

# Diagnóstico de la tuberculosis latente en la era de la terapia biológica

*Latent tuberculosis in the biological therapy era.*

**María Carolina Ruiz<sup>1</sup>, Zully González<sup>2</sup>, Sol Beatriz Jiménez<sup>3</sup>, Margarita Velásquez<sup>4</sup>.**

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, profesora de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
3. Médica dermatóloga, profesora de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
4. Médica Dermatóloga, DrSc en Inmunología, profesora, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Grupo de Investigación Dermatológica, GRID

## Correspondencia:

Margarita Velásquez.

Email: mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 3 de mayo de 2010.

Aceptado: 10 de julio de 2010.

**Conflictos de intereses:** Las autoras recibieron cofinanciación de laboratorios Wyeth para estudio de pruebas IGRA y tuberculina en pacientes con psoriasis.

## Resumen

La psoriasis es una de las enfermedades más frecuentes de la piel, caracterizada por placas eritematosas y descamativas, hasta el 30% de los pacientes pueden desarrollar artropatía psoriásica. Es una enfermedad inflamatoria, autoinmune mediada por citocinas Th1 y Th17.

Se han empleado diversos tratamientos para el manejo de la enfermedad, la terapia biológica anti-TNF $\alpha$  ha demostrado ser útil en el control de la enfermedad cutánea y en modificar el curso de la artropatía psoriásica, de tal forma que su uso ha sido cada vez más difundido. Sin embargo, uno de los principales riesgos del bloqueo del TNF $\alpha$  es la reactivación de la tuberculosis latente. La reactivación de la tuberculosis también está asociada a la terapia biológica anti-IL-12/IL-23, efectiva en el control de la psoriasis.

En esta revisión se presentan los aspectos más importantes de la psoriasis y la artropatía psoriásica y del diagnóstico de la tuberculosis latente.

**PALABRAS CLAVE:** psoriasis, tuberculosis latente, adalimumab, etanercept, infliximab, TNF $\alpha$ , IL-12/IL-23, terapia biológica, tuberculina, pruebas IGRA.

## Summary

Psoriasis is one of the most common diseases of the skin characterized by scaly red plaques; up to 30% of patients may develop psoriatic arthropathy. It is an inflammatory disease, autoimmune, mediated by Th1 and Th17 cytokines. Various treatments have been used for disease management, and biological therapy anti-TNF $\alpha$  has proved useful in controlling skin disease and in modifying the course of psoriatic arthropathy, consequently, its use has been increasingly more and more widespread. One of the principal risks of the blockade of TNF $\alpha$  is the reactivation of latent tuberculosis. Tuberculosis reactivation is also associated with anti-IL-12/IL-23.

The most important aspects of psoriasis and psoriatic arthropathy and the diagnosis of latent tuberculosis are presented.

**KEY WORDS:** Psoriasis, latent tuberculosis, adalimumab, etanercept, infliximab, TNF $\alpha$ , biological therapy, tuberculin skin test, IGRA.

## Introducción

La psoriasis es una enfermedad autoinmune de curso crónico y recurrente que afecta considerablemente la calidad de vida de los pacientes. En el tratamiento de la

psoriasis se han empleados tratamientos tópicos y sistémicos, con resultados clínicos satisfactorios en cuanto al control de las reactivaciones de la enfermedad en la gran mayoría de los pacientes. Sin embargo, en los casos serios y recalcitrantes, con efectos adversos a la terapia

sistémica convencional o en pacientes con artropatía psoriásica, el uso de la terapia biológica anti-TNF $\alpha$  ha demostrado ser útil en el control del cuadro cutáneo y en la modificación del curso progresivo del daño articular en artropatía psoriásica.

El TNF $\alpha$  es una citocina Th1 con múltiples acciones biológicas; es notoria su participación en los procesos inflamatorios, la activación de los macrófagos, la quimiotaxis y la expansión de las células T, por lo que su neutralización no está exenta de efectos adversos, y el principal es la reactivación de la tuberculosis latente. La utilización de herramientas adecuadas para el diagnóstico oportuno de la tuberculosis latente permitirá administrar la terapia biológica anti-TNF $\alpha$  con mayor seguridad para los pacientes.

En la actualidad, el diagnóstico de la tuberculosis latente se hace por medio de la prueba de la tuberculina, la radiografía de tórax y el antecedente de contacto epidemiológico; sin embargo, se ha reportado que estos métodos podrían no ser lo suficientemente sensibles para el diagnóstico de la tuberculosis latente en pacientes con enfermedades autoinmunes o que reciben tratamientos inmunosupresores<sup>1</sup>.

El protocolo de evaluación de los pacientes que recibirán tratamiento anti-TNF $\alpha$  y anti-IL-12/IL-23 incluye la prueba cutánea de tuberculina. Si este resultado es positivo se administra profilaxis con medicamentos antituberculosos<sup>2</sup>. Esta conducta podría no ser adecuada en países con alta incidencia de tuberculosis, como Colombia, debido a que la población está altamente expuesta a las micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, y la mayoría de la población recibe vacunación con BCG, por lo que podrían presentarse falsos positivos.

Por otro lado, los pacientes con psoriasis o artropatía psoriásica reciben tratamientos inmunomoduladores que podrían modificar la respuesta a la prueba de tuberculina, aumentando la frecuencia de falsos negativos, y, también, podría ser posible que las alteraciones inmunológicas de la piel psoriásica cambien la respuesta a los antígenos presentes en la tuberculina<sup>3</sup>. Otras pruebas empleadas para el diagnóstico de tuberculosis latente, denominadas IGRA (IFN $\gamma$  release assays), han demostrado mayor sensibilidad y especificidad frente a la tuberculina. Las pruebas IGRA evalúan la producción de IFN $\gamma$  *in vitro* en respuesta a antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*, por métodos de ELISA y ELISPOT.

