

# ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



## Etanercept e infección latente tuberculosa

B. González-Sixto\* y M.Á. Rodríguez-Prieto

Servicio de Dermatología. Complejo Asistencial de León. León. España.

### PALABRAS CLAVE

Factor de necrosis tumoral alfa;  
Etanercept;  
Tuberculosis

### KEYWORDS

Alpha tumor necrosis factor;  
Etanercept;  
Tuberculosis

### Resumen

Los fármacos que bloquean el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) aumentan el riesgo de reactivación de infección latente tuberculosa (ILT). El riesgo es mayor con los anticuerpos monoclonales que con etanercept.

Para reducir este riesgo se recomienda realizar el cribado de infección latente tuberculosa previo al inicio del tratamiento. El cribado incluye una historia clínica completa, exploración física, prueba de tuberculina, detección *in vitro* de producción de interferón- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) y radiología de tórax. Las limitaciones de las distintas pruebas deben ser tenidas en cuenta por el médico. Tras el diagnóstico de infección latente tuberculosa el paciente ha de recibir tratamiento con isoniacida durante 9 meses.

A pesar de un cribado y tratamiento adecuados de la ILT los pacientes en terapia con fármacos anti-TNF- $\alpha$  pueden desarrollar tuberculosis activa. Por tanto, debe realizarse seguimiento clínico de los mismos para detectar signos de tuberculosis activa con cuadros atípicos y diseminados.

© 2010 Elsevier España, y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Etanercept and infection –latent tuberculosis

### Abstract

Drugs that block the tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) increase the risk of reactivation of latent tuberculosis infection (LTI). The risk is greater with monoclonal antibodies than with etanercept. In order to reduce this risk, screening of latent tuberculosis infection should be performed prior to the initiation of the treatment. Screening includes a complete clinical history, physical examination, tuberculin test, *in vitro* detection of interferon- $\gamma$  (INF $\gamma$ ) production and a chest x-ray. The limitations of the different tests should be taken into consideration by the physician. After the diagnosis of latent tuberculosis infection, the patient must receive treatment with isoniazide for 9 months.

In spite of screening and adequate treatment of latent tuberculosis treatment, the patients receiving treatment with anti-TNF $\alpha$  drugs may develop active tuberculosis. Thus, the patient should undergo clinical follow-up to detect signs of active tuberculosis with atypical and disseminated pictures.

© 2010 Elsevier España, and AEDV. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bgonsix@aedv.es (B. González-Sixto)



**Figura 1** Placas eritemato-descamativas infiltradas en el tronco, los miembros superiores e inferiores.

### Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 37 años sin alergias medicamentosas conocidas con psoriasis de 9 años de evolución, que presentaba brotes intermitentes de intensidad moderada-grave a pesar de recibir tratamiento rotacional con ciclosporina, psolarenos más rayos UVA (PUVA), UVB, acitetrino y re-PUVA. En febrero de 2008 acude a consulta por lesiones localizadas en la cabeza, el tronco y las extremidades (fig. 1) con un *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) 17,9. Previo al inicio del tratamiento con etanercept se realizaron las pruebas complementarias detalladas en tabla 1. Destaca una prueba tuberculínica 7 mm en paciente vacunado en la infancia con BCG, quantiferón negativo y presencia de un granuloma puntiforme en la radiología de tórax. Ante un dudoso contacto con paciente tuberculoso se le remite para valoración por el Servicio de Medicina Interna, que le recomienda profilaxis con isoniacida 300 mg/día durante 9 meses. Al mes de iniciado el tratamiento con isoniacida se prescribe etanercept 50 mg/ dos veces a la semana con PASI 0 a las 20 semanas. Actualmente está en tratamiento con etanercept 50 mg a la semana con lesiones maculosas ma-

**Tabla 1** Pruebas complementarias pretratamiento

Hemograma
Bioquímica
Coagulación
Prueba de la tuberculina y refuerzo
Quantiferón
VIH, VHB, VHC
Radiología de tórax

VHB: virus de la hepatitis B, VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



**Figura 2** Máculas marronáceas en el tronco, los miembros superiores e inferiores.

rroñáceas residuales (fig. 2) y una alta satisfacción del paciente con los resultados obtenidos. Se realizaron controles clínicos y analíticos sin detectar hepatotoxicidad ni síntomas de tuberculosis activa en el corto periodo de seguimiento del paciente.

