

TRABAJOS ORIGINALES

# Tuberculosis latente en pacientes con psoriasis candidatos a tratamiento sistémico. Estudio de corte transversal y cohorte retrospectiva

Latent tuberculosis in patients with psoriasis candidates for systemic treatment. Cross-sectional study and retrospective cohort

Pamela Figueroa<sup>1</sup>, Lucila Suar<sup>2</sup>, Carla Barbini<sup>1</sup>, Aníbal Parigini<sup>1</sup>, Solange Golbert<sup>3</sup>, Lena Eimer<sup>2</sup>, Ana De Pablo<sup>4</sup> y Corina Busso<sup>5</sup>

## RESUMEN

**Antecedentes:** el uso de terapias biológicas para los pacientes con psoriasis moderada a severa está creciendo debido a su mayor eficacia y menor tasa de efectos adversos. Las pautas para el tratamiento de estos pacientes enfatizan la obligación de descartar una infección activa y latente de tuberculosis (TBC) antes de la prescripción.

**Objetivo:** describir la prevalencia y la incidencia de la TBC latente en pacientes con psoriasis moderada a severa en tratamiento sistémico, evaluados en la Unidad de Psoriasis del Hospital Universitario Austral desde enero de 2012 hasta agosto de 2018.

**Diseño:** estudio descriptivo de corte transversal y cohorte retrospectiva. Los datos se obtuvieron de la base de datos de pacientes con psoriasis de la Unidad de Psoriasis. Se incluyeron todos los pacientes con psoriasis moderada o severa en tratamiento sistémico o en condiciones de iniciarlo y que tuvieran una PPD basal. Las variables cualitativas, nominales y ordinales se analiza-

ron con porcentajes. Las variables cuantitativas numéricas continuas se analizaron con medias y desviaciones estándar. La prevalencia y la incidencia se informaron como proporción con intervalo de confianza (IC) del 95%.

**Resultados:** 93 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La forma clínica predominante fue psoriasis en placas 80% ( $n = 74$ ) y en el 61% ( $n = 45$ ) fue severa. La prevalencia de tuberculosis latente fue del 16% (IC 95%: 8,5 a 23,4) ( $n = 15$ ) y la tasa de incidencia fue del 5% (IC 95%: 2,42 a 7,18).

**Conclusiones:** la búsqueda de una infección subyacente de TBC es imperativa, sobre todo en la Argentina, donde todavía es un problema de salud pública.

**Palabras clave:** psoriasis, tuberculosis latente.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (1): 30-34

## ABSTRACT

**Background:** currently, the use of biological therapies for patients with moderate to severe psoriasis is growing, because of their greater efficacy and lower adverse effects rate. Guidelines for the management of these patients emphasize the obligation to rule out an active and latent tuberculosis (TB) infection before prescription.

**Objective:** describe the prevalence and incidence of latent tuberculosis in patients with moderate to severe psoriasis under systemic treatment, evaluated at the Psoriasis Unit of the Hospital Universitario Austral from January 2012 to August 2018.

**Design:** descriptive, cross-sectional study and retrospective cohort. The data were obtained from the database of patients with psoriasis of the Hospital Psoriasis Unit. All patients with psoriasis diagnose under systemic treatment and PPD testing were included. The qualitative

variables, nominal and ordinal, were analyzed using percentages. Continuous numerical quantitative variables were analyzed using means and standard deviations. Both prevalence and incidence were reported as proportion with 95% CI (confidence interval).

**Results:** ninety three patients met the inclusion criteria. The predominant clinical form was plaque psoriasis 80% (74) and 61% (45) presented severe psoriasis. The prevalence of latent tuberculosis was 16% (95% CI 8.5-23.4). The incidence rate was 5% per year (95% CI 2.42-7.18).

**Conclusions:** the search for underlying TB infection is mandatory, especially in Argentina, where it is still a public health problem.