Teniendo en cuenta los riesgos de reactivación de la tuberculosis latente con el uso de terapia biológica anti-TNF $\alpha$ , algunos protocolos en Europa han incluido las pruebas IGRA en la evaluación de estos pacientes<sup>4,5</sup>. En Colombia, un país con alta incidencia de tuberculosis, es necesaria la utilización de métodos más específicos y sensibles para el diagnóstico de la tuberculosis latente que

permitan aumentar la seguridad de la administración de la terapia biológica y reducir los costos, la toxicidad y el desarrollo de resistencia micobacteriana secundario al uso de profilaxis innecesarias. En psoriasis, las pruebas IGRA se han empezado a utilizar para el diagnóstico de tuberculosis latente, previas a la administración de terapia anti-TNF $\alpha$ .

## Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad autoinmune que compromete la piel en forma de placas eritemato-descamativas; puede tener compromiso articular, denominado artropatía psoriásica, y está asociado a otras entidades como uveítis y síndrome metabólico. La prevalencia de la psoriasis es alta, alrededor de 2% de la población mundial, de los cuales, 5% a 42% pueden desarrollar artropatía psoriásica<sup>6</sup>. La psoriasis/artropatía psoriásica tiene grandes implicaciones socioeconómicas, dada su alta morbilidad, el deterioro de la calidad de vida y de la capacidad laboral y la necesidad de tratamientos prolongados y, en algunos casos, la pobre respuesta terapéutica.

Los tratamientos biológicos anti-TNF $\alpha$  y anti-IL12/IL-23 han mostrado ser promisorios con una rápida respuesta en cuadros serios de la enfermedad y con prolongación del tiempo libre de enfermedad. El uso de productos biológicos de este tipo se ha asociado a la reactivación de la tuberculosis latente<sup>4,7, 8, 9</sup>.

## Inmunopatogénesis de la psoriasis

Esta enfermedad se considera como un trastorno inflamatorio mediado inmunológicamente, sobre la base de una susceptibilidad genética<sup>10</sup>.

## Inmunidad celular en la psoriasis

El modelo que a la fecha mejor puede resumir la inmunopatogénesis de la psoriasis es el de una reacción de inmunización. En una etapa inicial, la respuesta inmune se inicia con la migración de células dendríticas al ganglio linfático que estimulan a los linfocitos T, y generan células de memoria. Posteriormente, viene una fase silenciosa en la que no se presentan síntomas cutáneos y, en una fase de reactivación, se reclutan numerosas células T, células dendríticas y neutrófilos que llevan a la inducción de una respuesta reparativa con hiperplasia epidérmica<sup>11</sup>.

Los dos principales tipos de células que intervienen en la formación de una lesión psoriásica son los queratinocitos y los leucocitos mononucleares (células T, neutró-

filos y células dendríticas). Los programas de expresión genética en estos tipos de células están influenciados por distintos genes de susceptibilidad a la psoriasis.

Las células efectoras de la inmunidad innata en la psoriasis son los neutrófilos, las células dendríticas plasmocitoides y las células de linaje mieloide CD11c+. Las quimiocinas, la IL-8 y, posiblemente, las proteínas S100 A7/A8/A9, producidas por los queratinocitos, inducen la migración de neutrófilos a la epidermis<sup>12</sup>.

Las células dendríticas plasmocitoides BDCA-2+ y CD123+ producen niveles altos de IFN $\alpha$ , el cual juega un papel importante en la producción de las lesiones. Las células dendríticas mieloídes CD11c+ también tienen una participación importante por la producción de TNF $\alpha$ , IL-23 e IL-20, las cuales activan a las células T y los queratinocitos. Una fracción de células CD11c+ expresan marcadores de maduración como DC-LAMP y CD83, que indica su capacidad de presentar antígenos a las células T y estimular la respuesta inmune. Los agregados de células dendríticas maduras y células T en la dermis y la expresión de quimiocinas linfoides, como CCL19, CCL21, CXCL12 y CXCL18, pueden promover la activación de las células T *in situ*<sup>13</sup>.

Las células T en las lesiones psoriásicas están polarizadas en linfocitos T CD4+ ayudadores tipo 1 (Th1) y Th17 y linfocitos T citotóxicos (Tc1; CD8+). La función defectuosa de las células T reguladoras se ha sugerido como otro factor que puede contribuir a la activación continua las células T. Las citocinas derivadas de los queratinocitos, las plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor*, EGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) estimulan el crecimiento de las células del estroma y la hiperplasia epidérmica por medio de la producción del factor de crecimiento de los queratinocitos. Otras citocinas que favorecen la hiperplasia epidérmica son: IL-1, IL-6, IL-17, IL-19, IL-20, IL-22, TNF $\alpha$  e IFN<sup>14, 15</sup>.

## Factores genéticos en psoriasis

La psoriasis es una enfermedad de caucásicos (1% a 2%), menos común en asiáticos (0,1%) y rara en africanos.

Tiene una base genética fundamentada en tres puntos:

1. Existe mayor posibilidad de desarrollarla cuando está comprometido algún familiar en primer grado de consanguinidad, con un riesgo de 20% si uno de los padres está afectado y de 75% si ambos padecen psoriasis; en gemelos homocigóticos es del 55%.
2. Asociación con los HLA Cw6, B13, B17, Bw57 o DR4; los pacientes con HLA Cw6 tienen 10 veces más de riesgos de desarrollarla.
3. Entre 10 y 20 regiones cromosómicas han sido propuestas como candidatas de susceptibilidad a la

psoriasis; la PSORS 1, localizada en el cromosoma 6 (6p21), es la más ampliamente estudiada<sup>16, 17</sup>.

