



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”**

**CONCORDANCIA ENTRE PRUEBAS DE TUBERCULINA Y  
QUANTIFERON-TB GOLD TEST PARA DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON PSORIASIS  
TRATADOS CON TERAPIA ANTI-TNF $\alpha$ .**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
DERMATOLOGÍA**

**PRESENTA  
DRA. VERÓNICA OLVERA CORTÉS**

**ASESOR  
DRA. NANCY PULIDO DÍAZ**



**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna**  
**Jefe de la División de Educación en Salud**

---

**Dra. Nancy Pulido Díaz**  
**Jefe de Servicio de Dermatología**

---

**Dra. Verónica Olvera Cortés**  
**Residente de tercer año de Dermatología**

**Número de Registro Definitivo: R-2017-3501-66**

## INDICE

	Página
Resumen.....	4
Abstract.....	5
Antecedentes científicos.....	6
Material y métodos.....	11
Resultados.....	12
Discusión.....	16
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	20

## RESUMEN

Título: Concordancia entre pruebas de tuberculina y Quantiferon-Tb Gold test para diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes con psoriasis tratados con terapia anti-TNF $\alpha$ .

Objetivo: Determinar el grado de concordancia entre las pruebas de tuberculina (PPD) y QuantiFERON-TB Gold Test in Tube (QFG-IT) para el diagnóstico de tuberculosis (TB) latente en pacientes mexicanos con psoriasis en placas tratados con fármacos anti-TNF $\alpha$ .

Material y método: Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con psoriasis en placas tratados con fármacos anti-TNF $\alpha$  en la Clínica de Psoriasis del Departamento de Dermatología de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, en la Ciudad de México, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016, en quienes se realizaron las pruebas PPD y QFG-IT para el diagnóstico de TB latente. Se recabaron datos demográficos y clínicos y se evaluó el desempeño de ambas pruebas para el diagnóstico de TB latente mediante sensibilidad (SE), especificidad (ES) y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN). Análisis estadístico: La concordancia entre las pruebas se evaluó mediante el índice Kappa. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: Se incluyeron 19 pacientes. La prueba QFG-IT tuvo SE 25%, ES 81.8%, VPP 50% y VPN 60% para el diagnóstico de TB latente. La prueba PPD tuvo SE 50%, ES 60%, VPP 25% y VPN 81.8%. La concordancia entre las pruebas fue pobre, con índice Kappa de 0.073 (IC95% -0.416 - 0.562).

Conclusiones: La prueba QFG-IT es mejor que la prueba PPD para la detección de TB latente en poblaciones con alta exposición a *Mycobacterium tuberculosis* y con alta prevalencia de vacunación BCG.

Palabras clave: Psoriasis en placas, fármacos anti-TNF $\alpha$ , tuberculosis, prueba de tuberculina, prueba QuantiFERON-TB Gold Test in Tube, concordancia.

## ABSTRACT

Title: Concordance between tuberculin test and QuantiFERON-TB Gold Test for the diagnosis of latent tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-TNF $\alpha$  therapy.

Objective: To determine the degree of concordance between tuberculin test (PPD) and QuantiFERON-TB Gold Test in Tube (QFG-IT) for the diagnosis of latent tuberculosis (TB) in Mexican patients with plaque psoriasis treated with anti-TNF $\alpha$  therapy.

Patients and methods: A retrospective study was conducted in patients with plaque psoriasis treated with anti-TNF $\alpha$  therapy in the Psoriasis Clinic at the Dermatology Department of UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", of Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, in Mexico City, between January 1st 2012 and December 31st 2016, in whom PPD and QFG-IT tests were performed for the diagnosis of latent TB. Demographic and clinical data were collected and the performance of both tests for the diagnosis of latent TB was assessed by sensitivity (SE), specificity (SP) and positive (PPV) and negative (NPV) predictive values. The concordance between tests was assessed using the Kappa index. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: We included 19 patients. The PPD and QFG-IT tests were positive in 42.1% and 21.1%, respectively. The QFG-IT test had SE 25%, SP 81.8%, PPV 50% and NPV 60% for the diagnosis of latent TB. The PPD test had SE 50%, SP 60%, PPV 25% and NPV 81.8%. The concordance between the tests was poor, with Kappa index of 0.073 (95%CI -0.416 - 0.562).

Conclusions: The QFG-IT test is better than the PPD test for latent TB detection in populations with high exposure to *Mycobacterium tuberculosis* and high prevalence of BCG vaccination.