### Discusión

#### Epidemiología

La incidencia de la tuberculosis a nivel mundial se estima en torno a 9,3 millones de casos nuevos en 2007 (139/100.000 habitantes) con cerca de dos millones de muertes por tuberculosis, un tercio de la población mundial infectada por tuberculosis con importantes diferencias en cuanto a tasas de incidencia entre países y 0,5 millones de casos multirresistentes al tratamiento<sup>1,2</sup>.

La tuberculosis en España es una enfermedad de declaración obligatoria a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Se estima su incidencia en 18,21 casos/100.000 habitantes en el año 2007, con una distribución por Comunidades Autónomas no homogénea, sin olvidar que hasta un 30% de los casos podrían no ser declarados<sup>3</sup>.

Según datos del *European Center for Disease Prevention and Control* España, unido a otros 5 países europeos, suman en torno a dos tercios de los pacientes con enfermedad tuberculosa en Europa, ocupando el noveno lugar en cuanto a tasas de incidencia en el año 2006<sup>4</sup>.

#### Riesgo de tuberculosis

Los fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), entre ellos etanercept, aumentan el riesgo de desarrollar tuberculosis<sup>5-22</sup>. La mayoría de los casos de tuberculosis en

relación con los tratamientos anti-TNF- $\alpha$  son posteriores a su comercialización, derivando en la incorporación de la recomendación de realizar el cribado de tuberculosis previo al inicio del tratamiento con estos fármacos. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de realizar evaluaciones de los perfiles de seguridad postcomercialización.

Este riesgo ha sido cuantificado por Dharamsi et al, que han evaluado el perfil riesgo/beneficio de un paciente con psoriasis que recibe tratamiento con fármacos anti-TNF- $\alpha$ . Para obtener un PASI 75% con etanercept el número de pacientes a tratar sería 2,1, y el número de pacientes a tratar para que se presente tuberculosis varía entre 1.500-160.000<sup>23</sup>.

Tras el contacto con un paciente con tuberculosis activa nos encontramos que un 5% de estos desarrollará una tuberculosis primaria y en un 95% de los contactos su sistema inmunitario responderá frente a *Mycobacterium tuberculosis* deteniendo la multiplicación de los bacilos, al englobarlos dentro de granulomas que constituyen la base de la infección latente tuberculosa (ILT), de los cuales entre el 5-10% desarrollará una tuberculosis por reactivación endógena a lo largo de su vida<sup>24</sup>. Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar enfermedad se encuentran los inmunodeprimidos (incluyendo aquí los que reciben tratamiento con fármacos anti-TNF- $\alpha$ ).

El TNF- $\alpha$  tiene un papel destacado en el control de la infección tuberculosa mediante la activación macrofágica, la formación y mantenimiento de granulomas y la muerte bacteriana<sup>25</sup>. El TNF- $\alpha$  es secretado fundamentalmente por los monocitos/macrófagos, desencadenando la secreción de múltiples citocinas como el interferón gamma (INF- $\gamma$ ), interleucina (IL)-6, IL-8, entre otras, que tiene como resultado la formación de los granulomas que buscan el control intramacrofágico de los patógenos. El INF- $\gamma$  tiene un papel sinérgico con el TNF- $\alpha$  en la activación macrofágica.

Esta función del TNF- $\alpha$  en el control de la infección tuberculosa se ha puesto de manifiesto ante la evidencia epidemiológica del aumento del riesgo de tuberculosis en pacientes que reciben fármacos anti-TNF- $\alpha$ , y por los resultados obtenidos en modelos animales<sup>26,27</sup>.

El riesgo de reactivación depende de dos variables en nuestros pacientes: el efecto inmunomodulador del tratamiento y la tasa de tuberculosis latente de la población<sup>28</sup>.

En modelos animales se sugiere que existe una tasa de reactivación de la infección tuberculosa latente mayor en aquellos que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales que con etanercept; sin embargo, el riesgo de progresión a enfermedad tuberculosa, tras un contacto, sería el mismo para los dos tipos de fármacos (anticuerpos monoclonales y etanercept)<sup>29</sup>. Este hecho es importante sobre todo en pacientes que viven en países con alta incidencia de tuberculosis.

Estos datos experimentales parecen reflejarse en la práctica diaria. El riesgo de reactivación de infección tuberculosa latente durante el tratamiento con los distintos fármacos anti-TNF- $\alpha$  no es el mismo, siendo mayor para los anticuerpos monoclonales (infiximab y adalimumab) que para etanercept<sup>6,9,11,15,16,30</sup>, aunque no existe ningún estudio que compare directamente las tasas de tuberculosis en ambos tipos de tratamiento en pacientes con los mismos factores de riesgo para tuberculosis.

