

Correlación entre las pruebas QuantiFERON-TB Gold y tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes susceptibles de manejo con terapia biológica

REDERMIC **R** UV

Cadavid M, Acosta LT, Jiménez SB, Londoño AM

Resumen

ANTECEDENTES: la terapia biológica se asocia con aumento del riesgo de reactivación de la tuberculosis latente, lo que requiere evaluación previa al inicio del tratamiento, ya sea con prueba cutánea de tuberculina, QuantiFERON o ambas.

OBJETIVOS: comparar el resultado de QuantiFERON-TB Gold® y la prueba de tuberculina en pacientes susceptibles de recibir terapia biológica. Establecer si existe correlación entre los resultados de ambas pruebas.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal, comparativo de dos pruebas diagnósticas; se aplicó QuantiFERON-TB Gold® y prueba de tuberculina en 105 pacientes susceptibles de recibir terapia biológica. Se determinó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de cada una de las pruebas y la correlación entre ambas.

RESULTADOS: se incluyeron 105 pacientes con edad promedio de 50.7 ± 13.5 años. La prueba de tuberculina mostró sensibilidad de 69%, especificidad de 49%, valor predictivo positivo de 42% y valor predictivo negativo de 75.5%. Mientras que con el QuantiFERON la sensibilidad fue de 42%, la especificidad de 76%, el valor predictivo positivo de 69% y el valor predictivo negativo de 49%. La correlación (análisis kappa de Cohen) entre ambas pruebas fue de 0.18.

CONCLUSIONES: la tuberculina mostró mayor sensibilidad, pero baja especificidad, ratificando la necesidad de una prueba confirmatoria. El QuantiFERON-TB Gold In Tube demostró mayor especificidad con valores predictivos positivos altos, lo que valida su uso en la confirmación de las pruebas de tuberculina positivas. La implementación de esta prueba podría disminuir las tasas de resistencia a los medicamentos antituberculosos y toxicidad farmacológica por administración innecesaria de profilaxis.

PALABRAS CLAVE: psoriasis, tuberculosis latente, tuberculina, TST, *interferon-gamma release assay*, IGRA, QuantiFERON-TB Gold.

Departamento de Dermatología, Grupo de investigación de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dra. Tatiana Acosta
tatianaacostadermatologa@gmail.com

Este artículo debe citarse como

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 julio;60(4):283-294.

Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):283-294.

Agreement between QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test results for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients eligible for biologic therapy management.

Cadavid M, Acosta LT, Jiménez SB, Londoño AM



Abstract

BACKGROUND: Biological therapy is associated with increased risk of reactivation of latent tuberculosis, which requires assessment prior to initiation of therapy, either tuberculin skin test, QuantiFERON or both.

OBJECTIVES: To compare the result of QuantiFERON-TB Gold® and tuberculin test in patients for initiation of biological therapy. To establish whether there is a correlation between the results of both tests.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive, prospective, cross-sectional, comparative study of two diagnostic tests: QuantiFERON-TB Gold® and tuberculin test. Both tests were performed in 105 patients. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for each test and correlation between them were determined.

RESULTS: We included 105 patients with an average age of 50.7 ± 13.5 years. The tuberculin test showed sensitivity of 69%, specificity of 49%, positive predictive value of 42% and negative predictive value of 75.5%. While the QuantiFERON sensitivity was 42%, specificity 75.6%, positive predictive value was 69% and the negative predictive value of 49%. The correlation (Cohen kappa analysis) between the two tests was 0.18.

CONCLUSIONS: Tuberculin showed to have greater sensitivity, but low specificity, confirming the need for a confirmatory test. The QuantiFERON-TB Gold In Tube showed greater specificity with high positive predictive values, validating its use in confirming positive tuberculin tests. The implementation of this test could lead to a decrease in rates of tuberculosis drug resistance and unnecessary drug toxicity by use of prophylaxis.

KEYWORDS: psoriasis; latent tuberculosis; tuberculin; TST; interferon gamma release assay; IGRA; QuantiFERON-TB Gold

Departamento de Dermatología, Grupo de investigación de dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Correspondence

Dra. Tatiana Acosta
tatianaacostadermatologa@gmail.com

REDERMIC R UV

ANTECEDENTES

La psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante son enfermedades autoinmunitarias crónicas, recurrentes, asociadas con alta morbilidad, mala calidad de vida y necesidad de tratamientos prolongados, con escasa respuesta terapéutica en algunos casos. La terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) está aprobada por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) en casos graves y resistentes al tratamiento sistémico convencional de estas enfermedades,¹⁻⁵ pero estas terapias han incrementado el número de infecciones en la última década, especialmente la tuberculosis, con aumento de 14 veces la incidencia de reactivación de una tuberculosis latente en comparación con controles sanos.⁶⁻¹⁰ Los protocolos para la evaluación de los pacientes y para el diagnóstico de tuberculosis latente, antes de recibir el tratamiento con moléculas anti-TNF, tradicionalmente han sido la prueba cutánea de tuberculina (TST por sus siglas en inglés de *tuberculin skin test*) y una radiografía de tórax;¹¹ sin embargo, este enfoque con frecuencia no es suficientemente sensible para diagnosticar tuberculosis latente, en particular en los pacientes con enfermedades crónicas que tienen alteraciones inmunológicas inherentes o reciben tratamiento inmunomodulador.¹⁰⁻¹³