Keywords: Plaque psoriasis, anti-TNF drugs, tuberculosis, tuberculin test, QuantiFERON-TB Gold Test in Tube, concordance.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria autoinmune de curso crónico y recurrente que compromete la piel en forma de placas eritemato-escamosas. Tiene una prevalencia de 2% en la población mundial y desde el punto de vista fisiopatológico se caracteriza por la activación de las células presentadoras de antígenos de la piel, que posteriormente producen activación de las células T y liberación de citocinas pro inflamatorias. La citocina predominante en esta cascada inflamatoria es el factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ).<sup>1</sup>

El  $TNF\alpha$  es una citocina pro inflamatoria producida principalmente por monocitos y macrófagos en respuesta a diferentes estímulos como lipopolisacáridos, virus, hongos y bacterias Gram positivas y negativas. Es un importante mediador inflamatorio que participa en múltiples procesos inmunes y tiene un papel preponderante en las respuestas inflamatoria e inmune del huésped. En los pacientes con psoriasis existe una mayor expresión del  $TNF\alpha$  en la piel.<sup>1</sup>

El tratamiento de los pacientes con psoriasis depende de la gravedad de la presentación clínica. En los casos leves pueden utilizarse preparaciones tópicas, pero los casos moderados o graves requieren manejo sistémico.<sup>2</sup> Sin embargo, los efectos secundarios de los fármacos sistémicos pueden limitar su uso a largo plazo. En los casos más graves y recalcitrantes, con presencia de efectos adversos secundarios a la terapia sistémica convencional, pueden utilizarse fármacos biológicos con actividad anti- $TNF\alpha$ .<sup>1</sup> Estos fármacos han sido diseñados para tener como objetivo un paso específico en la cascada inflamatoria de la psoriasis, bloqueando específicamente al  $TNF\alpha$ . Dentro de este tipo de medicamentos se encuentran etanercept, infliximab y adalimumab.<sup>2</sup>

Al utilizar estos fármacos se debe recordar que los blancos de la cascada inflamatoria son también componentes clave de la respuesta inmune normal y que están involucrados en múltiples respuestas fisiológicas. Por lo tanto, el bloquear ciertas células o citocinas puede resultar en efectos adversos.<sup>3</sup> Por ello, la utilización de medicamentos anti- $TNF\alpha$  requiere de una evaluación previa y vigilancia del enfermo. Específicamente debe considerarse el riesgo de desarrollar tuberculosis (TB), ya que existe una clara asociación entre el uso de fármacos anti- $TNF\alpha$  y la reactivación de la infección tuberculosa.<sup>4</sup>

El principal reservorio de *Mycobacterium tuberculosis* es el hombre enfermo. Los linfocitos Th1 liberan citocinas activadoras de macrófagos en el lugar de la infección, entre las que destacan interferón gamma ( $IFN\gamma$ ) y  $TNF\alpha$ . El  $TNF\alpha$  es una de las principales citocinas de la respuesta

inmune contra *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>5</sup> Se ha estimado que hasta en 50% de los sujetos expuestos a *Mycobacterium tuberculosis*, el bacilo resiste la respuesta inmune innata y se multiplica activamente dentro de los macrófagos, con posterior diseminación de la infección a células cercanas. La respuesta inmune mediada por células produce una reacción granulomatosa que no erradica de manera efectiva a *Mycobacterium tuberculosis*, pero sí inhibe su multiplicación, llevando así a una TB latente en el 90% de los casos, donde los bacilos no se erradican por completo y el riesgo de reactivación permanece, incluso décadas después de la infección inicial.<sup>5,6</sup>

Aunque los portadores de TB latente no tienen síntomas y no pueden esparcir la infección a otros, se ha estimado que alrededor del 10% de ellos está en riesgo potencial de desarrollar infección activa, que es sintomática y contagiosa. Esto puede ocurrir durante un cambio en la inmunidad causado por terapias inmunosupresoras, incluidos los fármacos anti-TNF $\alpha$ .<sup>6</sup> El riesgo de desarrollar TB activa en los pacientes tratados con medicamentos anti-TNF $\alpha$  es ocho veces mayor en comparación con aquellos no expuestos a fármacos biológicos. Comúnmente desarrollan la enfermedad durante el primer año de la terapia biológica.<sup>6,7</sup>

Los pacientes con TB tratados con medicamentos anti-TNF $\alpha$  pueden tener morbilidad significativa asociada. Hasta el 50% de los enfermos tienen infección extrapulmonar y la TB diseminada se presenta hasta en el 24% de los casos. Este patrón de enfermedad activa es generalmente una infección extrapulmonar atípica. La mortalidad en pacientes con TB durante el tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  varía entre el 6% y el 17%.<sup>8</sup>

La población mexicana se caracteriza por una elevada exposición a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. De acuerdo a la Misión de Evaluación Externa del Programa de Control de Tuberculosis, de los 218,000 casos incidentes de TB reportados por los países de las Américas en 2011, México aportó 19,857 de ellos, que corresponde al 9.1% de todos los casos de la región, lo que lo ubica en el tercer lugar de los países que más casos reportan.<sup>9</sup> Por otro lado, el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE), reportó 3,815 casos nuevos de TB extrapulmonar en 2015, con una morbilidad de 3.4 por 100,000 habitantes.<sup>10</sup>

Por ello, en este tipo de poblaciones, la detección de infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* antes del inicio del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  es considerada un procedimiento estándar.<sup>11</sup> La Fundación Nacional de la Psoriasis recomienda, previo al inicio

de tratamiento biológico, realizar una prueba cutánea con tuberculina (PPD), considerar una radiografía de tórax y obtener los antecedentes de exposición.<sup>12</sup>