La ratio de casos de tuberculosis en relación con el tratamiento con los distintos fármacos (infiximab:adalimumab:

etanercept) aunque variable según los estudios desde 1,3:-:1 hasta 20:23:1, es mayor para los anticuerpos monoclonales<sup>9,15-17,30</sup>. Conforme a los datos del registro prospectivo francés RATIO, el riesgo de tuberculosis es mayor en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-TNF, al comparar con el uso del receptor soluble anti-TNF, con una *odds ratio* de 13,3 (intervalo de confianza [IC] 95% 2,6-69,0) en el caso de infiximab y de 17,1 (IC95% 3,6-80,6) en el caso de adalimumab, al comparar con etanercept<sup>30</sup>.

Incluso Wajdula et al<sup>31</sup> concluyen que los pacientes que reciben etanercept no presentan una incidencia de tuberculosis mayor en comparación con la población general.

Distintas limitaciones observadas, tales como que los datos están extraídos de registros de farmacovigilancia voluntarios que pueden infraestimar las tasas reales, que la recogida de datos puede ser incompleta no valorando factores como la patología médica subyacente o tratamientos concomitantes, que a los pacientes que recibían infiximab al principio no se les realizaba el cribado de forma sistemática y que los sujetos que recibían infiximab se localizaban, en mayor medida, en países europeos con mayor tasa de prevalencia de tuberculosis, pueden actuar como factores de confusión. Sin embargo, estos factores no podrían explicar en exclusiva las diferencias estimadas<sup>30</sup>.

Los mecanismos que explicarían estas diferencias no son bien conocidos, aunque se postulan distintas alternativas:

1. Infiximab y adalimumab presentan mayor afección frente al TNF- $\alpha$ , con una vida media mayor, en comparación con etanercept, constituyendo complejos más estables con el TNF- $\alpha$  soluble y transmembrana que explicarían una inhibición mayor y más duradera del TNF- $\alpha$ <sup>28</sup>.
2. Así mismo, infiximab puede producir lisis celular mediada por el complemento de células que expresen TNF- $\alpha$  transmembrana como macrófagos y monocitos, mientras que etanercept no<sup>32</sup>.
3. Los anticuerpos monoclonales anti-TNF- $\alpha$  inhiben la producción de INF- $\gamma$ , mientras que etanercept no, por mecanismos distintos a la inhibición de la producción de IL-10, que es suprimida por los tres fármacos<sup>33,34</sup>.
4. Otros mecanismos propuestos son la supresión de la maduración de los fagosomas macrofágicos por parte de los anticuerpos monoclonales y no por etanercept, proceso esencial en la presentación de los antígenos micobacterianos para el inicio de la respuesta inmune adaptativa<sup>35</sup> y una mejor penetración de los anticuerpos monoclonales en los granulomas, pudiendo permanecer en niveles más altos que etanercept<sup>29</sup>. Este último hecho también podría explicar la efectividad de infiximab y adalimumab en el tratamiento de otras enfermedades granulomatosas, como la enfermedad de Crohn, la sarcoidosis y la uveítis.

La latencia y la linealidad temporal de los casos de tuberculosis en los pacientes con etanercept parecen indicar que aquellos que presentan tuberculosis de forma concomitante al tratamiento con etanercept en un 50% se relacionan con progresión a enfermedad tras un contacto con un paciente con tuberculosis activa, y el otro 50% por reactivación de una infección tuberculosa latente. En cambio, en aquellos que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF- $\alpha$  (infiximab, adalimumab) la balanza se

inclina claramente hacia la reactivación de infección tuberculosa latente<sup>36</sup>. El 43% de los casos de tuberculosis en relación con infliximab se presentan en los primeros 90 días, mientras que sólo el 10% de los asociados con etanercept ocurren en estos 90 días iniciales<sup>9</sup>.

### Cribado y pruebas diagnósticas

El cribado de ILT y su tratamiento previo al inicio de la terapia son los pilares fundamentales para disminuir su incidencia en este grupo de pacientes de riesgo, disminuyendo hasta un 78-85% los casos de tuberculosis si se realiza de forma apropiada<sup>7,37,38</sup>. Es necesario destacar la responsabilidad del prescriptor si no lo realiza de forma adecuada y la necesidad de realizar auditorías externas a la hora de valorar la implementación de las guías terapéuticas propuestas, pudiendo conocer así los distintos talones de Aquiles<sup>30,39,40</sup>.