## Papel del TNF $\alpha$ en la inmunopatogénesis de la psoriasis

El TNF $\alpha$  es una citocina que participa en múltiples procesos biológicos, inmunes –siendo un importante mediador inflamatorio– y no inmunes, como la inducción de fiebre, la regulación del metabolismo de los lípidos y la resistencia a la insulina. Ejerce sus funciones por efectos directos o por la inducción de efectos directos o por la inducción de citocinas, como IL-1, IL-6, IL-2, IL-12, IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, prostaglandinas, leucotrienos y óxido nítrico<sup>18</sup>.

Esta citocina juega un papel importante en la patogénesis de la psoriasis; entre los efectos descritos, aumenta la adhesión y la migración de las células inflamatorias por la inducción de la expresión de las moléculas de adhesión, induce hiperplasia epidérmica a través de la expresión del VEGF y el EGF y por aumentar la sensibilidad a IL-20, IL-22 e IL-23. Por otro lado, aumenta la expresión de queratina 17 (K17), propuesta como posible autoantígeno que desencadena y perpetúa la respuesta inmune en la psoriasis. Los pacientes con psoriasis presentan una mayor expresión del TNF $\alpha$  en piel y sinovia que los sujetos sanos o los pacientes afectados por otras enfermedades cutáneas<sup>19, 20</sup>.

Entre los efectos inmunológicos del bloqueo del TNF $\alpha$  con medicamentos como el adalimumab, el etanercept o el infliximab, se describen la disminución del número de macrófagos y de células dendríticas en la piel, la modulación de moléculas asociadas a la activación de las células T, la disminución de citocinas y quimiocinas, la inducción de apoptosis y la inhibición de las células Th17 debido a la disminución de la expresión de IL-1, IL-6 e IL-23, importantes inductores del linaje Th17<sup>21</sup>.

## Papel de las células Th17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis

Recientemente se ha encontrado que un subtipo de células T productoras de IL-17 juega un importante papel en la inmunopatogénesis de la psoriasis. El mantenimiento y la expansión del linaje Th17 se debe a la IL-23, la cual está elevada en condiciones de inflamación cutánea. El papel de la IL-23 en la patogénesis de la psoriasis ha sido sustentado por hallazgos clínicos que demuestran que los anti-TNF $\alpha$  modulan la transcripción de la IL-23 y el infiltrado en la piel psoriásica y por la relación entre la modulación de la IL-23 y la mejoría clínica dada por tratamientos como la ciclosporina A, la fototerapia y la terapia biológica. Las células Th17, las Th1 y sus citocinas están aumentadas en la piel psoriásica y en circu-

lación de pacientes con psoriasis<sup>22</sup>. El eje Th17/IL-23 en la psoriasis integra un modelo inflamatorio en el que los linfocitos y las células dendríticas son los actores principales en la aparición de la psoriasis. Se postula que en la placa psoriásica, las células dendríticas producen IL-12 e IL-23, con un infiltrado mixto Th1 y Th17 que activan a los queratinocitos, los fibroblastos, las células endoteliales y los neutrófilos para producir la lesión<sup>23</sup>.

Los anticuerpos monoclonales que reconocen la subunidad p40 compartida por la IL-12 e IL-23, como el ustekinumab y el briakinumab (ABT 874), afectan la vía inflamatoria mediada por Th1 y Th17. Se ha reportado que al comparar los pacientes que responden al tratamiento con etanercept y los que no lo hacen, la respuesta en los primeros está asociada a la inactivación de la respuesta inmune Th17 y a la inactivación de los genes de las células dendríticas mieloídes<sup>24,25</sup>.

El futuro de un mejor tratamiento para la psoriasis está ligado a una mayor comprensión de su patogénesis y al reconocimiento de blancos terapéuticos efectivos.

## Artropatía psoriásica

Así como ha sucedido en la psoriasis, se han implicado múltiples factores genéticos, inmunológicos y ambientales en la patogénesis de esta entidad. Hallazgos recientes han demostrado el papel del locus HLA Cw6, específicamente el alelo \*0602, el cual se ha hallado con mayor frecuencia en casos de familiares de pacientes con artritis psoriásica<sup>26</sup>.

Los factores inmunológicos parecen ser particularmente importantes en la patogénesis. Aunque los mecanismos no son aún claros, la naturaleza inflamatoria de la enfermedad se ha demostrado por la hiperplasia de las células sinoviales, el infiltrado inflamatorio y el depósito de inmunoglobulinas en la piel y en las articulaciones. Los linfocitos T, especialmente los CD8, parecen jugar un papel importante. Estas células activadas en el plasma y en la sinovia, aumentan la producción de citocinas, incluyendo IL-1, IL-2, IL-10, IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ , las cuales inducen la activación y la proliferación de los fibroblastos, y llevan a fibrosis. Específicamente, el TNF $\alpha$  estimula la producción de colagenasas, metaloproteinasas y prostaglandina E, e inhibe la síntesis de proteoglucanos, induciendo así la degradación del colágeno y el cartílago. Estos procesos biológicos resultan en daño articular<sup>27,28</sup>. Además, la IL-1 y el TNF $\alpha$ , inducen osteoclastogénesis a través de la regulación a la alta de ligando de osteoprotegerina (un nuevo miembro de la familia de receptores de TNF) que lleva a resorción y erosiones óseas<sup>28,29</sup>.