En países como Colombia, con alta exposición de la población a micobacterias tuberculosas y no tuberculosas^{14,15} y donde la mayoría de la población está vacunada contra la tuberculosis con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG),¹⁶ la prueba de tuberculina puede no ser adecuada y puede tener alta incidencia de resultados falsos positivos. Además, esta prueba tiene otros inconvenientes técnicos en el procedimiento y el análisis, como la necesidad de una segunda visita del paciente para la lectura de la prueba

inoculada y la variabilidad interoperador en la colocación y lectura de la prueba.^{17,18}

En los últimos años se han aprobado otros métodos diagnósticos más específicos que detectan la liberación de interferón gamma en respuesta a antígenos tuberculosos específicos, que son los llamados IGRA (*interferon-gamma release assays*), de los que existen dos técnicas comercializadas: el QuantiFERON-TB Gold In Tube (Cellestis®, Victoria, Australia) y el T-SPOT.TB (Oxford Immunotec®, Oxford, Reino Unido).¹⁹ La prueba de liberación de interferón gamma más estudiada clínicamente y aprobada es el QuantiFERON-TB Gold® en tubo de ensayo (QFT). El QuantiFERON Gold® evalúa la producción *in vitro* de interferón gamma por las células T sensibilizadas en respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis*-ESAT-6, CFP-10 y TB7.7, usando un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). También tiene mejor sensibilidad en pacientes inmunodeprimidos y no se ve afectada por la vacunación previa o la exposición a micobacterias no tuberculosas del ambiente.²⁰⁻²⁴

El uso de las pruebas QuantiFERON es cada vez más común para el diagnóstico de la tuberculosis latente en pacientes previo al inicio de las terapias biológicas. Los protocolos en Europa incluyen estas pruebas para este fin.^{25,26} En Colombia, país con incidencia importante de tuberculosis, se necesitan métodos más sensibles y específicos para el diagnóstico de tuberculosis latente, para aumentar la seguridad en la administración de terapia biológica y reducir los costos, la toxicidad y la resistencia micobacteriana secundaria a profilaxis antituberculosas innecesarias.^{25,27} La discordancia entre una prueba de tuberculina positiva y un QuantiFERON negativo en el mismo paciente puede deberse a resultados falsos positivos en la prueba de tuberculina en poblaciones con la vacuna BCG, contacto previo con micobacterias



no tuberculosas o posiblemente ser secundaria a los cambios inmunológicos asociados con la enfermedad psoriásica.^{28,29}

El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la respuesta entre la prueba de tuberculina y el QuantiFERON-TB Gold® en pacientes susceptibles de recibir terapia biológica y observar el comportamiento de estas pruebas en nuestra población.

Objetivos específicos: 1) determinar la sensibilidad y especificidad del QuantiFERON para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes elegibles para inicio de terapia biológica. 2) Identificar el valor predictivo positivo y negativo del QuantiFERON para el diagnóstico de tuberculosis latente en los pacientes mencionados. 3) Evaluar la relación entre la presencia o ausencia de cicatriz de vacuna BCG, el antecedente personal de tuberculosis y convivientes con tuberculosis y los resultados de las pruebas. 4) Sugerir recomendaciones que puedan llevar a la implementación de la prueba de QuantiFERON y su uso rutinario en pacientes que requieren iniciar una terapia biológica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal, comparativo de dos pruebas diagnósticas. Se incluyeron 105 pacientes con diagnóstico confirmado de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. El diagnóstico lo realizó un dermatólogo, gastroenterólogo o reumatólogo, respectivamente. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que firmaron el consentimiento informado.

Se excluyeron los pacientes con tuberculosis activa clínica o epidemiológica confirmada, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), insuficiencia renal o hepática o

en tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Se realizó la evaluación clínica completa y la recolección de los datos por medio de una encuesta en la que se incluyeron variables como antecedente de síntomas respiratorios crónicos, antecedentes personales o familiares de tuberculosis y antecedente de vacunación con BCG con cicatriz confirmada. El estudio fue aprobado por el comité de ética y de investigación de la Universidad CES y se siguió bajo los criterios de la declaración de Helsinki.

Realización de las pruebas

Todos los pacientes que recibirían terapia biológica se remitieron al Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT) de la Universidad CES, donde se sangraron para la prueba de QuantiFERON-TB Gold y luego se les aplicó la prueba cutánea de tuberculina.