Para el diagnóstico de la ILT carecemos de una prueba de referencia. Actualmente disponemos de dos tipos de pruebas, como son la realización de la prueba tuberculínica (PT) y la determinación *in vitro* de la producción de IFN- $\gamma$ . La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica<sup>41</sup> recomienda seguir el algoritmo de la figura 3 para el diagnóstico de la ILT.

La PT pone de manifiesto una reacción de hipersensibilidad retardada frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Su principal inconveniente es la falta de especificidad, la pérdida de sensibilidad en inmunodeprimidos y personas recientemente infectadas, y que no es útil para discriminar entre las personas infectadas las que van a desarrollar enfermedad tuberculosa de las que no.

Se considera positiva cuando en la lectura a las 72 horas el diámetro de induración es superior a 5 mm, excepto en pacientes vacunados, donde no es posible determinar de forma segura si se debe a una infección tuberculosa o a reacciones cruzadas con la vacunación, por lo que ha de valorarse de forma individualizada; cuanto mayor indura-

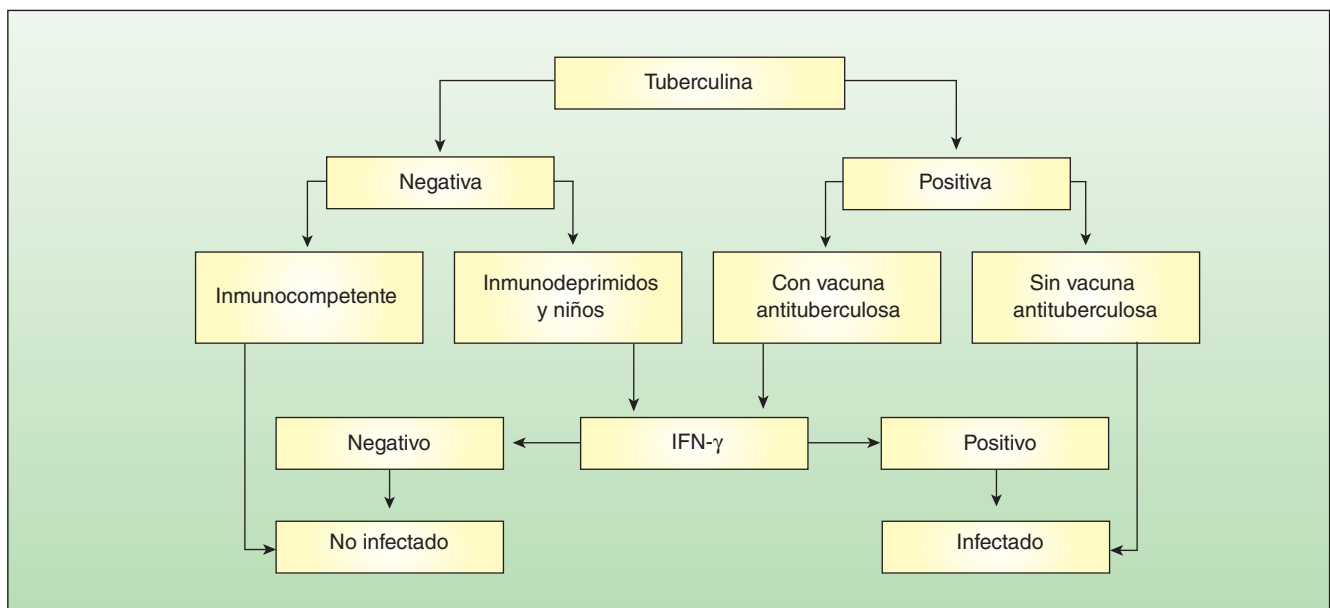
ción mayor probabilidad de que se deba a infección tuberculosa, sobre todo si es superior a 15 mm.

Es mandataria la repetición de PT a los 7-10 días si esta es negativa<sup>39</sup>; la respuesta al PPD con el tiempo puede atenuarse, obteniendo falsos negativos si no se repite una segunda PT que desencadena el denominado efecto de refuerzo. La realización repetida de PT no induce sensibilidad tuberculínica.