La prevalencia exacta de la artritis psoriásica es desconocida. Los rangos estimados van de 0,04% a 0,2% en la población general. La presencia de artritis inflamatoria

en pacientes con psoriasis varía entre 5% y 42%. Alrededor del 15% de los pacientes con artritis psoriásica tienen inicio de artritis antes del inicio de la psoriasis. Cerca del 50% de los pacientes desarrollan enfermedad erosiva durante el primer año, en particular, cuando está presente el patrón poliarticular<sup>6</sup>.

## Criterios diagnósticos

En 1973, Moll y Wright establecieron los siguientes criterios:

- Artritis inflamatoria, periférica, o sacroileítes o espondilitis.
- Presencia de psoriasis.
- Ausencia de factor reumatoideo.

Se han hecho varios intentos para establecer criterios más sensibles y específicos.

Recientemente, el grupo de estudio para los criterios de clasificación de la artritis psoriásica publicó los criterios de clasificación. Estos criterios fueron establecidos para pacientes con enfermedad de larga duración (media de 12,5 años). Para reunirlos, un paciente debe tener enfermedad inflamatoria articular con tres o más puntos de las siguientes categorías (a la psoriasis se le asigna un puntaje de 2 y a las otras, 1), así:

1. Evidencia de psoriasis actual, historia personal o familiar de psoriasis.
2. Distrofia ungular psoriásica típica (onicólisis, hoyuelos o punteado, e hiperqueratosis).
3. Factor reumatoideo negativo, medido preferiblemente por ELISA o nefelometría.
4. Dactilitis actual o historia de la misma.
5. Evidencia radiográfica de formación de hueso nuevo yuxtaarticular (que no sean osteofitos).

Existen también los criterios de Vasey y Espinoza, los cuales podrían hacer más práctico su uso dentro del contexto clínico dermatológico, ya que debe existir el compromiso de la piel.

## Características clínicas

Se han descrito cinco patrones clínicos:

1. Predominio de las articulaciones interfalangicas distales.
2. Oligoarticular asimétrica.
3. Poliarticular simétrica ("artritis reumatoide-like").
4. Espondilitis y sacroileítes.
5. Artritis mutilante.

Estos patrones no están bien definidos y, a menudo, se mezclan, lo que podría explicar las características heterogéneas de los pacientes con artritis psoriásica. En los pacientes con el patrón poliarticular no es siempre fácil diferenciarla de la artritis reumatoidea debido a que

la presencia de psoriasis no excluye su diagnóstico. Sin embargo, existen hallazgos clínicos útiles para distinguir la artritis psoriásica de la reumática: en la primera, las articulaciones interfalangicas distales están afectadas con mayor frecuencia; es más probable que todas las articulaciones de un mismo dedo estén afectadas (dactilitis); es más frecuente la presencia de entesitis (común en el tendón de Aquiles y en la fascia plantar) o compromiso espinal, particularmente de las articulaciones sacro-ilíacas; están ausentes los nódulos reumatoideos, pero sí puede asociarse a uveítis y el factor reumatoideo sólo es positivo en 15% de los pacientes<sup>6</sup>.

## Métodos diagnósticos

No existen pruebas con alta especificidad para el diagnóstico de la artritis psoriásica. Los reactantes de fase aguda elevados apoyan la sospecha de artritis pero los valores normales no la excluyen. Así como sucede en la artritis reumatoide, el HLA B27 se asocia con una alta prevalencia de compromiso axial o sacroileal. La prevalencia de un factor reumatoideo alto y la presencia de anticuerpos anti-CCP (*cyclic citrullinated peptide*) hace menos probable el diagnóstico de artritis psoriásica y favorece el de artritis reumatoidea.

Las radiografías convencionales son útiles para el diagnóstico y el seguimiento. Los hallazgos típicos son: disminución del espacio articular, erosiones articulares y proliferación ósea. La espondilitis es vista en más de 40% de los pacientes. La ultrasonografía es una herramienta útil en la detección de la entesitis, el derrame articular, la proliferación sinovial y las erosiones. La resonancia magnética es más sensible en la detección del daño estructural temprano comparada con la radiografía simple y constituye una herramienta valiosa para detectar actividad de la enfermedad, apoyar decisiones terapéuticas, diferenciar artritis psoriásica de artritis reumatoidea y osteoartritis y es la más sensible en la detección de sacroileítis<sup>6</sup>.

## Terapia biológica para el tratamiento de la psoriasis y la artropatía psoriásica

El TNF $\alpha$  es una citocina proinflamatoria producida, principalmente, por monocitos y macrófagos activados en respuesta a diferentes estímulos como lipopolisacáridos, virus y patógenos Gram positivos y Gram negativos. Tiene una forma soluble y una forma transmembrana y su respuesta es mediada por sus receptores, TNFR1 (p55) y TNFR2 (p75). El TNF $\alpha$  soluble se une con mayor afinidad al primero y el transmembrana, al segundo<sup>9</sup>.

El TNF $\alpha$  es esencial para la defensa del huésped contra *Mycobacterium tuberculosis*. Estos microorganismos son secuestrados dentro de granulomas para evitar su diseminación. Los granulomas están formados por un núcleo constituido por células gigantes multinucleares y detritos celulares, rodeado por macrófagos epiteliales y linfocitos; el TNF $\alpha$  es requerido para el reclutamiento de estas células y el mantenimiento de la estructura del granuloma. Además, actúa como un ligando que estimula la apoptosis de los macrófagos que han fagocitado bacilos y activa macrófagos no infectados, lo cual permite tener la proliferación de las micobacterias<sup>30</sup>.