**Key words:** psoriasis, latent tuberculosis.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (1): 30-34

<sup>1</sup> Médico Residente<sup>2</sup> Médica de Planta, Coordinadora de la Unidad de Psoriasis<sup>3</sup> Jefa de Residentes<sup>4</sup> Subjefa del Servicio<sup>5</sup> Jefa del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Pamela Figueroa

E-mail: pfiguero@cas.austral.edu.ar

Fecha de trabajo recibido: 3/10/2018

Fecha de trabajo aceptado: 23/5/2019

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica, multisistémica, que afecta a 1-3% de la población general, caracterizada por un estado inflamatorio responsable de las manifestaciones tanto cutáneas como articulares, ungueales, cardiovasculares y hepáticas, entre otras<sup>1,2</sup>.

Existen distintos índices clinimétricos que permiten evaluar la severidad y extensión de la dermatosis, así como el impacto en la calidad de vida de la persona afectada. El tratamiento se adecua a estos parámetros por el grado de compromiso cutáneo y también por la afectación en la calidad de vida del paciente. Ciertas localizaciones, como palmoplantar, genital, cuero cabelludo o en pliegues, pueden requerir tratamientos sistémicos, con independencia de la superficie cutánea afectada<sup>2</sup>.

En el momento de optar por un tratamiento sistémico, en especial inmunosupresor, es importante descartar previamente enfermedades infecciosas o latentes producidas por agentes como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) y TBC<sup>3</sup>.

La TBC es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo y, según los datos provenientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016 la incidencia anual mundial fue de 10,4 millones de personas y, en la Argentina, de 26,5 cada 100.000 habitantes<sup>4</sup>.

Se considera infección activa de tuberculosis (ATB) a aquella que genera síntomas clásicos de la enfermedad y suele asociarse a la positividad de la reacción intradérmica con el derivado proteico purificado (PPD) o radiografía de tórax con hallazgos de infección pulmonar. Se define infección latente de tuberculosis (ILT) a aquella en la que el paciente no presenta síntomas ni hallazgos radiográficos, pero puede detectarse por medio de una PPD positiva  $\geq 5$  mm<sup>5</sup>.

El Hospital Universitario Austral cuenta con una Unidad de Psoriasis que se especializa en el tratamiento y seguimiento de pacientes severos que frecuentemente requieren terapéutica inmunosupresora. Por ello, consideramos de especial interés conocer las características de nuestra población respecto de su riesgo de infección tuberculosa.

Se realizó un estudio de corte transversal y cohorte retrospectiva con el objetivo de describir la prevalencia e incidencia de la tuberculosis latente en pacientes

con indicación de tratamiento sistémico que se encontraban en seguimiento por la Unidad de Psoriasis del Hospital Universitario Austral desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de agosto de 2018.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal y cohorte retrospectiva. Se incluyeron todos los pacientes de 18 años o más con diagnóstico clínico de psoriasis en placas moderada o severa, según el *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI, índice de severidad del área de psoriasis), psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustulosa, psoriasis en localizaciones especiales (palmoplantar, genital, invertida y ungueal) en tratamiento sistémico o en condiciones de iniciarlo (acitretina, ciclosporina, metotrexato, infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab o secukinumab), en seguimiento en la Unidad de Psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Austral, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de agosto de 2018. Se excluyeron del estudio los pacientes que no realizaron radiografía de tórax ni PPD como método de tamizaje pretratamiento o intratamiento sistémico.

Los datos se recolectaron a partir de la base de datos de pacientes con psoriasis autorizada por el Comité Institucional de Evaluación de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral. Todos los datos obtenidos fueron anonimizados.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, forma clínica de psoriasis, grado de severidad, tratamientos inmunosupresores realizados, dosis del inmunosupresor recibida en el momento de la PPD basal y en el control con PPD anual, informe de radiografía de tórax basal y anual desde la primera cita hasta el último control en la unidad, e informe de PPD basal y anual desde la primera cita hasta el último control en la Unidad de Psoriasis.