Prueba de tuberculina. La prueba usada fue PPD Tuberculin Mammalian vía intradérmica, registro invima 2012M-0013148. Al paciente se le aplicaron 0.1 cc, en jeringa de tuberculina, en el brazo izquierdo, con lectura a las 72 horas con la técnica de deslizamiento del lápiz, que está reglamentada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y estandarizada en el laboratorio del ICMT.

Prueba de liberación de interferón gama (IGRA). El método IGRA usado fue el QuantiFERON-TB Gold® In Tube; se realizó según las instrucciones del fabricante. La muestra de sangre recolectada (3 mL) se dispuso en tres tubos: 1 mL en el tubo que contiene los antígenos de la tuberculosis (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7), 1 mL en el tubo con mitógeno (contiene fitohemaglutinina y es el tubo control positivo) y 1 mL en el tubo blanco (no contiene reactivo y el tubo control negativo), asegurándose que la muestra llegara a la línea negra señalada en cada tubo. Los tubos debían estar previamente a temperatura de 17-25° C. Una vez depositadas las muestras, los tubos

REDERMIC R UV

debían agitarse 10 veces y luego incubarse a 37°C durante 16 a 24 horas. Posteriormente los tubos se centrifugaron y se retiró el plasma para evaluar la cantidad de interferón gamma (UI/mL) producido por los linfocitos del paciente mediante la prueba de ELISA. La concentración de interferón gamma del tubo de blanco se restó de la concentración de interferón gamma del tubo de antígeno de tuberculosis y el tubo de mitógeno. Una prueba se consideró positiva para una respuesta de interferón gamma del tubo de antígeno de tuberculosis si ésta estaba significativamente por encima del valor del tubo blanco. La muestra de plasma estimulado con mitógeno sirvió como control positivo de interferón gamma para cada muestra probada. La baja respuesta al mitógeno (<0.5 UI/mL) indicó un resultado indeterminado cuando una muestra de sangre tenía también una respuesta negativa a los antígenos de tuberculosis. El resultado final se reportó como positivo, negativo o indeterminado.

Análisis estadístico

Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para describir las variables cualitativas y la mediana y desviación estándar se utilizaron para las variables cuantitativas. La concordancia entre las pruebas se evaluó mediante el coeficiente kappa de Cohen. Se realizaron análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y valores predictivos negativos de ambas pruebas. Los análisis se realizaron con SPSS Statistics 21 (programa de IBM), y con el programa Epidat 3.

RESULTADOS

Características clínicas y demográficas de los pacientes

Se reclutaron 114 pacientes de acuerdo con los criterios de elegibilidad, de los que nueve se excluyeron porque se les realizó la prueba de tuberculina en otro instituto, por lo que queda-

ron 105 pacientes. De estos pacientes, 61 (58%) eran hombres y la edad media fue de 50.7 ± 13.5 años. La mayoría de los pacientes tenía psoriasis ($n=87$, 83%), cinco pacientes (5%) tenían artritis psoriásica y los otros 13 pacientes (12%) tenían enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn o espondilitis anquilosante, con promedio de duración de la enfermedad de 15.16 ± 13.7 años al momento de ser incluidos en el estudio. Las características de los pacientes se resumen en el Cuadro 1.

En cuanto al tratamiento tópico y sistémico, 101 pacientes (96%) recibían al menos uno, 79 (76%) pacientes se aplicaban esteroides tópicos, 71 (68%) pacientes habían recibido tratamiento sistémico no biológico (que incluía fototerapia) y 34 (33%) pacientes habían recibido tratamiento biológico previo. De este último grupo, 23 pacientes padecían psoriasis, cuatro artritis psoriásica y siete otras enfermedades autoinmunitarias.

Cuadro 1. Resumen de las características clínicas, demográficas y los tratamientos de los pacientes

Sexo (hombre/mujer)	61/44
Edad (años), media $\pm$ DE	50.7 ± 13.5
Duración de la enfermedad (años), media $\pm$ DE	15.16 ± 13.7
Afecciones	
Psoriasis (n)	87 (83%)
Artritis psoriásica (n)	5 (5%)
Otras enfermedades autoinmunitarias (n)	13 (12%)
Espondilitis anquilosante	5
Artritis reumatoide	3
Colitis ulcerativa	3
Hidradenitis supurativa	1
Espondiloartropatía	1
Tratamientos previos (n)	
Esteroides tópicos	79 (76%)
Sistémicos no biológicos	71 (68%)
Sistémicos biológicos	34 (33%)
Comorbilidades	
Síndrome metabólico (n)	37 (35.5%)
Cicatriz por vacunación con BCG (n)	84 (80%)
Antecedente de tuberculosis (n)	7 (7%)
Convivientes con tuberculosis (n)	5 (5%)



Siete pacientes (7%) reportaron haber tenido tuberculosis, cinco pacientes (5%) antecedente epidemiológico de cohabitar con personas con diagnóstico de tuberculosis y 84 (80%) pacientes tenían cicatriz de la vacuna BCG.