Los agentes biológicos son proteínas desarrolladas con la tecnología de ADN recombinante, hibridomas o derivadas de sangre y células humanas totales, que se han diseñado para atacar una proteína específica, anticuerpo o receptor. Pueden ser un receptor soluble, una proteína de fusión o un anticuerpo<sup>7</sup>. Los agentes anti-TNF $\alpha$  se unen a esta molécula interfiriendo con su activación y función. Los agentes anti-TNF $\alpha$  aprobados para el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica son el adalimumab, el etanercept y el infliximab.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal químérico, compuesto de una región constante de inmunoglobulina humana y dos regiones variables de ratón contra el TNF $\alpha$ . Forma complejos estables al unirse al TNF $\alpha$  de la membrana celular y con el soluble. Al unirse al TNF $\alpha$  de la membrana, activa la lisis celular por citotoxicidad mediada por el complemento, la cual se cree que es la responsable por la efectividad en las enfermedades granulomatosas como la enfermedad de Crohn y la sarcoidosis. Debido a que contiene una porción de ratón aumenta el potencial de la producción de anticuerpos neutralizantes. Se administra por vía intravenosa en una infusión de 2 a 3 horas. La dosis es de 5 mg intravenosos a las 0, 2 y 6 semanas, seguido por infusiones cada 8 semanas<sup>7</sup>.

El etanercept es una proteína de fusión dimérica totalmente humana compuesta de un receptor tipo II del TNF $\alpha$  (TNFRp75) y la porción Fc de la IgG-1. En comparación con el infliximab, forma complejos menos estables con el TNF $\alpha$  de membrana, pero se une significativamente al soluble inhibiendo la unión a sus receptores en las células T y en las células endoteliales y NK. La dosis óptima es de 50 mg por vía subcutánea dos veces a la semana por 12 semanas, seguido de 50 mg por vía subcutánea cada semana; en la artritis psoriásica, se aplican 50 mg por vía subcutánea cada semana<sup>7</sup>.

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano compuesto de una región constante y regiones variables de inmunoglobulina G1 humana contra TNF $\alpha$ , que actúa de la misma manera que el infliximab. La dosis recomendada es de 80 mg iniciales y 80 mg a la semana, seguidos de 40 mg por vía

INDURACIÓN		
$\geq 5$ mm	$\geq 10$ mm	$\geq 15$ mm
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infectados por VIH</li> <li>• Contactos recientes de personas con tuberculosis activa</li> <li>• Personas con radiografías de tórax sospechosas de tuberculosis antigua</li> <li>• Inmunosuprimidos e ingestión crónica de esteroides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Provenientes de áreas con alta prevalencia sin otros factores de riesgo</li> <li>• Trabajadores de la salud</li> <li>• Población carcelaria, drogadictos, pacientes con silicosis, gastrectomía, diabetes, insuficiencia renal, leucemia, linfoma, cáncer de cabeza y cuello y desnutrición</li> <li>• Niños y adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin factores de riesgo</li> </ul>

TABLA 1. Punto de corte de resultado considerado como positivo para la prueba cutánea de tuberculina de la American Thoracic Society

subcutánea cada dos semanas<sup>7</sup>. Los tres medicamentos anti-TNF $\alpha$  tienen efectos sistémicos. Los principales efectos secundarios son infrecuentes y usualmente leves. Con el etanercept y el adalimumab se pueden presentar reacciones en el sitio de la inyección, como urticaria, eritema y prurito; con el infliximab, reacciones por la infusión, como escalofríos y rubefacción. Todos son de categoría B en el embarazo<sup>7</sup>.

Las infecciones granulomatosas pueden ocurrir o empeorarse con cualquiera de los tres, pero el riesgo es mayor con los anticuerpos monoclonales, ya que estos se unen al TNF $\alpha$  unido a la membrana e inducen la cascada del complemento, lo cual puede causar lisis de los granulomas<sup>7</sup>.

Diferentes ensayos clínicos han demostrado que existe un riesgo aumentado en 5 a 10 veces de reactivar una tuberculosis latente con el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF $\alpha$  comparados con otros tratamientos<sup>8</sup>. Sin embargo, la proporción relativa de enfermedad debida a infección reciente o a reactivación de una latente no se conoce. La Food and Drug Administration ha estimado una incidencia ajustada para la edad de 8.2 casos por 100.000 pacientes expuestos a anti-TNF $\alpha$  por año<sup>9</sup>. Aunque la evidencia existente sugiere que todos aumentan el riesgo de tuberculosis activa, éste parece ser mayor con el infliximab<sup>9</sup>. Ante el reconocimiento de estos riesgos, la administración de profilaxis antituberculosis ha reducido el número de casos de reactivación de la tuberculosis asociada a terapia biológica.

Las guías actuales para el tratamiento con ustekinumab sugieren una dosis de 45 mg para las personas que pesen 100 kg o menos, o de 90 mg si el peso es mayor de 100 kg. La dosis inicial debe administrarse en la semana 0, seguida por una segunda dosis a la semana 4 y se continúa la administración cada 12 semanas. La aplicación del medicamento es subcutánea. El seguimiento para el riesgo de enfermedades infecciosas, incluida la tuberculosis, se considera igual que para los anti-TNF $\alpha$ <sup>31,32</sup>.

## Diagnóstico de tuberculosis latente

La gran mayoría de las personas expuestas a *M. tuberculosis* desarrollan una enfermedad latente en la que la infección es contenida en los granulomas, dentro de los cuales el bacilo sigue vivo y a partir del cual puede reactivarse la enfermedad. La tuberculosis latente cursa sin signos ni síntomas y no es contagiosa. La mayoría de los casos de tuberculosis en pacientes tratados con inmunosupresores son debidos a reactivación de tuberculosis latente. En los pacientes que sean candidatos a recibir terapias anti-TNF $\alpha$ , la recomendación actual es descartar tuberculosis latente antes de su inicio realizando una completa evaluación clínica e historia epidemiológica, una radiografía de tórax y una prueba de tuberculina<sup>33,34</sup>.