La prueba PPD busca encontrar una reacción de hipersensibilidad de tipo IV ante la exposición previa a *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>1</sup> Si la prueba es positiva (induración  $\geq 5$  mm de diámetro a las 72 horas), se considera que el individuo está infectado. Si la induración es  $< 5$  mm de diámetro, se debe realizar una nueva prueba dos semanas después y se considera que el paciente está infectado si la induración de la segunda prueba es  $\geq 5$  mm de diámetro.<sup>4</sup>

Las ventajas de la prueba PPD incluyen su largo tiempo de uso y familiaridad, los amplios escenarios en donde puede llevarse a cabo y la falta de otra prueba de laboratorio confiable.<sup>13</sup> Su principal inconveniente radica en que la mayoría de las proteínas presentes en la tuberculina no son específicas, sino que las comparte con otras especies de micobacterias. Esto provoca una disminución en la especificidad de la prueba, ya que individuos sensibilizados por exposición previa a micobacterias no tuberculosas o que han recibido la vacuna antituberculosa con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), también responden inmunológicamente, creando resultados positivos falsos para TB latente.<sup>4,13</sup> El estado inmune del paciente tiene un gran impacto en la sensibilidad de la prueba, siendo baja en pacientes con alteraciones en la inmunidad celular, en los cuales la prueba PPD es más necesaria. Esta menor sensibilidad es de especial interés en los pacientes con psoriasis candidatos a iniciar terapias biológicas, ya que previamente han recibido fármacos inmunosupresores clásicos y pueden tener alterada su respuesta inmune. Además, con frecuencia hay una sobrestimación de la hipersensibilidad a la tuberculina en pacientes con psoriasis comparados con los pacientes no dermatológicos, probablemente debido al fenómeno de Köebner.<sup>4,6</sup>

La prueba PPD es la tradicional para el diagnóstico de TB latente, pero los estudios que evalúan la idoneidad de esta prueba como un método diagnóstico de TB latente en pacientes con psoriasis reportan conclusiones divergentes. La mayoría reporta que la sensibilidad de la prueba puede estar reducida dado que los pacientes con psoriasis tienen una menor reactividad a la tuberculina in vivo e in vitro. Sin embargo, otros autores aportan datos opuestos que muestran mayor reactividad cutánea, la cual afecta la especificidad de la prueba.<sup>14</sup>

Los resultados falsos positivos para TB latente que podrían obtenerse con la prueba PPD en pacientes con psoriasis en placas, condicionan el retraso innecesario en el inicio de la terapia anti-TNF $\alpha$ , al mismo tiempo que implican la administración de fármacos antituberculosos que

tampoco son necesarios. Por ello, resulta conveniente contar con una prueba más sensible y específica que permita un diagnóstico más confiable de TB latente en nuestra población.

El reconocimiento del papel crítico del IFN $\gamma$  en la regulación de la respuesta inmune mediada por células contra *Mycobacterium tuberculosis*, llevó al desarrollo de los IGRAS (interferon gamma release assays). Estas pruebas detectan la sensibilización a *Mycobacterium tuberculosis* midiendo la liberación de IFN $\gamma$  en respuesta a los antígenos presentes en la micobacteria. En 2001, el QuantiFERON-TB fue el primer IGRAS aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como adyuvante para el diagnóstico de infección por *Mycobacterium tuberculosis*. En 2005, el QuantiFERON-TB fue retirado del mercado y otras pruebas fueron aprobadas. QuantiFERON-TB Gold fue el segundo IGRAS aprobado por la FDA. Desde entonces, dos nuevos IGRAS han sido aprobados: QuantiFERON-TB Gold Test in Tube (QFG-IT) y T spot.<sup>15</sup>

La prueba QFG-IT se basa en la respuesta inmune celular a los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, ya que las células mononucleares sanguíneas liberan IFN $\gamma$  en respuesta a la estimulación con dichos antígenos.<sup>13</sup> Estos antígenos están compuestos por péptidos que representan proteínas específicas de *Mycobacterium tuberculosis*, como early secretory antigenic target 6 (ESAT6) y culture filtrate protein 10 (CFP10). Estas proteínas están presentes en todas las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* y estimulan la liberación medible de IFN $\gamma$  en la mayoría de las personas infectadas. Por otro lado, están ausentes en las cepas presentes en la vacuna BCG y en muchas micobacterias no tuberculosas, lo que mejora la especificidad de esta prueba comparada con la prueba PPD.<sup>15</sup>

Sin embargo, tanto ESAT6 como CFP10 están presentes en *M. kansasii*, *szulgai* y *marinum*. La sensibilización a estos agentes puede contribuir a la liberación de IFN $\gamma$  en respuesta a estos antígenos y causar un IGRAS falso positivo. A pesar de lo anterior, ESAT6 y CFP10 son poco reconocidos por linfocitos T y estimulan una menor liberación de IFN $\gamma$  en comparación con la prueba PPD.<sup>15</sup>

Las desventajas de la prueba QFG-IT son su alto costo y la falta de experiencia epidemiológica comparada con la prueba PPD, además de que requiere que la sangre sea evaluada en las primeras 6 horas.<sup>16</sup>