Las nuevas técnicas de determinación *in vitro* de la producción de IFN- $\gamma$  se basan en la detección de la liberación de IFN- $\gamma$  por linfocitos T sensibilizados frente a distintos antígenos específicos (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7) localizados en la región genómica RD1 del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, pero ausentes en el BCG y otras micobacterias no tuberculosas a excepción de *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. szulfaei*. Esta característica permite discriminar entre individuos infectados y vacunados o expuestos a otras micobacterias<sup>42,43</sup>.

En comparación con la tuberculina presenta mayor especificidad y, al menos, igual sensibilidad, no presenta efecto refuerzo, incluye controles para detectar anergia, preserva la confidencialidad y evita la visita de lectura; pero tiene un mayor coste, se ha detectado variabilidad al repetir la prueba, se necesita un laboratorio equipado con personal entrenado y se desconoce el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa cuando son positivos. Cuando se obtienen niveles altos en la producción de IFN- $\gamma$  se sugiere que existe un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa, pero su negatividad o niveles bajos no excluye esta posibilidad<sup>44</sup>.

Existen varios métodos de detección de IFN- $\gamma$  (*quantiferon in tube gold* y T-SPOT) que difieren en la técnica (ELISA frente a ELISPOT) y en la población celular objeto de medida (sangre total frente a células mononucleares sanguíneas). Ambos utilizan tiempos de incubación tras la estimulación antigénica de las células productoras de IFN- $\gamma$  de 18-24 horas. Para la detección de infecciones antiguas latentes se ha pro-



**Figura 3** Algoritmo para el diagnóstico de la infección latente tuberculosa según las Recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. IFN- $\gamma$ : interferón gamma.

puesto un método alternativo con un periodo de incubación de 6 días, importante en pacientes con alto riesgo de reactivación de tuberculosis<sup>45</sup> frente al QNF-IT y T-SPOT, que serían herramientas útiles en infecciones recientes o activas.

Ante la presencia de resultados indeterminados hemos de ser cautos en su interpretación, ya que pueden ser debidos a varias causas: utilización de fitohemaglutinina-P en el control, incapacidad del sistema inmune para elaborar una respuesta celular adecuada, manejo inadecuado de la muestra o mala técnica. Igualmente se consideran resultados indeterminados si el control es negativo o alto en ausencia de antígeno<sup>46</sup>. Si la determinación se realiza por ELISPOT parece tener menor porcentaje de resultados indeterminados<sup>47</sup>, incluidos los pacientes inmunodeprimidos<sup>48</sup>.

Los datos obtenidos en pacientes inmunodeprimidos, aunque son escasos, sugieren que la determinación de IFN- $\gamma$  podría ser una mejor prueba para el cribado frente a PT al relacionarse de forma más estrecha su positividad con la presencia de factores de riesgo para tuberculosis<sup>49-51</sup>, incluyéndose aquí los pacientes que reciben tratamiento con fármacos anti-TNF- $\alpha$ . Aunque tal vez hablar de inmunomodulación sea más adecuado que de inmunosupresión, pudiendo no ser comparables los resultados obtenidos en otros pacientes inmunosuprimidos. Su uso durante el tratamiento con fármacos anti-TNF- $\alpha$  todavía no está bien establecido y debe valorarse el posible aumento en el número de falsos negativos<sup>52</sup>.

Laffite et al<sup>53</sup> presentan el primer estudio con seguimiento a 4 años en pacientes con psoriasis que evalúa la utilidad de la determinación de INF- $\gamma$  para el cribado de ILT en sujetos candidatos a tratamiento anti-TNF- $\alpha$ . Realizan ambas pruebas: PT y determinación de INF- $\gamma$ , pero sólo consideran diagnóstico de ILT la positividad frente a INF- $\gamma$ . No observan casos de tuberculosis activa en los pacientes que presentaban PT positiva y determinación de INF- $\gamma$  negativo. Sólo se presenta un caso de tuberculosis en un paciente que sí había realizado tratamiento con rifampicina de forma adecuada. Su uso podría sustituir a la PT al encontrar una fuerte asociación entre la positividad de T-SPOT.TB con factores de riesgo de tuberculosis.

Las guías de manejo clínico no son uniformes recomendando uno u otro método diagnóstico: PT únicamente<sup>54,55</sup> en todas las situaciones o cuando el paciente no está inmunodeprimido previamente<sup>56</sup>, con repetición de la prueba si es negativa a los 7-15 días<sup>57</sup>, determinación de IFN- $\gamma$  aislada<sup>58</sup> o la utilización combinada<sup>21,59-62</sup>.