Las variables cualitativas, nominales y ordinales se describieron a través de proporciones o porcentajes. Las variables cuantitativas numéricas continuas se describieron como medias con sus desvíos estándar. Tanto la prevalencia como la incidencia fueron informadas como una proporción con el intervalo de confianza del 95% correspondiente.

## RESULTADOS

Se incluyeron 93 pacientes, de ellos un 67% ( $n = 62$ ) eran hombres. La media de edad de la muestra fue de  $52,08 \pm 17,56$  años. Respecto de la forma clínica, predominó el grupo de pacientes con psoriasis en placas 80% ( $n = 74$ ), seguida de la palmoplantar, que representó un 10% ( $n = 9$ ); psoriasis eritrodérmica, un 4% ( $n = 4$ ); invertida, un 3% ( $n = 3$ ), seguidas de las formas genital, en gotas y ungueal, un 1% ( $n = 1$ ) cada una (Gráfico 1).

Dentro de la forma en placas, el 61% ( $n = 45$ ) fue severa según el PASI  $\geq 10$ , seguida de un 27% ( $n = 20$ ) con psoriasis moderada con PASI de 5 a 10, y un 12% ( $n = 9$ ) no tenía registro de PASI por encontrarse en tratamiento sistémico en el momento de su ingreso en la unidad (Gráfico 2).

Del total de los pacientes evaluados ( $n = 93$ ), el 80% ( $n = 74$ ) no recibían tratamiento sistémico en el momento de la realización de la PPD en nuestro Servicio; de los 19 restantes que sí estaban recibiendo tratamiento, 17 lo hacían con terapias sistémicas, y 2, con fototerapia UVB de banda angosta. Es importante comentar que de los 17 pacientes en tratamiento sistémico, en el 71% ( $n = 12$ ) era tratamiento inmunosupresor (Gráfico 3).

La prevalencia de ILTB fue del 16% (IC 95%: 8,5 a 23,4) ( $n = 15$ ) y la tasa de incidencia, del 5% (IC 95%: 2,42 a 7,18). De los pacientes con ILTB, ninguno estaba recibiendo medicación sistémica en el momento de la PPD basal en el Hospital Austral y el 86% de este grupo ( $n = 13$ ) tenían psoriasis en placas severa, mientras que el 7% ( $n = 1$ ) correspondió a un paciente con psoriasis en gotas y el 7% ( $n = 1$ ) restante se trató de un paciente con psoriasis eritrodérmica (Gráfico 4). Tres de los pacientes con ILTB habían recibido tratamientos inmunosupresores previos en otras instituciones y no fue posible esclarecer si habían realizado una PPD reciente en otra institución por lo cual, si bien es poco probable, no puede descartarse que se tratara de falsos positivos por efecto *booster*.

De los 15 pacientes con tuberculosis latente, 12 recibieron profilaxis con isoniacida 300 mg/día por 6 meses y los 3 restantes se perdieron en el seguimiento. A partir del primer mes de profilaxis antifúngica, los 12 pacientes mencionados iniciaron conjuntamente el tratamiento sistémico contra la psoriasis: 7 de ellos realizaron tratamiento con metotrexato, 2 recibieron un anti-TNF- $\alpha$  (adalimumab y etarcept), uno fue tratado con acitretina, uno con un anti-IL-17A (secukinumab) y uno recibió ciclosporina de inicio, en simultáneo con la isoniacida, ya que en el momento de la evaluación se encontraba eritrodérmico. En todos los casos tratados, no hubo posteriormente ninguna infección activa de tuberculosis.

Del total de nuestra población con PPD de inicio negativa ( $n = 78$ ), el 6,4% ( $n = 5$ ) evolucionó con viraje de PPD intratratamiento, lo que se interpretó como un aumento de esta a valores iguales o mayores de 5 mm respecto de la PPD previa. Las radiografías de tórax en todos los casos fueron normales. Todos los pacientes presentaban psoriasis en placas severa y se encontraban en tratamiento con metotrexato en el momento de la positividad de la PPD. El tiempo promedio entre el uso de este tratamiento y el momento de la conversión fue de 19,2 meses. Todos estaban recibiendo una dosis de 15 mg semanales y realizaron profilaxis con isoniacida 300 mg/día por 6 meses, sin intercurencias ni suspensión del tratamiento.