Comparación de la prueba de tuberculina y QuantiFERON

Se analizaron inicialmente dos puntos de corte (>5 mm y >10 mm) para la prueba de tuberculina. De los 60 pacientes con prueba de tuberculina positiva, 59 pacientes tuvieron lecturas mayores a 10 mm; sólo un paciente estuvo en el intervalo de 5 a 10 mm, por tanto, se decidió tomar el valor de 5 mm como punto de corte para considerar la prueba de tuberculina positiva y analizar los datos. La mayoría de los pacientes con prueba de tuberculina positiva tenía entre 37 y 60 años de edad (Figura 1).

La lectura de la prueba de QuantiFERON fue cualitativa (resultado positivo, negativo o inde-

terminado). El QuantiFERON fue positivo en 36 (34%) pacientes y de éstos, 28 tenían psoriasis, uno artritis psoriásica y siete otras enfermedades autoinmunitarias). Ambas pruebas (tuberculina y QuantiFERON) fueron positivas en 25 pacientes (24%). Figura 2

Análisis de sensibilidad, especificidad, correlación y concordancia entre la prueba de tuberculina y el QuantiFERON

Se realizó el ejercicio de sensibilidad y especificidad para cada prueba como patrón de referencia. Al tomar como patrón de referencia la prueba de tuberculina, la sensibilidad del QuantiFERON fue de 42% y la especificidad de 76%, mientras que el valor predictivo positivo fue de 69% y el valor predictivo negativo de 49%. Al tomar como patrón de referencia el QuantiFERON, la sensibilidad de la tuberculina fue de 69% y la especificidad de 49%, el valor predictivo positivo de 42% y el valor predictivo negativo de 75.5% (Cuadro 2).

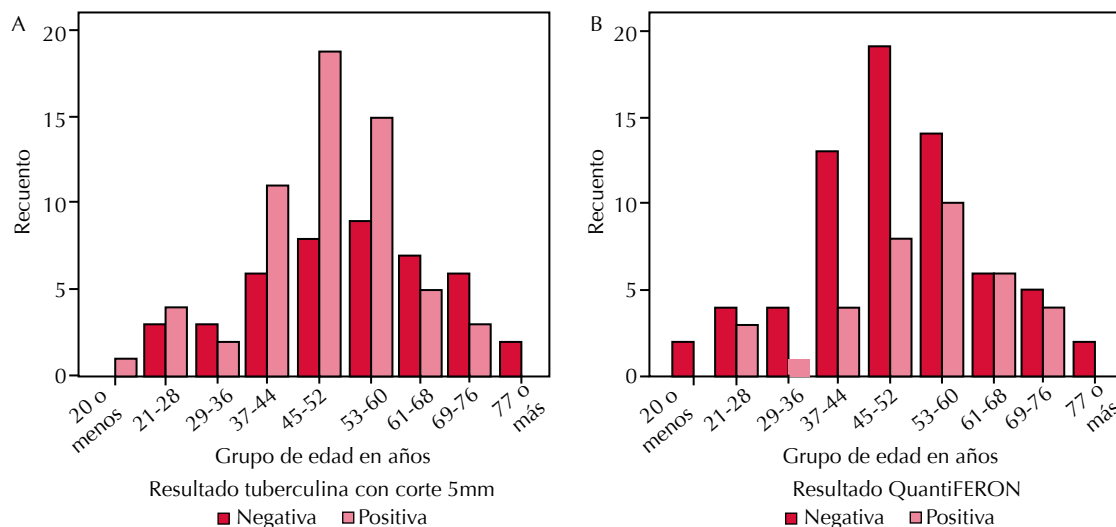


Figura 1. Resultados de las pruebas evaluadas de acuerdo con el grupo etario. **A.** Prueba cutánea de tuberculina. **B.** QuantiFERON-TB Gold en tubo de ensayo.