La realización conjunta de PT y la detección de IFN- $\gamma$ <sup>63</sup> podría ser una opción para optimizar al máximo el diagnóstico de infección latente tuberculosa, hasta que cuestiones pendientes como qué pacientes tienen riesgo de progresión a tuberculosis y cuáles se beneficiarán del tratamiento de la ILT cuando la determinación de IFN- $\gamma$  es positiva se resuelvan. Con esta estrategia podemos aumentar la iatrogenia al realizar tratamientos de ILT innecesarias, pero estaría justificado probablemente al valorar el riesgo/beneficio en los pacientes que reciben fármacos anti-TNF- $\alpha$ .

Si se indican las dos pruebas diagnósticas ha de realizarse primero la determinación de INF- $\gamma$  y después la PT<sup>60,64</sup>.

Aunque hemos centrado la discusión en los nuevos métodos diagnósticos, otros elementos fundamentales en el cribado son la historia clínica, la exploración física y la radiología de tórax. Igualmente cabe destacar la importancia

de la interrelación con especialistas de otras áreas como Neumología y Medicina Interna, elementos necesarios en la correcta valoración de los pacientes.

Tras una primera infección la inmunidad adquirida suele proteger frente a exposiciones posteriores, pero existe la posibilidad de reinfección ante nuevos contactos, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

Se recomienda la realización del cribado de forma anual en pacientes que reciben tratamiento anti-TNF- $\alpha$ <sup>65-68</sup>, sobre todo en aquellos con riesgo de exposición a tuberculosis.

## Tratamiento

Quando se establece el diagnóstico de ILT previo al inicio de su tratamiento es imperativo descartar enfermedad tuberculosa activa.

El tratamiento de elección de la ILT es isoniacida durante 9 meses<sup>41,69</sup>. Pautas de mayor duración que no han demostrado diferencias estadísticamente significativas en pacientes inmunocompetentes podrían tener mayor relevancia clínica en sujetos inmunodeprimidos<sup>70</sup>.

Otras alternativas son:

1. Rifampicina e isoniacida tres meses con eficacia similar y mejor cumplimiento.
2. Rifampicina 4 meses.
3. Rifampicina y pirazinamida dos meses, inicialmente no recomendada por aumento de efectos secundarios a nivel hepático.

Debe realizarse seguimiento clínico hasta la finalización del tratamiento y la vigilancia de probables efectos secundarios<sup>41</sup>, destacando la hepatotoxicidad con controles analíticos previos al tratamiento, al mes y luego según el riesgo, que puede estar aumentado en los pacientes que reciben anti-TNF- $\alpha$ , ya que un porcentaje elevado ya ha recibido tratamiento con otros fármacos hepatotóxicos como el metotrexato.

Es de vital importancia insistir en la adherencia al tratamiento, ya que esta puede ser muy baja.

La efectividad del tratamiento de ILT se estima en torno al 60%, con casos de tuberculosis activa a pesar del mismo. Isoniacida no previene las tuberculosis por *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes.

Se admite iniciar el tratamiento de la ILT entre uno y dos meses previos al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , aunque lo ideal sería hacerlo tras la finalización del tratamiento de ILT<sup>54,56</sup>.

No debemos olvidar que, a pesar del cribado y tratamiento de ILT, pueden presentarse casos de tuberculosis activa, con un mayor porcentaje de cuadros atípicos y diseminados. Podrían estar indicados tratamientos de mayor duración o regímenes periódicos en estos pacientes<sup>53,71</sup>.

El riesgo de desarrollar una nueva infección tuberculosa no se ve afectado por el tratamiento previo de ILT, excepto durante la toma del mismo, sugiriéndose como alternativa la toma de por vida en zonas endémicas para la tuberculosis<sup>72</sup>.

## Puntos clave

- La incidencia de tuberculosis en España es alta, aunque variable por Comunidades Autónomas.

- El riesgo de reactivación de ILT aumenta al recibir tratamiento con fármacos anti-TNF- $\alpha$ . Este riesgo es menor con etanercept.
- Es mandatoria la realización del cribado y tratamiento de ILT.
- No disponemos de una prueba diagnóstica de ILT de referencia.
- Han de combinarse distintos elementos como la historia clínica, la exploración física, la radiología de tórax, la PT y la determinación de INF- $\gamma$  para realizar el diagnóstico de ILT, sobre todo en áreas con alta incidencia de tuberculosis.
- La realización del cribado es responsabilidad del dermatólogo prescriptor del tratamiento.
- A pesar de realizar un buen cribado y un adecuado tratamiento de ILT pueden presentarse casos de tuberculosis activa.

