPD HT1 para fines de registro sanitario en la **SESPAS**.
- 2004. Se obtiene el registro sanitario (2004-11209) e industrial (140913) de **TUBERDOM**®, marca de fábrica de la tuberculina PPD HT1.
- 2004. Se prepara una nueva tuberculina humana : HT2.



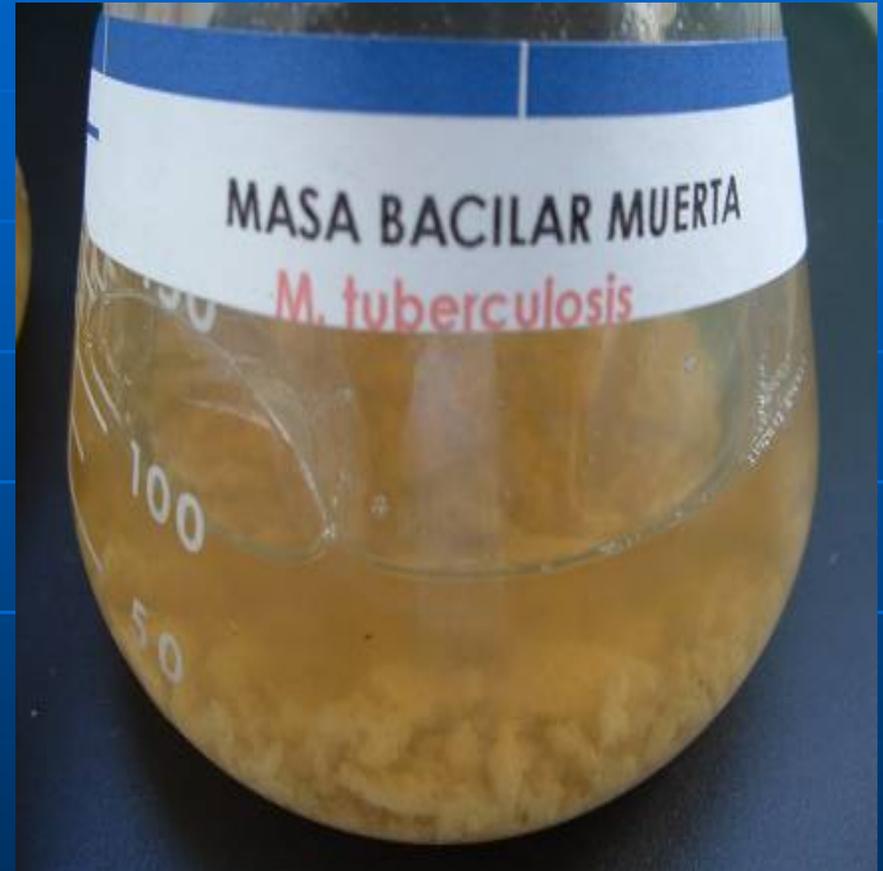
# Definiciones

- La tuberculina está constituida por una mezcla de proteínas, polisacáridos y otras moléculas que se obtienen tras cultivar micobacterias en un medio de cultivo líquido, sintético (Dorset Henley).



# Muerte Bacilar

- Tras la muerte bacilar por calor, se separa la masa de bacilos, y las proteínas presentes son precipitadas al fondo del erlenmeyer con ácido tricloracético al 40 %



# Precipitación Proteica y PPD

- Estas proteínas precipitadas constituyen la tuberculina.
- El proceso se completa con sucesivos lavados y centrifugaciones de estas proteínas con ácido tricloroacético diluído al 1% y cloruro sódico al 5%, con la finalidad de purificar el producto.
- A este tipo de Derivado Proteico Purificado se denomina PPD