Cabe resaltar el caso de un paciente con psoriasis en placas severa en tratamiento con un agente biológico anti-TNF- $\alpha$  (adalimumab) que, a pesar de tener una PPD basal negativa y una radiografía de tórax normal, evolucionó con tuberculosis ganglionar diseminada al mes de iniciada la administración del agente biológico.

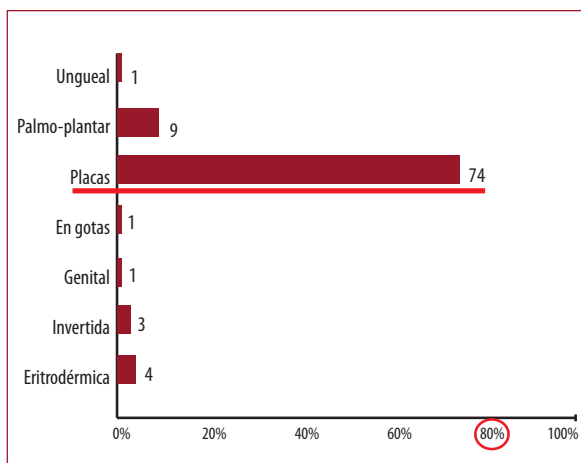


GRÁFICO 1: Forma clínica. Predominó el grupo de pacientes con psoriasis en placas 80% ( $n = 74$ ).

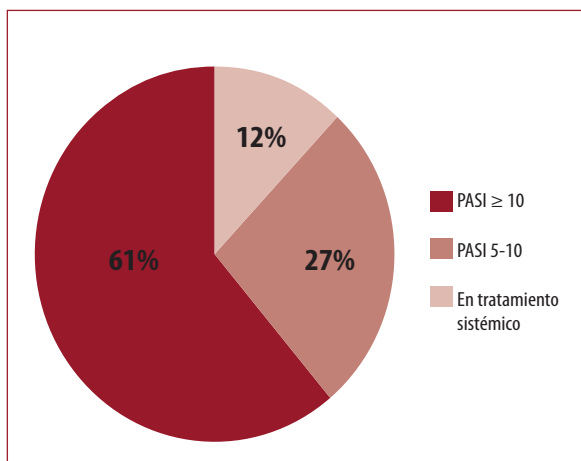


GRÁFICO 2: Grado de severidad medido según PASI. Psoriasis en placas.

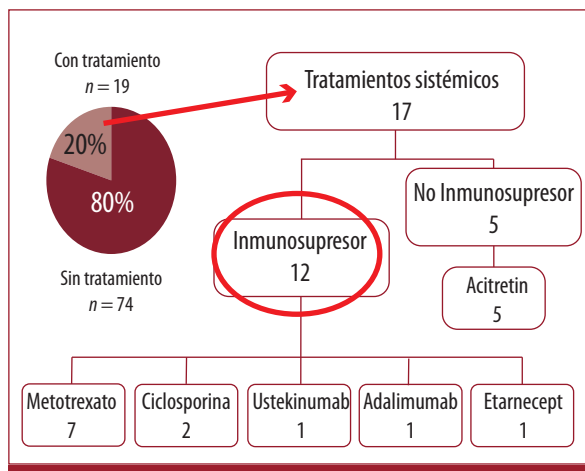


GRÁFICO 3: Pacientes en tratamiento en el momento de la PPD inicial (n = 93).