De acuerdo a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), existen diferentes escenarios en donde se puede optar por una u otra pruebas para la detección de TB latente. En contactos de personas conocidas o sospechosas de tener TB activa con especial

consideración para seguimiento, puede usarse la prueba PPD. Una persona con prueba PPD positiva tiene un riesgo de por vida para infección activa de 5% a 10%. Los IGRAS se prefieren para personas que han recibido vacunación BCG y se recomiendan en personas con bajas tasas de retorno a lectura de prueba PPD.<sup>15</sup> El uso combinado de ambas pruebas se recomienda cuando la prueba inicial es negativa en alguna de las siguientes situaciones: cuando el riesgo de infección, progresión o mal pronóstico es alto (personas con virus de la inmunodeficiencia humana, niños <5 años, etc.) o cuando existe sospecha clínica de infección activa (personas con síntomas o evidencia radiográfica) y se desea confirmación diagnóstica. También pueden ser útiles si se requiere evidencia adicional para reforzar el apego al tratamiento o en personas sanas que tienen bajo riesgo de infección o progresión. La repetición de las pruebas puede ser útil cuando el IGRAS inicial es indeterminado, limítrofe o inválido. Una segunda prueba también puede ser útil cuando las medidas de la prueba inicial son inusuales o cuando el valor negativo es más alto que lo esperado para la población.<sup>15</sup> El presente estudio tiene la finalidad de evaluar el grado de concordancia entre las pruebas PPD y QFG-IT para el diagnóstico de TB latente, en una población con elevada exposición a micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, así como a la vacuna BCG.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en una cohorte de pacientes con psoriasis en placas vistos en la Clínica de Psoriasis del Departamento de Dermatología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, en la Ciudad de México, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016. El diagnóstico de psoriasis en placas se realizó con base en los criterios propuestos en la Guía de Práctica Clínica – Tratamiento Farmacológico Para Pacientes Adultos Con Psoriasis en Placas (CENETEC).<sup>17</sup> Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico clínico e histopatológico de psoriasis en placas, tratados con fármacos anti-TNF $\alpha$  (etanercept, adalimumab o infliximab) y en quienes se realizaron las pruebas PPD y QFG-IT. Se excluyeron aquellos en quienes no se tuvo disponible el resultado de alguna de las pruebas. Se revisaron los expedientes clínicos y se recabaron los siguientes datos demográficos y clínicos: sexo, edad, antecedente de aplicación de la vacuna BCG, antecedente de contacto con personas con TB, tiempo de evolución de la psoriasis en placas, fármaco anti-TNF $\alpha$  utilizado y resultado de las pruebas PPD y QFG-IT. La prueba PPD se consideró positiva para TB latente si la induración fue  $\geq 5$  mm de diámetro y negativa si fue  $< 5$  mm de diámetro. La prueba QFG-IT se consideró positiva, negativa o indeterminada para TB latente, de acuerdo a los criterios que se muestran en la Tabla 1.<sup>18</sup>

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Las variables continuas se expresan como promedio  $\pm$  desviación estándar debido a que todas tuvieron distribución normal. La normalidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof. El desempeño de las pruebas PPD y QFG-IT para el diagnóstico de TB latente se evaluó mediante su sensibilidad (SE), especificidad (ES) y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN). La concordancia entre las pruebas se determinó mediante el índice Kappa. En todos los casos, un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizó utilizando el Statistical Package for Social Science versión 20.0 para Windows (IBM SPSS Statistics v.20.0 para Windows, Armonk, NY).

## RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo explorado (5 años), 777 pacientes con diagnóstico de psoriasis en placas fueron vistos en la Clínica de Psoriasis. De ellos, 24 (3.1%) requirieron tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ . Cinco pacientes fueron excluidos debido a que no se tuvo disponible el resultado de la prueba QFG-IT, por lo que 19 (79.2%) cumplieron con los criterios para participar en el estudio.

Las características demográficas y clínicas de la población estudiada se muestran en la Tabla 2. El 68.4% de los pacientes fueron del sexo masculino. La edad promedio fue de  $54.3 \pm 11.4$  años y la gran mayoría (94.7%) tenían el antecedente de aplicación de la vacuna BCG. El tiempo promedio de evolución de la psoriasis en placas fue de  $23.3 \pm 9.8$  años. El fármaco anti-TNF $\alpha$  más frecuentemente utilizado fue adalimumab (47.4%), seguido por etanercept (36.8%) e infliximab en el 15.8% de los pacientes (Gráfica 1).

La Gráfica 2 muestra el resultado de las pruebas PPD y QFG-IT. La prueba PPD fue positiva en el 42.1% de los pacientes, mientras que la prueba QFG-IT fue positiva sólo en el 21.1% de ellos.

Considerando la prueba PPD como el estudio de referencia, la prueba QFG-IT tuvo SE de 25%, ES de 81.8%, VPP de 50% y VPN de 60% para el diagnóstico de TB latente. Si se considera la prueba QFG-IT como el estudio de referencia, la prueba PPD tuvo SE de 50%, ES de 60%, VPP de 25% y VPN de 81.8% (Tabla 2). Con estos resultados, la prevalencia de TB latente en la población estudiada sería de 42% si se utiliza la prueba PPD para su detección y de 21% si se utiliza la prueba QFG-IT.

La concordancia entre las pruebas para el diagnóstico de TB latente fue pobre, con índice Kappa de 0.073 (IC95% -0.416 - 0.562).