# Sensibilización de Cobayos



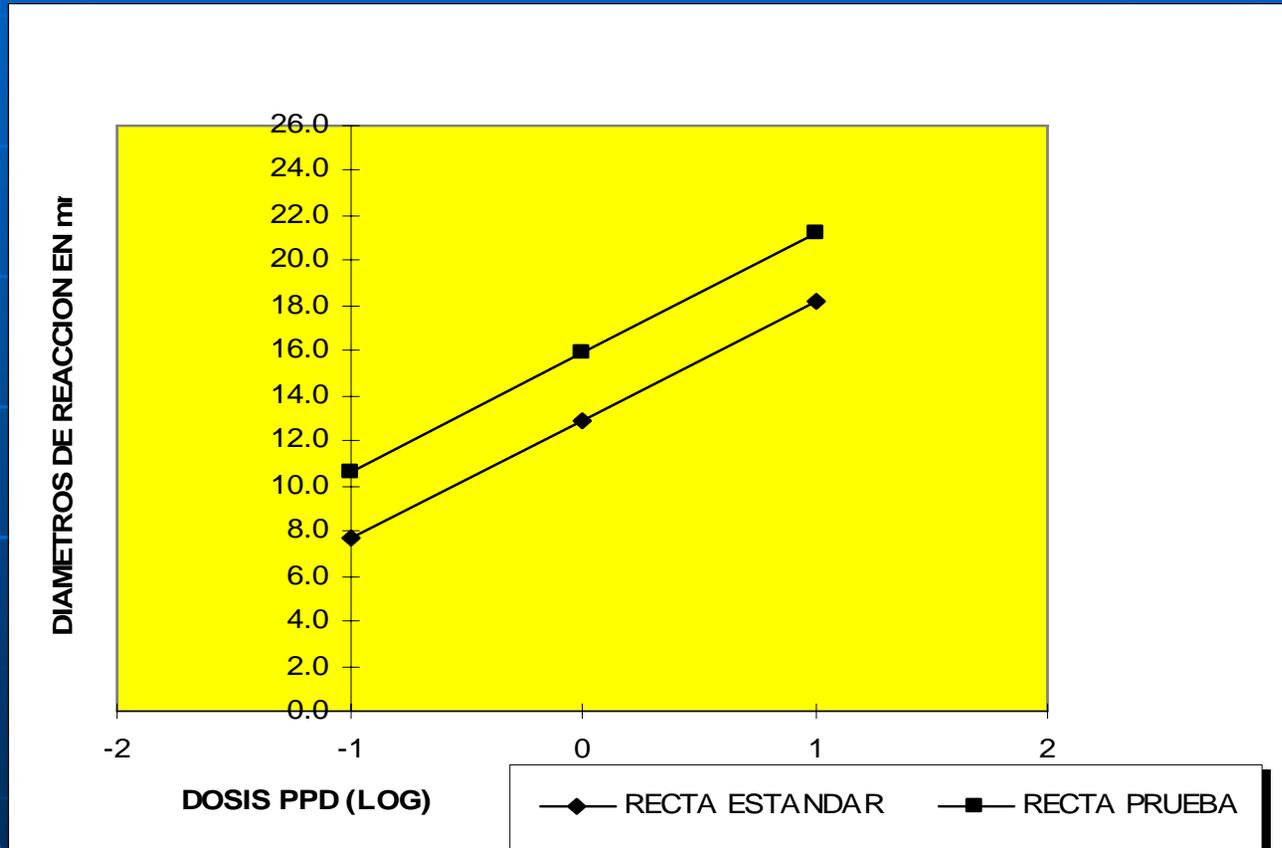
- Se determina la concentración de proteínas por el método de Biuret y se compara la actividad alergénica en cobayos previamente sensibilizados con el Adyuvante de Freund Completo.

# Potencia Biológica

- En el caso del PPD humano, el estándar usado para comparación es la tuberculina del laboratorio Aventis, de uso en República Dominicana y cuya potencia y calidad son excelentes.
- Finalmente, se determina la **potencia biológica** de la tuberculina PPD, comparando su actividad frente a un estándar.



# Determinación Actividad Relativa del PPD



Estándar = TUBERSOL ®

Prueba = TUBERDOM ®

# Comparación Induraciones

TUBERSOL ® (AVENTIS)		TUBERDOM ® (LAVECEN)
JULIO 2004	APLICACIÓN	OCTUBRE 2004
38	NÚMERO PACIENTES	36
35	PACIENTES CON REACCIÓN NEGATIVA	29
3	PACIENTES CON REACCIÓN POSITIVA	7
# 1 = 10 mm # 2 = 9 mm # 3 = 24 mm  Promedio = 14.3 mm		# 1 = 17 mm # 2 = 15 mm # 3 = 10 mm # 4 = 23 mm # 5 = 16 mm # 6 = 24 mm # 7 = 18 mm  Promedio = 17.5 mm

Tamaño de la reacción tuberculínica en mm de induración. Presentaciones en las cuales la reacción es significativa :

- **0 - 4 mm** : En personas con **VIH** y alto riesgo previsible de infección tuberculosis; por ejemplo, '**contactos**' con tuberculosis o radiografía anormal. Este tamaño de reacción es normalmente considerada no significativa, pero en presencia de inmunosupresión puede ser importante.
- **5 - 9 mm** : En infección por **VIH**. Contacto con **casos activos contagiosos**. Radiografía de rayos X anormal con enfermedad **fibronodular**.
- **> 10 mm** : Todos los demás