## Conflicto de intereses

B. González-Sixto y M.A. Rodríguez-Prieto han efectuado asesorías y recibido financiación para asistir a actividades de formación con el patrocinio de Abbott, Wyeth y Schering-Plough.

## Bibliografía

1. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. Disponible en: [www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009)
2. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002;347:1860-6.
3. Rodríguez E, Hernández G, Díaz O, Tello O. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. España, 2007. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2008;16:229-40.
4. Annual Epidemiological Report on communicable diseases in Europe 2008. Disponible en: [www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812\\_SJR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_2008](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812_SJR_Annual_Epidemiological_Report_2008)
5. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Mirabile-Levens E, Kasznica J, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
6. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIODATABASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factors inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7.
7. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;50:372-9.
8. Mohan AK, Coté TR, Block JA, Manadan AM, Segel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2004;39:295-9.
9. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1254-6.
10. Winthrop KL, Segel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Arthritis Rheum*. 2005;52:2968-74.
11. Askling J, Fored CM, Brandt L, Bäcklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristic of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1986-92.
12. Baldin B, Dozol A, Spreux A, Chicmanian FM. Tuberculosis and infliximab treatment. *Press Med*. 2005;34:353-7.
13. Tubach F, Salmon-Ceron D, Ravaud P. The RATIO observatory: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections and lymphomas complicating anti-TNF alpha therapy. *Joint Bone Spine*. 2005;72:456-60.
14. Wallis RS, Broder MS, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent tuberculosis infections by infliximab. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S194-8.
15. Fonseca JE, Canhao H, Silva C. Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience. *Acta Reumatol Port*. 2006;31:247-53.
16. Brassard P, Kezouh A, Susisa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:717-22.
17. Dixon WG, Watson M, Lunt M, Hyrich KL, SIman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology biologics register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2238-76.
18. Rojas-Villarraga A, Agudelo CA, Pineda-Tamayo R, Porras A, Matute G, Anaya JM. Tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor-alpha antagonists living in an endemic area. Is the risk worthwhile. *Biomedica*. 2007;27:159-71.
19. Winthrop KL, Yamashita S, Beekmann E, Polgreen PM. Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the emerging infections network. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1838-40.
20. Kitamura G, Mehr N, Anderson N, Srichotiratana M. A case of tuberculosis in a patient on Efalizumab and etanercept for treatment of refractory palmoplantar psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Online J*. 2009;15:11.
21. Perlmutter A, Mittal A, Menter A. Tuberculosis and tumour factor- $\alpha$  inhibitor therapy: A report of three cases in patients with psoriasis. Comprehensive screening and therapeutic guidelines for clinicians. *Br J Dermatol*. 2009;160:8-15.
22. Elbek O, Uyar M, Aydin N, Börekci S, Bayram N, Bayram H, et al. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol*. 2009;28:421-6.
23. Dharamsi JW, Bhosle M, Balkrishnan R, Yentzer BA, Feldman SR. Using "number needed to treat" to help conceptualize the magnitude of benefit and risk of tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors for patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;161:605-16.
24. Caminero JA, Casal M, Auxina V, Pina JM, Sauret J. Recomendaciones SEPAR. Diagnóstico de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 1996;32:85-99.
25. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:601-11.
26. Chakravarty SD, Shu G, Tsai MC, Mohan VP, Marino S, Kirschner DE, et al. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs. *Infect Immun*. 2008;76:916-26.
27. Botha T, Riffe B. Reactivation of latent tuberculosis infection in TNF-deficient mice. *J Immunol*. 2003;171:3110-8.
28. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Mannere S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk; mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:148-55.
29. Plessner HL, Lin L, Kohno T, Louie JS, Kirschner D, Chan J, et al. Neutralization of tumor necrosis factor (TNF) by antibody but not TNF receptor fusion molecule exacerbates chronic murine tuberculosis. *J Infect Dis*. 2007;195:1643-50.