### Tuberculina

La prueba de tuberculina es la intradermorreacción a antígenos micobacterianos obtenidos por precipitación proteica de un filtrado de cultivo de *M. tuberculosis* (*Purified Protein Derivative*, PPD). Ésta busca encontrar una reacción de hipersensibilidad de tipo IV ante la exposición previa a *M. tuberculosis*.

Tiene varias desventajas: baja especificidad (82%), falsos positivos en individuos vacunados con BCG o debido a un efecto de sensibilización [efecto de refuerzo (booster), o efecto de acentuación de una respuesta inmunitaria después de estímulos antigenicos repetidos], menor sensibilidad (72%) y falsos negativos en pacientes inmunosuprimidos, pobre reproducibilidad, dependiente del observador, y el límite sobre el cual la respuesta es considerada positiva es variable<sup>35,36</sup>.

El corte que se debe utilizar para definir la prueba de tuberculina como positiva difiere en las diferentes guías de terapia anti-TNF $\alpha$  y el diagnóstico de tuberculosis latente, y varía entre 5 mm y 10 mm. Según la guía

para la atención de la tuberculosis del Ministerio de la Protección Social de Colombia se considera, en términos generales, que en pacientes inmunosuprimidos el punto de corte debe ser de 5 mm o más, lo mismo para zonas de alta prevalencia y cuando la finalidad sea tratar una infección latente en individuos en situaciones de alto riesgo de progresar a enfermedad tuberculosa<sup>37</sup>. Debido a que no existen cifras válidas se ciñen a los parámetros establecidos por la *American Thoracic Society*<sup>38</sup> (**TABLA 1**).

La *British Thoracic Society* considera que en los sujetos vacunados, la tuberculina es positiva cuando es mayor de 14 mm<sup>39</sup>.

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) consideran una prueba de tuberculina positiva si es mayor de 5 mm para las personas con mayor riesgo de desarrollo de tuberculosis activa (personas positivas para VIH, en tratamiento con inmunosupresores a unas dosis equivalente a 15 mg por día de prednisona o más, o en tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$ , con trasplante de órganos, contactos cercanos con personas con tuberculosis o aquellos con placas de tórax indicativas de tuberculosis previa); personas en riesgo, mayor de 10 mm, en inmigrantes de países de alta prevalencia (en los últimos 5 años), uso de drogas intravenosas, residentes y empleados de sitios con hacinamiento (incluidos los trabajadores de la salud expuestos a tuberculosis), personal de laboratorio y personas con enfermedades crónicas (falla renal crónica, carcinoma, diabetes) y menores de 4 años; personas de bajo riesgo, en quienes no está indicada la evaluación con tuberculina, mayor de 15 mm<sup>40</sup>.

Las guías francesas del 2003 consideran una prueba tuberculina positiva si es mayor de 10 mm, si se realiza después de más de 10 años después de la última vacunación con BCG y sin antecedentes de tratamiento previo para tuberculosis activa<sup>41</sup>.

## Pruebas IGRA

La prueba de producción de IFN $\gamma$  (IGRA) consiste en la medición del interferón gamma producido por linfocitos T sensibilizados a antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Tiene mayor sensibilidad y especificidad (alcanza 96% a 100%), ha demostrado tener una mejor sensibilidad en pacientes inmunocomprometidos y no se encuentra influenciada por la sensibilización asociada a vacunación o a exposición previa a otras micobacterias<sup>4,42-44</sup>.

Las pruebas inmunológicas se basan en la detección de células T de memoria, previamente sensibilizadas a antígenos específicos de la micobacteria, que liberan IFN $\gamma$  cuando son reestimuladas *in vitro*. Estas pruebas utilizan los antígenos ESAT-6 (*Early Secreted Antigenic Target-6*) y CFP-10 (*Culture Filtrate Protein-10*) de *M. tuberculosis*. Estos antígenos son codificados en la región

de diferencia 1 del genoma de *M. tuberculosis*, no están presentes en el BCG por lo que son más específicos que la tuberculina. Sólo tres micobacterias que no son de tuberculosis (*M. marinum*, *M. szulgai* y *M. kansasi*) contienen los antígenos utilizados y pueden asociarse a falsos positivos<sup>44-46</sup>.

Existen dos tipos de técnicas para evaluar la producción de IFN $\gamma$ , el ELISPOT (*Enzyme Linked Immunosorbent Spot Assay*) y el ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*).

La prueba T SPOT TB se basa en la técnica del ELISPOT. Las células mononucleares de sangre periférica se siembran en cultivos y a cada pozo se le adicionan los antígenos específicos. Aquellas células que reconocen los antígenos liberan IFN $\gamma$ . El resultado de la reacción es un spot o punto, cada uno de los cuales corresponde a una célula T productora de IFN $\gamma$ <sup>1,46,47</sup>.

La QFT-Gold es una prueba basada en ELISA, aprobada por la FDA para la detección de tuberculosis latente. Esta prueba se realiza en una muestra de sangre periférica que se expone a los antígenos específicos y luego se mide la producción de IFN $\gamma$  en los sobrenadantes del cultivo, por una reacción colorimétrica mediada por anticuerpos<sup>43</sup>.

Estas técnicas, además, disminuyen las posibilidades de error asociadas a la técnica de aplicación y lectura de la prueba de tuberculina. La aplicación previa de tuberculina o pruebas repetidas de QFT-G o T SPOT TB no alteran la respuesta.