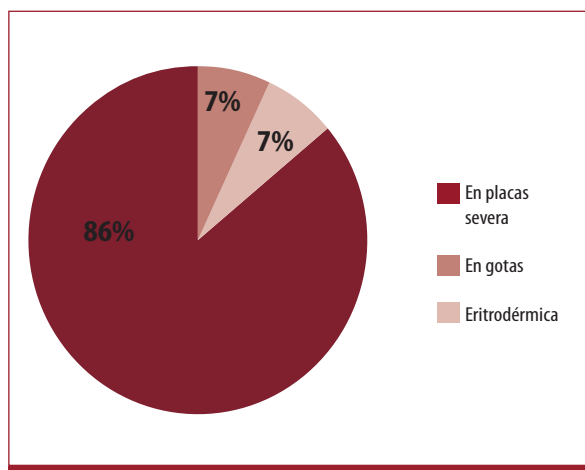


GRÁFICO 4: Forma clínica de pacientes con ILTB.

## COMENTARIOS

El reservorio más importante de TBC es el ser humano infectado que no tiene signos ni síntomas que permitan identificarlo. Se trata de una población sana y portadora del bacilo vivo en fase latente, en quienes una disminución en su sistema inmunitario puede desencadenar la reactivación del microorganismo y causar la enfermedad. En consecuencia, en los pacientes candidatos a recibir tratamiento sistémico con inmunosupresores es obligatorio descartar previamente una infección por TBC<sup>4</sup>.

En nuestra unidad, la prevalencia de ILTB fue del 16%, mayor que la encontrada en un estudio de una clínica dermatológica privada en Miami, cuya prevalencia de ILTB fue del 4,5% en 444 pacientes con psoriasis moderada a severa en tratamiento con agentes biológicos. La mayor frecuencia de ILTB encontrada por nuestro grupo investigador posiblemente se deba a la mayor tasa de esta enfermedad en nuestro país, en comparación con los Estados Unidos, más aún si se

considera que el estudio se realizó en la Provincia de Buenos Aires, que tiene el mayor índice de TBC de la Argentina<sup>4</sup>.

De la totalidad de los pacientes con ILTB de nuestro estudio, 80% (n = 12) completaron la profilaxis con isoniacida 300 mg/día por 6 meses según las recomendaciones del Servicio de Infectología. Ninguno de ellos desarrolló una infección activa por TBC posteriormente, lo que puede haberse debido a la estrategia preventiva empleada o por tratarse de PPD basales con resultados falsos positivos.

Del total de nuestra población, el 5,4% (n = 5) evolucionó con viraje de PPD intratratamiento. Todos presentaban psoriasis en placas severa y se encontraban en tratamiento con metotrexato en el momento de la positividad de la PPD. En un estudio recientemente publicado, se plantea que los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato tendrían mayor riesgo de presentar falsos positivos de la PPD, con independencia de la vacunación previa con BCG. Esto podría deberse a que las células T de la sangre periférica en los pacientes tratados con ese fármaco producirían más interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) después de una estimulación no específica<sup>6</sup>. Por otro lado, si bien existe evidencia en la literatura médica de casos de infección activa por TBC en pacientes en tratamiento con metotrexato, la mayor preocupación de una reactivación de ILTB debería centrarse en el grupo de los pacientes con tratamiento anti-TNF- $\alpha$ <sup>7-9</sup>. La citocina TNF- $\alpha$ , además de regular la supervivencia celular, la apoptosis y la necrosis programada en las infecciones por *M. tuberculosis*, contribuye a la defensa del huésped por un efecto antimicrobiano directo en el bacilo. Por lo tanto, las terapias anti-TNF- $\alpha$  contribuirían al desarrollo de la enfermedad activa<sup>10</sup>. De estos fármacos, el más asociado con una reactivación de la TBC es el infliximab, mientras que el etarnecept es el de menor riesgo<sup>8</sup>.

Cabe resaltar el hallazgo en nuestro estudio de un caso de psoriasis en placas severa en tratamiento con adalimumab que, a pesar de tener una PPD basal negativa, evolucionó con tuberculosis ganglionar diseminada al mes de iniciado el agente biológico. Si se considera que el paciente no tuvo síntomas ni estudios complementarios positivos anteriores al tratamiento inmunosupresor, se podría inferir que forma parte de la población con ILTB. Sin embargo, para definir el cuadro como tal, el paciente debería haber presentado una PPD positiva al inicio, aunque podría haberse tratado de un falso negativo<sup>9</sup>.