Tabla 1. Criterios para la interpretación de la prueba QFG-IT para el diagnóstico de TB latente

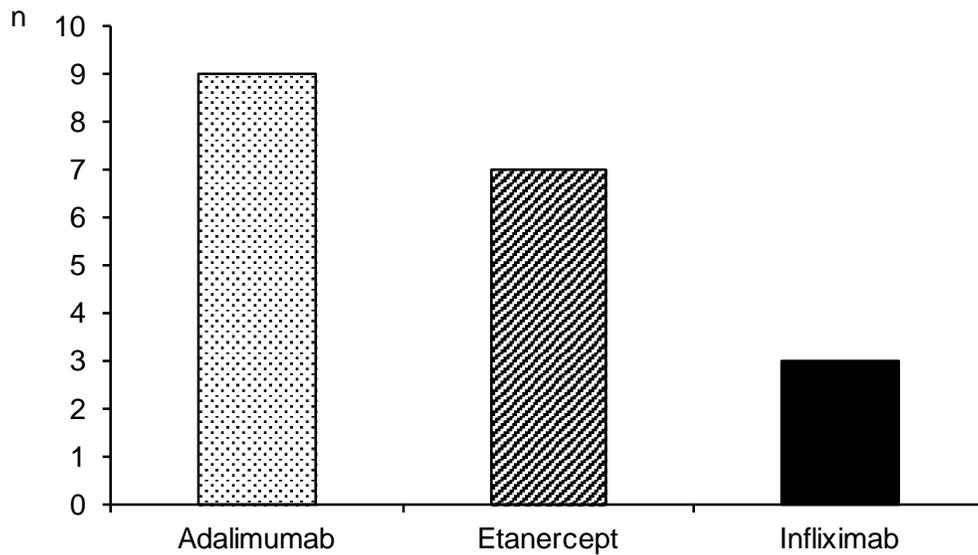
	Nil	Respuesta de TB	Respuesta mitógena
Positiva	≥8.0	≥0.35 UI/ml y ≥25% de Nil	Cualquiera
Negativa	<8.0	<0.35 UI/ml o <25% de Nil	≥0.5
Indeterminada	≤8.0	<0.35 UI/ml o <25% de Nil	<0.5
	>8.0	(cualquiera)	(cualquiera)

QFG-IT = prueba QuantiFERON-TB Gold Test in Tube, TB = tuberculosis

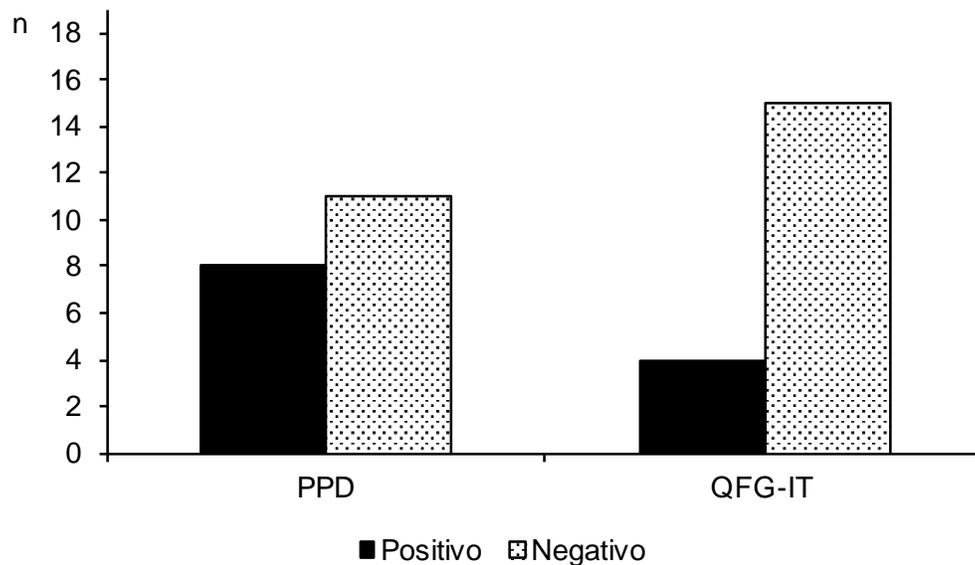
Tabla 2. Características demográficas y clínicas de la población estudiada

n	19
Sexo masculino, n (%)	13 (68.4)
Edad (años)	54.3 ± 11.4
Vacunación BCG, n (%)	18 (94.7)
Tiempo de evolución de la psoriasis (meses)	23.3 ± 9.8
Fármaco biológico prescrito, n (%)	
Adalimumab	9 (47.4)
Etanercept	7 (36.8)
Infliximab	3 (15.8)
Resultado de la prueba PPD, n (%)	
Positivo	8 (42.1)
Negativo	11 (57.9)
Área de induración de la prueba PPD (mm)	11.9 ± 7.9
Resultado de la prueba QFG-IT, n (%)	
Positivo	4 (21.1)
Negativo	15 (78.9)

BCG = bacilo de Calmette-Guérin, PPD = prueba de tuberculina, QFG-IT = prueba QuantiFERON-TB Gold Test in Tube