La concordancia de las pruebas de tuberculina e IGRA es pobre. La mayor parte de la discordancia es por pruebas de tuberculina positivas con IGRA negativa, lo que podría en gran parte ser explicado por resultados falsos positivos debidos a la vacunación masiva con BCG o por el contacto con micobacterias no tuberculosas<sup>48</sup>.

De igual manera, se han reportado varios estudios que encuentran una baja concordancia de las pruebas de tuberculina e IGRA en el contexto de enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoidea, en poblaciones endémicas y no endémicas para tuberculosis<sup>49,50</sup>.

En los pocos estudios disponibles en psoriasis, también se reporta discordancia entre ambas pruebas<sup>51</sup>.

Existen varias guías para el diagnóstico de tuberculosis latente. En algunas guías europeas se ha empezado a sustituir la tuberculina por IGRA. En la **TABLA 2** se expone un resumen de algunas de éstas.

Según las guías suizas del 2006, no se recomienda la prueba de tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente y, en caso de realizarse y ser positiva, debe ser confirmada con una prueba IGRA<sup>4</sup>. A los pacientes con radiografías de tórax sugestivas de tuberculosis antigua se les debe evaluar la presencia de tuberculosis activa. De manera similar, el comité consultor canadiense para la

Guías suizas, 2006 <sup>3</sup>	Guías British Thoracic Society <sup>13</sup>	Guías del CDC, 2005 <sup>11</sup>	Guías francesas, 2003 <sup>16</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•IGRA positiva.</li> <li>•Radiografía de tórax indicativa de tuberculosis antigua no tratada adecuadamente, sin evidencia de actividad.</li> <li>•Historia de exposición significativa previa a tuberculosis sin tratamiento adecuado.</li> <li>•Antecedente de contacto a tuberculosis, historia de tratamiento antituberculoso previo, origen o residencia en un país con alta prevalencia de tuberculosis o condiciones especiales como asilos y prisiones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tuberculina positiva en no inmunosuprimidos.</li> <li>•Estratificación del riesgo de infección Vs. riesgo de toxicidad hepática por profilaxis en inmunosuprimidos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tuberculina positiva en ausencia de evidencia clínica, bacteriológica o radiográfica de tuberculosis activa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tuberculina positiva.</li> <li>•Historia de tuberculosis tratada antes de 1970, o de tuberculosis tratada por menos de 6 meses.</li> <li>•Lesiones radiográficas residuales de más de 1 cm<sup>3</sup> sin antecedentes de tratamiento completo.</li> </ul>

TABLA 2. Recomendaciones para el diagnóstico de tuberculosis latente.

lucha contra la tuberculosis recomienda el uso de IGRA para confirmar una tuberculina positiva en el estudio de contactos, población inmunocompetente con bajo riesgo y en casos sospechosos pese a una tuberculina negativa.

Para la estadificación del riesgo de tuberculosis asociado al comienzo de tratamientos anti-TNF $\alpha$ , la *British Thoracic Society* no recomienda la tuberculina en pacientes que están recibiendo inmunosupresores. En este caso, debe hacerse una estratificación de riesgo de desarrollo de tuberculosis contra el riesgo hepático por quimoprofilaxis por 100.000, según los datos epidemiológicos para Inglaterra y Gales. En aquellos en quienes puede realizarse la prueba de tuberculina, se considera positiva si es mayor de 15 mm con historia previa de vacunación con BCG, o mayor de 6 mm en ausencia de ésta<sup>39</sup>.

Según las guías del CDC 2005, la prueba de tuberculina no debe realizarse en personas con historia documentada de una prueba de tuberculina positiva o tratamiento previo para tuberculosis y se recomienda una placa de tórax en todas las personas con una prueba de tuberculina o IGRA positiva, y en quienes se considera iniciar tratamiento de tuberculosis latente para excluir tuberculosis pulmonar activa, mas no para su diagnóstico, y no está indicado el examen bacteriológico<sup>40</sup>.

Otros estudios, como la baciloscopía, la tomografía de alta resolución y el lavado broncoalveolar, son de utilidad para el diagnóstico de tuberculosis activa<sup>52</sup>.

La Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (SOLAPSO) recomienda realizar tuberculina y radiografía de tórax antes del inicio de terapia biológica y seguimiento con tuberculina cada año<sup>53</sup>.

## Conclusiones

La psoriasis es una entidad crónica y recurrente en la cual los pacientes pueden presentar períodos libres de enfermedad con la mayoría de los medicamentos disponibles. A medida que se agotan las posibilidades terapéuticas disponibles, el número de pacientes con terapia biológica estará en aumento.

Uno de los principales riesgos del bloqueo del TNF $\alpha$  y de la subunidad p40 de IL-12/IL23, es la tuberculosis latente, por lo que es importante considerar las características de ambas enfermedades en nuestra población para realizar un adecuado abordaje de las mismas. Es especialmente importante realizar un adecuado diagnóstico de tuberculosis latente y definir qué pacientes requieren tratamiento profiláctico, ya que éste puede tener un impacto negativo en el desarrollo de resistencia antibiótica del microorganismo.

Teniendo en cuenta la importancia de conocer el comportamiento de la tuberculina en los pacientes con psoriasis y compararla frente a las pruebas IGRA, la Universidad de Antioquia y la Universidad CES realizan un estudio comparativo de estas pruebas, con el fin de contribuir al abordaje de los pacientes que recibirán terapia biológica en países latinoamericanos.

## Agradecimientos

Al Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, GICIG, de la Universidad de Antioquia, a la Universidad CES y la Universidad de Antioquia.

Cofinanciación: Asociación Colombiana de Derma-

tología y Cirugía Dermatológica (ASOCOLDERMA), Laboratorios Wyeth-Pfizer, Universidad CES y Universidad de Antioquia.