El paciente recibió tratamiento con esquema antituberculoso completo según la indicación del Servicio de Infectología por 9 meses y finalmente se indicó profi-

laxis con isoniácida 300 mg/día por un año. Durante los 9 meses de tratamiento antituberculoso el paciente realizó fototerapia UVB de banda angosta, con escasa respuesta (PASI 13); por este motivo, una vez completado el esquema antifímico, se inició tratamiento con un anti-IL-17A (secukinumab), con lo cual alcanzó un PASI 100 a la semana 4. La elección de retomar el tratamiento con un fármaco anti-IL-17A luego de la tuberculosis ganglionar diseminada se basó en el perfil de seguridad de este frente a la tuberculosis<sup>10,11</sup>.

La PPD es una herramienta de pesquisa de baja especificidad<sup>12</sup>. Seguramente el uso de técnicas para tamizaje más específicas (IGRA, T-SPOT.TB y QuantiFERON®-TB Gold In-Tube) en grupos vulnerables a las infecciones por TBC, como los pacientes expuestos a tratamientos inmunosupresores, devendría en una reducción de los falsos positivos y negativos, y evitaría tanto la infecciones activas por TBC como los efectos adversos

no deseados del tratamiento antifímico. Esto se demostró en un estudio comparativo de ambas herramientas diagnósticas, en el que a 10 de 12 pacientes que presentaban PPD positiva y T-SPOT.TB negativa no se les administró tratamiento antifímico y no se produjo TBC en un período de 76 semanas de seguimiento, a pesar de estar en tratamiento con un anti-TNF- $\alpha$ <sup>13</sup>.

## CONCLUSIONES

En nuestro Servicio, se encontró una prevalencia y una incidencia llamativas de ILTB, lo cual, si bien podría tener relación con la alta incidencia de esta infección en nuestro país, también podría deberse a la poca especificidad y sensibilidad de la PPD.

Es imperativa la aplicación de técnicas de detección precoz de ILTB antes del inicio del tratamiento y durante el seguimiento. Además, es necesario el uso de nuevas técnicas de detección, más sensibles y específicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Christophers E. Psoriasis: epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-320.
2. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. En: Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. 8.ª ed. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2014;18:197-231.
3. Mariette X, Vencovsky J, Lortholary O, Gómez R, et al. The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region. [En línea]. *RMDOpen*, 28 de abril de 2015;1(1):e000044. [consultado agosto 2018]. doi:10.1136/rmdopen-2014-000044.
4. Bossio JC, Fernández H, Gómez L, Mordini N, et al. Boletín epidemiológico de tuberculosis en Argentina. *Ministerio Nacional de Salud* 2018;1:1-45.
5. Parsons PE, Beck J, Celedón JC, Schnapp LM, et al. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:221-247.
6. Arias Guillén M, Sánchez Menéndez MM, Alperi M, Riestra S, et al. High rates of tuberculin skin test positivity due to methotrexate therapy: False positive results. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:538-546.
7. Vadillo Font C, Hernández García C, Pato E, Morado IC, et al. Incidence and characteristics of tuberculosis in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rev Clin Esp* 2003;203:178-182.
8. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-1265.
9. Calvo Bonachera J, Bernal Rosique MS. Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento. *Rev NeumoSur* 2012;43:487-497.
10. Rodríguez Jiménez P, Viladrich I, Chicharro P, Solano López G, et al. Consenso multidisciplinar sobre prevención y tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. Adaptación al paciente dermatológico. [En línea]. *Actas Dermosifiliogr*, 19 de marzo de 2018. [Consultado julio 2018]. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.013>.
11. Kammüller M, Griffiths CE, Kapoor N, Brees D, et al. Inhibition of IL-17 A by secukinumab treatment shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Transl Immunology* 2017;25: 6-11.
12. Ponce de León D, Acevedo Vázquez E, Sánchez Torres A, Cucho M, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1360-1361.
13. Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, Thielen AM, et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumor necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma assay vs tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009;161:797-800.