Gráfica 1. Frecuencia de uso de fármacos anti-TNFα en pacientes con psoriasis en placas



Gráfica 2. Resultado de las pruebas PPD y QFG-IT para el diagnóstico de TB latente en pacientes con psoriasis en placas  
 PPD = prueba de tuberculina, QFG-IT = QuantiFERON-TB Gold Test in Tube, TB = tuberculosis

Tabla 3. Desempeño de las pruebas PPD y QFG-IT para el diagnóstico de TB latente en pacientes con psoriasis en placas

	Prueba PPD	Prueba QFG-IT
Sensibilidad, %	50	25
Especificidad, %	60	81.8
Valor predictivo positivo, %	25	50
Valor predictivo negativo, %	81.8	60

PPD = prueba de tuberculina, QFG-IT = prueba QuantiFERON-TB Gold Test in Tube, TB = tuberculosis

## DISCUSIÓN

La introducción de los agentes biológicos en la práctica dermatológica obliga a la detección de TB en todos los pacientes candidatos a recibir estos fármacos.<sup>4,6-8,11,12</sup> Los pacientes con psoriasis representan la población menos investigada para la detección de TB.<sup>19</sup>

El TNF $\alpha$  juega un papel crítico en la respuesta del huésped contra las infecciones granulomatosas, ya que aumenta la capacidad fagocítica de los macrófagos y su habilidad para destruir bacterias intracelulares. Los fármacos anti-TNF $\alpha$  aumentan el riesgo de infecciones granulomatosas, interfiriendo con la formación de nuevos granulomas y debilitando la integridad de los ya formados.<sup>20</sup> Algunos estudios han sugerido que el riesgo para la reactivación de la TB puede diferir entre los agentes anti-TNF $\alpha$  utilizados. Se considera que los anticuerpos monoclonales (adalimumab e infliximab) tienen mayor riesgo que la proteína de fusión soluble del receptor del TNF $\alpha$  (etanercept).<sup>21</sup> En nuestro estudio, los pacientes recibieron alguno de estos tres fármacos. Sin embargo, no contamos con la información de qué pacientes tuvieron reactivación de la TB.

Estudios recientes reportan que la induración media de la prueba PPD en pacientes con psoriasis es mayor que en otros pacientes dermatológicos. Se ha sugerido que la mayor induración es indicativa de similitudes en los mecanismos fisiopatológicos entre la psoriasis y la reacción a la tuberculina. En los pacientes con psoriasis, los elementos de la inmunidad innata están exacerbados en la piel. Como resultado, incluso la piel sin lesiones está enferma. Aunque la tuberculina sea aplicada en piel clínicamente sin lesiones, la reacción ocurre en un sitio inmunológicamente activo.<sup>22</sup> En nuestros pacientes con prueba PPD positiva, el promedio del diámetro de la induración (11.9 mm) fue más del doble del considerado como normal (<5 mm).

Tradicionalmente, la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* se ha detectado mediante la prueba PPD. Sin embargo, las proteínas utilizadas en esta prueba no son específicas de *Mycobacterium tuberculosis*, sino que son compartidas con el bacilo de la vacuna BCG y con otras micobacterias ambientales, lo que le resta especificidad.<sup>23</sup> Recientemente se han incorporado métodos de detección de la infección latente basados en pruebas inmunológicas in vitro en sangre, los conocidos como IGRAS. Estos métodos son significativamente más específicos en poblaciones con vacuna BCG. Además, incorporan controles para detectar anergia y excluir así los falsos negativos.<sup>23</sup>

Existen pocos estudios que comparan los IGRAS disponibles y la prueba PPD en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. La mayoría han comparado solo un IGRAS contra la prueba PPD y el énfasis es generalmente en artritis reumatoide más que en psoriasis.<sup>24</sup>

Martyn-Simmons y colaboradores<sup>24</sup> compararon la prueba PPD con las pruebas QFG-IT y T Spot en 82 pacientes ingleses con psoriasis grave candidatos a terapia biológica. Algunos de ellos habían sido tratados con terapia inmunosupresora y tenían antecedentes de vacunación BCG. Encontraron concordancia moderada ( $k = 0.567$ ) entre QFG-IT y T Spot, pobre ( $k = 0.313$ ) entre QFG-IT y PPD y pobre ( $k = 0.244$ ) entre T Spot y PPD.

Prignano y colaboradores,<sup>19</sup> en Italia, evaluaron la concordancia entre las pruebas PPD y QuantiFERON en 266 pacientes dermatológicos candidatos a terapia biológica y encontraron una alta concordancia entre ambas pruebas ( $k = 0.69$ ). También en Italia, Saraceno y colaboradores<sup>25</sup> estudiaron de manera retrospectiva 140 pacientes con psoriasis tratados con infliximab. Encontraron una concordancia moderada ( $k = 0.4$  entre QFG-IT y PPD).