REDERMIC R UV

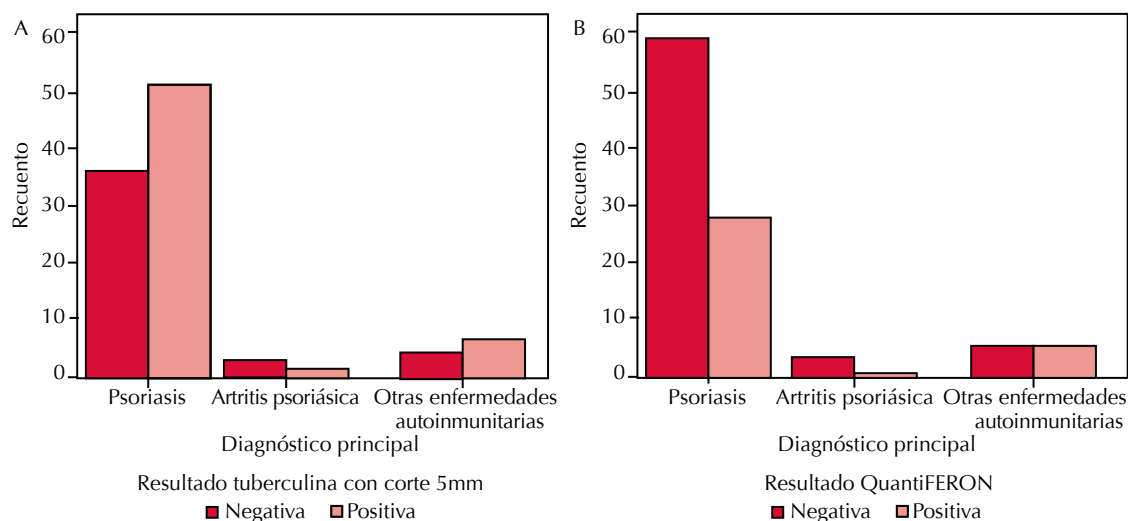


Figura 2. Resultados de las pruebas según la enfermedad de base de los pacientes. **A.** Prueba de tuberculina. **B.** QuantiFERON TB Gold.

Cuadro 2. Análisis de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las pruebas

Valores de la prueba cutánea de tuberculina (TST) tomando como patrón de referencia el QuantiFERON

TST	Porcentaje	IC (95%)
Sensibilidad	69	53.01-85.88
Especificidad	49	36.75-61.80
Valor predictivo positivo	42	28.36-54.97
Valor predictivo negativo	75.5	24.73-43.84

Valores del QuantiFERON-TB Gold (QTF) tomando como patrón de referencia la prueba cutánea de tuberculina

QTF	Porcentaje	IC (95%)
Sensibilidad	42	28.36-54.97
Especificidad	75.5	61.89-89.22
Valor predictivo positivo	69	53.01-85.88
Valor predictivo negativo	49	36.75-61.80

El análisis de correlación kappa de Cohen entre un resultado positivo de la prueba de tuberculina y un resultado positivo de QuantiFERON fue de 0.18, lo que indica correlación baja entre ambas pruebas.

Asociación de la cicatriz de vacuna BCG, antecedente epidemiológico o personal de tuberculosis con la respuesta a la tuberculina y al QuantiFERON-TB Gold®

De los pacientes con prueba de tuberculina positiva, 50 (86%) tenían cicatriz de la vacuna BCG, mientras que de los pacientes con prueba positiva de QuantiFERON, 29 (83%) la tenían. De los siete pacientes con antecedente personal de tuberculosis, tres (43%) tuvieron las pruebas de tuberculina y de QuantiFERON positivas, dos pacientes (28.5%) sólo tuvieron positiva la prueba de tuberculina y los otros dos (28.5%) sólo tuvieron positiva la prueba de QuantiFERON. De los cinco pacientes con antecedente de convivientes con tuberculosis, cinco (100%) tuvieron la prueba de tuberculina positiva y sólo uno (20%) tuvo la prueba de QuantiFERON positiva.

DISCUSIÓN

El aumento del riesgo de tuberculosis asociado con la terapia biológica plantea la necesidad de



implementar mejores pruebas diagnósticas para la búsqueda de tuberculosis latente previo al inicio de estos tratamientos.⁶ Hasta el momento existen dos pruebas para este propósito: la prueba de tuberculina, que por años se ha usado de rutina en nuestro país, y el QuantiFERON, de aparición más reciente y de uso actual en países industrializados, que ha mostrado superioridad en cuanto a especificidad.^{6,10,16}

La prueba de tuberculina fue positiva en más de la mitad de los pacientes y de éstos, la mayoría tuvo lecturas superiores a 10 mm. Estas observaciones se correlacionan con estudios previos que han mostrado que la enfermedad de base puede alterar la respuesta a la tuberculina. En enfermedades dermatológicas, y en especial la psoriasis, se ha demostrado que los cambios inmunológicos implicados en la fisiopatogenia pueden llevar a sobreestimar los valores de la prueba de tuberculina como parte de una reacción isomórfica o fenómeno de Koebner;^{27,30} mientras que en otras enfermedades, como la artritis reumatoide, los datos son variables, hay estudios que demuestran que la tuberculina puede mostrar respuestas anérgicas,³¹ mientras que otro estudio publicado en nuestra ciudad (Medellín, Colombia) demostró respuesta aumentada en la tuberculina, incluso en pacientes con artritis reumatoide que recibían tratamiento inmunosupresor.³²