## Referencias

1. Kang A, Won Lee H, Yoon H, Cho B, Koo Han S, Shim. Discrepancy between the TST and the IGRA for the diagnosis of LTB infection in an intermediate tuberculosis-burden country young. *JAMA*. 2005;293:2756-61.
2. Felipe OJ, Ruiz O, Valle R. Tuberculosis y tratamiento anti TNF. *Revista Colombiana de Reumatología* 2004;11:306-16.
3. Tsiori G, Gaitanis G, Kiorpelidou D, Dionysiou A, Efthymiou A, Daskalopoulos G, et al. Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. *Dermatology*. 2009;219:119-25.
4. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger P, et al. Screening for tuberculosis before anti-TNF treatment. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:621-22.
5. Desai N, Raste Y, Cooke NT, Harland CC. QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis in psoriasis patients commencing anti-tumour necrosis factor a therapy. *Br J Dermatol*. 2008;159:992-3.
6. Candia L, Marquez J, Gonzalez C, Santos AM, Londoño J, Valle R, Zabaleta J, Yaqub Z, Espinoza LR. Low frequency of anticyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis but not in cutaneous psoriasis. *J Clin Rheumatol*. 2006;12:226-9.
7. Jackson M. TNF- $\alpha$  inhibitors. *Dermatol Ther*. 2007;20:251-64.
8. Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol*. 2005;32:35-9.
9. Gardam M, Keystone E, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Antitumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:148-55.
10. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl.2):30-6.
11. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2007;16:779-98.
12. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445:866-73.
13. Nestle FO, Nickoloff BJ. Role of dendritic cells in benign and malignant lymphocytic infiltrates of the skin. *Dermatol Clin*. 1994;12:271-82.
14. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(Suppl.2):S67-S80.
15. Menssen A, Trommler P, Vollmer S, Schendel D, Albert E, Gürler L, et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol*. 1995;155:4078-83.
16. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nature Rev Immunol*. 2005;5:699-711.
17. Zippin JH. The genetics of psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2009;8:414-7.
18. Krüger-Krasagakis S, Galanopoulos VK, Giannikaki L, Stefanidou M, Tosca AD. Programmed cell death of keratinocytes in infliximab-treated plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;154:460-6.
19. Veale DJ, Ritchlin C, Fitzgerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl.2):26-9.
20. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2008;21:131-41.
21. Zaba LC, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Nogales KE, Guttmann-Yassky E, Cardinale I, Lowes MA, Krueger JG. Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1022-10.
22. Fitch E, Harper E, Skorcheva H, Kurtz S, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:461-7.
23. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1339-50.
24. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Dooley LT, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med*. 2007;356:580-92.
25. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362:118-28.
26. Mease PJ. Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:298-304.
27. Mease PJ. Cytokine blockers in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:37-40.
28. Young M, Furfarano N, Rai A. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. 2008;1:283-93.
29. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2009;22:40-55.
30. Wallis R. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon  $\gamma$ . *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2007;12:16-21.
31. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) technology appraisal guidance 180 (TA180). London, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
32. Stelara, official FDA information; 2009. Consultado diciembre 2009: Disponible en: [www.drugs.com](http://www.drugs.com).
33. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:736-42.
34. Escalante P. In the clinic: tuberculosis. *Ann Intern Med*. 2009;150:61-4.

35. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122-7.
36. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmunity Rev.* 2008;8:147-52.
37. Ministerio de la Protección Social. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Guía de la atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Programa de Apoyo a la Reforma de Salud/PARS. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; actualización septiembre 2009.
38. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:851-64.
39. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF $\alpha$  treatment. *Thorax.* 2005;60:800-5.
40. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV, STD, and TB Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment for latent tuberculosis. Atlanta: CDC, Division of Tuberculosis Elimination; 2005.
41. Mariette X, Salmon D, Group RATIO. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:791.
42. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV, STD, and TB. Targeted tuberculin testing and treatment for latent tuberculosis prevention. Atlanta: CDC, Division of Tuberculosis Elimination; 2000.
43. Interferon-assays for tuberculosis anergy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:519-21.
44. Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep.* 2008;34(ACS-6):1-13.
45. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:59-64.
46. Madariaga MG, Jalali Z, Swindells S. Clinical utility of interferon gamma assay in the diagnosis of tuberculosis. *J Am Board Fam Med.* 2007;20:540-7.
47. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007;146:340-54.
48. Zhao X, Mazlagic D, Flynn EA, Hernandez H, Abbott CL. Is the QuantiFERON-TB blood assay a good replacement for the tuberculin skin test in tuberculosis screening? A pilot study at Berkshire Medical Center. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:678-86.
49. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, Perich R, Sanchez-Torres A, Pastor C, Sanchez-Schwartz C, Medina M, Gamboa R, Ugarte M. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol.* 2008;35:776-81.
50. Soborg B, Ruhwald M, Hetland ML, Jacobsen S, Andersen AB, Milman N, Thomsen VO, Jensen DV, Koch A, Wohlfahrt J, Ravn P. Comparison of screening procedures for Mycobacterium tuberculosis infection among patients with inflammatory diseases. *J Rheumatol.* 2009;36:1876-84.
51. Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, Thielen AM, Barde C, Marazza G, Panizzon RG, Saurat JH. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol.* 2009;161:797-800.
52. Theis V, Rhodes J. Minimizing tuberculosis during anti-TNF treatment of IBS. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:19-30.
53. Primer Consenso Latinoamericano de Psoriasis. Rio de Janeiro, Brasil, 2009. Consultado diciembre 2009: Disponible en: [www.solapso.org/archivos/LATINOAMERICANO-1\\_2009.pdf](http://www.solapso.org/archivos/LATINOAMERICANO-1_2009.pdf)