Karatas y colaboradores,<sup>26</sup> en Turquía, estudiaron 100 pacientes con psoriasis. Ochenta y dos tenían antecedentes de vacunación BCG y 16% fueron tratados con terapia inmunosupresora. La concordancia entre QFG-IT y PPD fue moderada ( $k = 0.413$ ) para todos los pacientes, pero fue pobre en los pacientes con vacuna BCG ( $k = 0.325$ ) y excelente en los pacientes sin vacunación BCG ( $k = 0.780$ ). Concluyeron que los IGRAS son más apropiados para la detección de TB latente en pacientes con vacunación BCG.

En un estudio realizado en América Latina (Colombia), Cadavid y colaboradores<sup>27</sup> estudiaron 105 pacientes con enfermedades inflamatorias diversas tratadas con terapia biológica. Los pacientes con psoriasis conformaron el 83% de la población estudiada. La concordancia entre QFG-IT y PPD fue baja ( $k = 0.18$ ). La SE de QFG-IT fue de 42% y la ES de 76%.

La Torre y colaboradores<sup>28</sup> estudiaron 103 pacientes con psoriasis moderada/grave. Algunos de ellos eran candidatos para recibir terapia biológica y otros ya había recibido fármacos anti-TNF $\alpha$ . Midieron la concordancia entre las pruebas QFG-IT, T Spot y PPD. Además, valoraron el impacto de la terapia biológica en el resultado de las pruebas. Encontraron concordancia fuerte ( $k = 0.699$ ) entre QFG-IT y T Spot y buena ( $k = 0.437$ ) entre PPD y QFG-IT y PPD y T Spot. Los resultados de las pruebas en pacientes con y sin terapia biológica no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Como puede observarse, la concordancia entre las pruebas PPD y QFG-IT es variable en los diferentes estudios. Posiblemente la zona geográfica en donde se realizaron sea un factor que

influye en los resultados. La mayoría de los estudios muestran concordancia buena o moderada. Sin embargo, el estudio colombiano mostró concordancia pobre. En nuestro estudio, la concordancia también fue pobre ( $k = 0.073$ ), posiblemente porque ambos países son considerados zonas endémicas para TB y la aplicación de vacuna BCG es obligatoria.

En nuestro estudio, la ES de la prueba QFG-IT fue alta (81.8%), similar a la reportada por Cadavid y colaboradores,<sup>27</sup> lo que apoyaría su uso en poblaciones con antecedentes de vacunación BCG, en donde la ES de la prueba PPD está comprometida por la frecuencia de falsos positivos.<sup>22</sup>

También se ha reportado que en algunas poblaciones la proporción de IGRAS positivos puede ser menor que la proporción de PPD positivos, lo que refleja la mayor ES y menor SE de la prueba QFG-IT.<sup>22</sup> Estos hallazgos fueron corroborados en nuestro estudio. Aunque ninguna de las pruebas es perfecta, la mayor ES de la prueba QFG-IT puede reducir el número de pacientes que son expuestos innecesariamente a terapia antifúngica, sobre todo en poblaciones con alta prevalencia de TB y de aplicación de vacuna BCG.

Otro factor a considerar en el resultado de las pruebas de detección de TB latente es la gravedad de la psoriasis. Un cuadro grave y diseminado puede potencialmente causar dificultades en la interpretación de la prueba PPD. Además, el estado inflamatorio generalizado puede producir cambios en las respuestas a PPD e IGRAS.<sup>24</sup> Estos aspectos no fueron abordados en el presente estudio y representan áreas de mucho interés para investigaciones futuras.

## CONCLUSIONES

- La frecuencia de resultados positivos para TB latente fue mayor para la prueba PPD que para la prueba QFG-IT.
- La prueba QFG-IT tuvo menor SE, pero mayor ES en comparación con la prueba PPD.
- La concordancia entre las pruebas PPD y QFG-IT, medida mediante el índice Kappa, fue pobre.
- La prueba QFG-IT reporta menos falsos positivos en comparación con la prueba PPD.
- La prueba QFG-IT es mejor que la prueba PPD para la detección de TB latente en poblaciones con alta exposición a *Mycobacterium tuberculosis* y con alta prevalencia de vacunación BCG.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz MC, Jiménez S, González Z, Velásquez M. Diagnóstico de la tuberculosis latente en la era de la terapia biológica. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2010;18(3):139-48.
2. Zeichner J, Lebwohl M. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis. *Dermatol Clin* 2007;25(2):207-13.
3. Her M, Kavanaugh A. Alteration in immune function with biologic therapies for autoimmune diseases. *J Allerg Clin Immunol* 2016;137(1):19-27.
4. Domínguez J, Vilavella M, Latorre I. Técnicas basadas en la detección de IFN- $\gamma$  en el diagnóstico de la infección tuberculosa en pacientes con psoriasis candidatos a terapias biológicas. *Act Dermosifiliogr* 2012;103(10):880-6.
5. Fernández R, Paradela S, Fonseca E. Cribado de la infección tuberculosa en pacientes tratados con fármacos biológicos. *Piel* 2010;25(1):15-22.
6. Gisondi P, Pezzolo E, Lo Cascio G, Girolomoni G. Latent tuberculosis infection in patients with chronic plaque psoriasis who are candidates for biological therapy. *British J Dermatol* 2014;171(4):884-90.
7. Ergun T, Seckin D, Baskan BE, Onsun N, Ozgen Z, Unalan P, et al. The risk of tuberculosis with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Int J Dermatol* 2015;54(5):594-9.
8. Guinard E, Bulai LC, Barthélémy H, Viguier M, Reguiat Z, Richard MA, et al. Active tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists: a French nationwide retrospective study. *J European Acad Dermatol Venereol* 2016;30(8):1336-41.
9. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. Evaluación Externa del Programa de Control de Tuberculosis de México. Agosto 2013.

10. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. México: cifras oficiales sobre tuberculosis. [http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/tuberculosis/cifras\\_oficiales.html](http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/tuberculosis/cifras_oficiales.html).
11. Chiu HY, Hsueh PR, Tsai TF. Clinical experience of QuantiFERON(®) -TB Gold testing in patients with psoriasis treated with tumor necrosis factor blockers in Taiwan. *British J Dermatol* 2011;164(3):553-9.
12. Sauzullo I, Mengoni F, Marocco R, Potenza C, Skroza N, Tieghi T, et al. Interferon-c release assay for tuberculosis in patients with psoriasis treated with tumour necrosis factor antagonists: in vivo and in vitro analysis. *British J Dermatol* 2013;169(5):1133-40.
13. Darby J, Black J, Buising K. Interferon-gamma release assays and the diagnosis of tuberculosis: have they found their place? *Int Med J* 2014;44(7):624-32.
14. Sánchez A, García I, Carretero G, Sánchez J, Ferrandiz C, Herrera E, et al. Latent tuberculosis infection and active tuberculosis in patients with psoriasis: a study on the incidence of tuberculosis and the prevalence of latent tuberculosis disease in patients with moderate–severe psoriasis in Spain. *J European Acad Dermatol Venereol* 2013;27(11):1366-74.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection. *Recommendations and Reports*. 2010;59(5):1-13.
16. Perlmutter A, Mittal A, Menter A. Tuberculosis and tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy: a report of three cases in patients with psoriasis. *Comprehensive screening and therapeutic guidelines for clinicians*. *British J Dermatol* 2009;160(1):8-15.
17. Tratamiento farmacológico para pacientes adultos con psoriasis en placas. México: Secretaría de Salud; 2013.

18. Prospecto de QuantiFERON®-TB Gold (QFT®) ELISA. [www.quantiferon.com/wp-content/2017/04/English\\_QFT\\_ELISA\\_R04\\_082016.pdf](http://www.quantiferon.com/wp-content/2017/04/English_QFT_ELISA_R04_082016.pdf). Consultado el 8 de agosto de 2017.
19. Prignano F, Bartoloni A, Bartalesi F, Gori A, Ricceri F, Cvallo A, et al. Latent tuberculosis infection in psoriasis and other dermatological immunomediated diseases: a combined approach by QuantiFERON®-TB Gold and tuberculin skin tests. *Int J Dermatol* 2014;53(8):e372-e374.
20. Sehgal VN, Pandhi D, Khurana A. Biologics in dermatology: adverse effects. *Int J Dermatol* 2015;54(12):1442-60.
21. Navarra SV, Tang B, Lu L, Lin HY, Mok CC, Asavatanabodee P, et al. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: substantially higher number of patients at risk in Asia. *Int J Rheum Dis* 2014;17(3): 291-8.
22. Duman N, Ersoy-Evans S, Karadağ Ö, Aşçıoğlu S, Şener B, Kiraz S, et al. Screening for latent tuberculosis infection in psoriasis and psoriatic arthritis patients in a tuberculosis-endemic country: a comparison of the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test and tuberculin skin test. *Int J Dermatol* 2014;53(10):1286-92.
23. Martínez-López A, Rodríguez-Granger J, Ruiz-Villaverde R. Despistaje de tuberculosis latente en el paciente con psoriasis moderada grave candidato a terapia sistémica y/o biológica. *Act Dermosifiliogr* 2016;107(3):207-14.
24. Martyn-Simmons CL, Mee JB, Kirkham BW, Groves RW, Milburn HJ. Evaluating the use of the interferon- $\gamma$  response to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens in patients with psoriasis prior to antitumour necrosis factor- $\alpha$  therapy: a prospective head-to-head cross-sectional study. *British J Dermatol* 2013;168:1012-8.

25. Saraceno R, Specchio F, Chiricozzi A, Sarmati L , Amicosante M, Chimenti MS, et al. Usefulness of QuantiFERON®-TB Gold Test in psoriatic patients under treatment with tumour necrosis factor blockers. *Expert Opin Biol Ther* 2013;14(2):151-6.
26. Karataş TA, Muştu KÖ, Şahin M, Bulut C, Yağci S, Ekşioğlu HM. Association of clinical properties and compatibility of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2016;55(6):629-33.
27. Cadavid M, Acosta LT, Jiménez SB, Londoño AM. Correlación entre las pruebas QuantiFERON-TB Gold y tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes susceptibles de manejo con terapia biológica. *Dermatol Rev Mex* 2016;60(4):283-94.
28. Latorre I, Carrascosa JM, Vilavella M, Díaz J, Prat C, Domínguez J, et al. Diagnosis of tuberculosis infection by interferon-gamma release assays in patients with psoriasis. *J. Infect* 2014;69:600-6.