Sólo 24% de los pacientes tuvo ambas pruebas positivas y, al realizar el análisis de correlación de kappa de Cohen entre éstas, se obtuvo resultado de 0.18, lo que indica la baja correlación entre los resultados. La bibliografía describe hallazgos similares al nuestro. En el estudio de Latorre y colaboradores,³³ efectuado en 103 pacientes con psoriasis moderada a severa, susceptibles de recibir terapia biológica o en seguimiento de la misma, se compararon dos pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA), QuantiFERON-TB Gold y T-SPOT.TB con

la prueba cutánea de la tuberculina; se encontró correlación de kappa de 0.43 entre las pruebas de QuantiFERON y la tuberculina, mientras que entre las dos pruebas de QuantiFERON la correlación fue alta (kappa de 0.699). En el estudio de Garcovich y su grupo,³⁴ realizado en 50 pacientes con psoriasis moderada a severa no vacunados con la vacuna BCG, se les hizo prueba de QuantiFERON-TB Gold In Tube y prueba de tuberculina en tres ocasiones, por un periodo de 12 meses, que dio un valor de kappa de 0.32 a los 12 meses. En un estudio realizado por López y su grupo³² en nuestra población (Medellín, Colombia), que comparó la respuesta entre una prueba de liberación de interferón gamma de fabricación local y la prueba de tuberculina en pacientes con artritis reumatoide que requerían inicio de terapia biológica, se encontró concordancia global entre ambas pruebas de 80% con coeficiente de kappa de 0.48. Asimismo, otros estudios reportaron baja concordancia entre la prueba de tuberculina y el QuantiFERON en pacientes con otras enfermedades inflamatorias, como enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide en poblaciones endémicas y no endémicas de tuberculosis.³⁵⁻³⁷

En nuestro estudio, la muestra de sangre para realizar el QuantiFERON se tomó previo a la realización de la prueba de tuberculina para evitar la posibilidad de que sus resultados se alteraran. Asimismo, el QuantiFERON es una prueba *in vitro* que mide la producción de interferón por parte de los linfocitos T como respuesta de memoria a antígenos micobacterianos a los que el sistema inmunitario estuvo previamente en contacto; mientras que la tuberculina es una prueba de hipersensibilidad retardada al microorganismo, mediada por células, así que la realización de ambas pruebas de manera simultánea no se contrapone en ningún momento.

Es difícil evaluar la sensibilidad y especificidad de las pruebas de liberación de interferón gam-

REDERMIC R UV

ma porque no hay una auténtica prueba patrón de referencia para el diagnóstico de tuberculosis activa (el diagnóstico se establece al reunir varios criterios, como los datos clínicos, antecedentes epidemiológicos de exposición a la tuberculosis, pruebas de laboratorio y radiografía de tórax) y mucho menos para el diagnóstico de tuberculosis latente en individuos asintomáticos.¹⁸ Las estrategias que se han intentado implementar para obtener datos al respecto han sido seguir a los pacientes de manera prospectiva y evaluar la progresión a tuberculosis activa, evaluar personas que han estado en contacto con pacientes con infección tuberculosa activa comprobada y estratificar su riesgo en cuanto al grado de exposición o analizar la concordancia entre las pruebas existentes (tuberculina y QuantiFERON e IGRA).^{19,38} Hay datos escasos de sensibilidad y especificidad de las pruebas en la bibliografía; sin embargo, en la revisión de Arias-Guillen¹⁹ refieren sensibilidad de 70% para la prueba de tuberculina y de 81% para el QuantiFERON-TB Gold.

En nuestro estudio, la sensibilidad del QuantiFERON fue de sólo 42%, mientras que la sensibilidad de la prueba de tuberculina fue de 69%, con valor predictivo negativo para esta última de 71.5%; a pesar de que el resultado no es mayor a 90%, la tuberculina se mostró como una buena prueba de tamizaje para descartar la enfermedad en la mayoría de los casos cuando el resultado es negativo. Sin embargo, cuando el resultado de la tuberculina es positivo, la posibilidad de falsos positivos es muy alta (especificidad de 49%). En este punto el QuantiFERON adquiere su valor real porque es una prueba más específica (76%) que cuando es positiva da certeza de 69% de que el paciente tiene tuberculosis. Estos hallazgos son concordantes con los resultados encontrados previamente en la bibliografía, que demuestra que el QuantiFERON es una prueba más específica porque no se ve afectada por el antecedente de vacunación con la vacuna BCG ni la exposición a otras micobacterias no tuberculosas del ambiente.^{22,39,40}

En el metanálisis realizado por Menzies y su grupo²⁴ demuestran que las pruebas de liberación de interferón gamma son sumamente específicas, especialmente en poblaciones que han sido vacunadas con BCG, pero la sensibilidad de ambas pruebas (tuberculina y QuantiFERON) es subóptima, porque ninguna de ellas es capaz de diferenciar entre tuberculosis latente y enfermedad activa.

Sin embargo, hay otros estudios que afirman que la vacunación con BCG puede alterar la respuesta a la prueba de tuberculina sólo durante un tiempo, como el estudio de Piñeiro y colaboradores,⁴¹ en el que se plantea que sólo durante los tres años siguientes a la aplicación de la vacuna ocurre interferencia con la lectura de la tuberculina y el estudio de Menzies y su grupo,⁴² en el que sólo 8% de los pacientes que recibieron la vacuna BCG al nacimiento tuvieron tuberculina positiva 15 años después de la aplicación de la vacuna. Por lo que algunos recomiendan ignorar el antecedente de vacunación BCG al momento de interpretar una prueba de tuberculina en países con incidencia alta de tuberculosis.⁴³ En Colombia se aplica la vacuna BCG al nacimiento por protocolo y no se repite; esto explica por qué la mayoría de pacientes tenía cicatriz de vacuna BCG (80%), pero no explica la gran cantidad de pacientes adultos con tuberculina positiva en nuestro estudio. Encontramos que por encima de los 20 años de edad los valores de tuberculina son altos, especialmente en el grupo de 37 a 60 años (Figura 1), con 43% de pruebas de tuberculina positivas. Mientras que si analizamos la positividad del QuantiFERON en el mismo grupo etario, éste sólo fue positivo en 21% de los casos, lo que podría llevarnos a pensar que hay otros factores que causan falsos positivos de la prueba de tuberculina, como pueden ser la exposición a otras micobacterias no tuberculosas en el ambiente.^{44,45}

De los pacientes con antecedente personal de tuberculosis, todos tuvieron al menos una prueba



positiva; tres pacientes (43%) tenían tuberculina y QuantiFERON positivos, dos pacientes (28.5%) sólo la prueba de tuberculina positiva y los otros dos pacientes (28.5%) sólo el QuantiFERON positivo. En estos casos, es difícil analizar y sacar conclusiones al respecto porque nuestro estudio es de corte transversal y no hubo seguimiento de los pacientes ni de las pruebas. Además, se sabe que cuando se realizan pruebas de liberación de interferón gamma de manera seriada pueden producirse conversiones y reversiones de los resultados, al ser estas pruebas dinámicas, al igual que ocurre con la tuberculina cuando se realiza de manera seriada (efecto Booster); sin embargo, aún no está claro de qué manera esto influye al momento de interpretar los resultados.^{17,19,46} Se cree que las reversiones de las pruebas de liberación de interferón gamma pueden producirse por curación de la infección tuberculosa (con tratamiento o de manera espontánea), variaciones biológicas entre individuos con pruebas positivas o por variabilidad del procesamiento de la muestra en el laboratorio.¹⁹ Con base en lo anterior, pensamos que el hallazgo de los dos pacientes que tuvieron la prueba de tuberculina positiva y el QuantiFERON negativo podría explicarse por la negativización o reversión del QuantiFERON en el tiempo que ocurre luego de que la infección reciente es controlada y la respuesta inmunitaria cambia de células T activadas a células T de memoria, como se observó en un trabajo realizado en India, en el que 24% de los trabajadores que tenían QuantiFERON-TB Gold positivo se negativizó a los 18 meses,⁴⁷ mientras que los dos pacientes que tuvieron la prueba de tuberculina negativa con QuantiFERON positivo podrían corresponder con resultados débilmente positivos o justo por encima del nivel de corte, o más remotamente a conversión del QuantiFERON, que implicaría una nueva infección de adquisición reciente que aún no es detectable por el método de tuberculina. Además, encontramos que había cinco pacientes con el QuantiFERON positivo, aun con el antecedente de haber sido tratados, lo que podría deberse a que el tratamiento fue

reciente y aún no habían negativizado la prueba, se reinfectaron o estaban mal tratados.

De los cinco pacientes que tenían convivientes con tuberculosis, la tuberculina fue positiva en todos, mientras que el QuantiFERON sólo dio positivo en un paciente, lo que podría indicar que sólo este último tiene tuberculosis latente y que los demás pacientes tuvieron resultados falsos positivos con la prueba de tuberculina.

Con los resultados obtenidos en este estudio, podemos decir que la prueba de tuberculina es una prueba sensible, pero su mayor validez resulta cuando es negativa, lo que confirma su utilidad como prueba de tamizaje, pero con poca especificidad, por lo que se requiere, sobre todo en los casos de resultados positivos, una prueba confirmatoria como el QuantiFERON para evitar falsos positivos que lleven a quimioprofilaxis innecesarias con la consiguiente toxicidad y resistencia medicamentosa.

El QuantiFERON-TB Gold® usado en este estudio demostró que es una prueba que puede usarse con validez en nuestra población para confirmar o detectar casos de tuberculosis latente; sin embargo, y al ser conscientes de los costos que implicaría el uso rutinario de esta prueba para nuestro sistema de salud, pensamos que la tuberculina debe ser la prueba de tamizaje rutinaria y el QuantiFERON-TB Gold® se reserve para la confirmación de los resultados positivos de la prueba de tuberculina o en los casos en los que haya dudas en el diagnóstico.

Agradecimientos

Al grupo del Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT), Medellín, Colombia, a la Dra. Liliana Montoya (epidemióloga de la Universidad CES), Dra. Lina María Yassin (Dra. en Ciencias Básicas Biomédicas, inmunóloga) y a la Dra. Valeria de Bedout, por toda la ayuda prestada durante la realización de este trabajo.

REDERMIC R UV

REFERENCIAS

- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-279.
- Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8:601-611.
- Jackson JM. TNF- alpha inhibitors. *Dermatol Ther* 2007;20:251-264.
- Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, 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;58:851-864.
- Kimura K, Takayanagi R, Yokoyama H, Yamada Y. Theory-based analysis of the anti-inflammatory effect of TNF inhibitors on rheumatoid arthritis. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014;29:272-277.
- Yoo IK, Choung RS, Hyun JJ, Kim SY, et al. Incidences of serious infections and tuberculosis among patients receiving anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Yonsei Med J* 2014;55:442-448.
- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-155.
- Hernandez C, Cetner AS, Jordan JE, Puangsuvan SN, Robinson JK. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:363-380;quiz 382-384.
- Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2007;12:16-21.
- Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis* 2015;74:1212-1217.
- Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2008;8:147-152.
- Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756-2761.
- 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- α treatment. *Thorax* 2005;60:800-805.
- Hernández Sarmiento JM, Correa N, Correa M, Franco JG, et al. Tuberculosis among homeless population from Medellín, Colombia: associated mental disorders and socio-demographic characteristics. *J Immigr Minor Health* 2013;15:693-699.
- Rueda ZV, López L, Vélez LA, Marín D, et al. High incidence of tuberculosis, low sensitivity of current diagnostic scheme and prolonged culture positivity in four Colombian prisons. A cohort study. *PLoS ONE* 2013;8:80592.
- Ministerio de la protección social. Retos y acciones futuras del Programa Ampliado de Inmunizaciones. Colombia 2006-2010. 2010.
- Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-1173.
- Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson KA, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001;357:2017-2021.
- Arias Guillén M. Advances in the diagnosis of tuberculosis infection. *Arch Bronconeumol* 2011;47:521-530.
- Andrisani G, Armuzzi A, Papa A, Marzo M, et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:21-25.
- Canadian Tuberculosis Committee (CTC). Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep* 2008;34:1-13.
- Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59-64.
- Madariaga MG, Jalali Z, Swindells S. Clinical utility of interferon gamma assay in the diagnosis of tuberculosis. *J Am Board Fam Med* 2007;20:540-547.
- 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;146:340-354.
- Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF- α therapy. *Swiss Med Wkly* 2007;137:620-622.
- Desai N, Raste Y, Cooke NT, Harland CC. QuantiFERON-TB Gold testing for tuberculosis in psoriasis patients commencing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Br J Dermatol* 2008;158:1137-1138.
- Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, Thielen AM, et al. 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.
- 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;132:678-686.



29. Silva LCR, Silveira GG, Arnone M, Romiti R, et al. Decrease in *Mycobacterium tuberculosis* specific immune responses in patients with untreated psoriasis living in a tuberculosis endemic area. Arch Dermatol Res 2010;302:255-262.
30. Tsiouri G, Gaitanis G, Kiorpelidou D, Dionysiou A, et al. Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. Dermatology 2009;219:119-125.
31. Ali M, Ponchel F, Wilson KE, Francis MJ, et al. Rheumatoid arthritis synovial T cells regulate transcription of several genes associated with antigen-induced anergy. J Clin Invest 2001;107:519-528.
32. López Y, Vargas F, Velásquez M, Ortiz C, et al. Correlation between the response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens and the tuberculin skin test in patients with rheumatoid arthritis in Colombia. Biomedica 2013;33:226-232.
33. Latorre I, Carrascosa JM, Vilavella M, Díaz J, et al. Diagnosis of tuberculosis infection by interferon-gamma release assays in patients with psoriasis. J Infect 2014;69:600-606.
34. Garcovich S, Ruggeri A, D'Agostino M, Ardito F, et al. Clinical applicability of Quantiferon-TB-Gold testing in psoriasis patients during long-term anti-TNF-alpha treatment: a prospective, observational study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1572-1576.
35. Soborg B, Ruhwald M, Hetland ML, Jacobsen S, et al. Comparison of screening procedures for *Mycobacterium tuberculosis* infection among patients with inflammatory diseases. J Rheumatol 2009;36:1876-1884.
36. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, et al. 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;35:776-781.
37. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:19-30.
38. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002;347:1860-1866.
39. Lein AD, von Reyn CF, Ravn P, Horsburgh CR, et al. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex and those with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Diagn Lab Immunol 1999;6:606-609.
40. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:736-742.
41. Piñeiro R, Mellado MJ, Cilleruelo MJ, García-Ascaso M, et al. Tuberculin skin test in bacille Calmette-Guérin-vaccinated children: how should we interpret the results? Eur J Pediatr 2012;171:1625-1632.
42. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Respir Dis 1992;145:621-625.
43. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:221-247.
44. Duman N, Ersoy-Evans S, Karadağ O, Aşçıoğlu 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;53:1286-1292.
45. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, et al. Predictive value of interferon-g release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012;12:45-55.
46. Hill PC, Jeffries DJ, Brookes RH, Fox A, et al. Using ELISPOT to expose false positive skin test conversion in tuberculosis contacts. PLoS ONE 2007;2:183.
47. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:349-355.