30. Tubach F, Salmon D, Pavaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1884-94.
31. Wajdula J, MacPeck D, Lin S, Hamza S, Fatenejad S. Incidence of tuberculosis is low in patients receiving etanercept therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results from a combined analysis of US and exUS double-blind trials and their open label extensions. *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl II:195.
32. Furst DE, Wallis R, Broker M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonist: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Sem Arthritis Rheum.* 2006;36:159-67.
33. Saliu OY, Soler C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis.* 2006;194:486-92.
34. Wallis RS. Reactivation of tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon  $\gamma$ . *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2007;12:16-21.
35. Harris J, Hope JC, Keane J. Tumor necrosis factor blockers influence macrophage responses to mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis.* 2008;198:1-9.
36. Wallis RS. Mathematical modeling of the cause of tuberculosis during tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum.* 2008;58:947-52.
37. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1766-72.
38. Pérez JL. Impact of screening for latent TB prior to initiation anti-TNF therapy in North America and Europe. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 3:86.
39. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Ángel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57:756-61.
40. John H, Buckley C, Koh L, Obrenovic K, Erb N, Rowe IF; West Midlands Rheumatology Service and Training Committee. Regional survey of tuberculosis risk assessment in rheumatology outpatients commencing anti-TNF- $\alpha$  treatment in relation to British Thoracic Society guidelines. *Clin Med.* 2009;9:225-30.
41. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Normativa SEPAP diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:551-66.
42. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007;146:340-54.
43. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review; T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008;149:177-84.
44. Higuchi K, Harad N, Fukazawa K, Mori T. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. *Tuberculosis.* 2008;88:244-8.
45. Leyten EM, Arend SM, Prins C, Cobelens F, Ottenhoff TH, van Dissel JT. Discrepancy between *Mycobacterium tuberculosis*-specific gamma interferon release assays using short and prolonged in vitro incubation. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14:880-5.
46. Con HH, Chong WS, Liew CF. Indeterminate results on the interferon- $\gamma$  release assay for tuberculosis screening should not be ignored. *Br J Dermatol.* 2008;159:979-95.
47. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Rovversì P, Fro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet.* 2006;367:1328-34.
48. Piana F, Ruffo Codecasa L, Baldan R, Miotto P, Ferrarese M, Cirillo DM. Use of T-SPOT.TB in latent tuberculosis infection diagnosis in general and immunosuppressed populations. *New Microbiol.* 2007;30:286-90.
49. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez, Alziviuri S, Gutiérrez C, Cucho M, Alfaro J, 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;35:776-81.
50. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol.* 2008;35:1271-6.
51. Behar SM, Shin DS, Maier A, Coblyn J, Helfgott S, Weinblatt ME. Use of the T-SPOT.TB assay to detect latent tuberculosis infection among rheumatic disease patients on immunosuppressive therapy. *J Rheumatol.* 2009;36:546-51.
52. Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon  $\gamma$  assay. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:84-90.
53. Laffitte E, Janssens JP, Foux-Lombard P, Thielen AM, Barde C, Marazza G, et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumor necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol.* 2009;161:797-800.
54. Mariette X, Salmon D and Group RATIO. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:791-2.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha. California 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:683-6.
56. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines 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.
57. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/ grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:277-86.
58. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, et al. Screening for tuberculosis infection before initiation of anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Swiss Med Wkly.* 2007;137:621-2.
59. Gupta A, Street AC, Macrae A. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors: screening for tuberculosis infection in inflammatory bowel disease. *MJA.* 2008;188:168-70.
60. Canadian Tuberculosis Committee. Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. *Can Commun Dis Rep.* 2008;34:1-13.
61. Winthrop KL, Chiller T. Preventing and treating biologic-associated opportunistic infections. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:405-10.
62. Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Krüger K. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases. *Z Rheumatol.* 2009;68:411-6.
63. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev.* 2008;8:147-52.
64. Naseer A, Naqvi S, Kampmann B. Evidence for boosting *Mycobacterium tuberculosis*-specific INF-gamma responses at 6 weeks following skin test. *Eur Respir J.* 2007;29:1282-3.

65. Doherty SD, Van Voorhees AV, Lebwohl MG, Korman NJ, Korman NJ, Young MS, et al. Nacional Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:209-17.
66. Strober B, Berger E, Cather J, Cohen D, Crowley JJ, Gordon KB, et al. A series of critically challenging case scenarios in moderate to severe psoriasis: A Delphi consensus approach. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:S1-S46.
67. Cooray D, Moran R, Khanna D, Paulus H, Louie J, Furst D, et al. Screening, re-screening and treatment of PPD positivity in patients on anti-TNF-alpha therapy. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: S546-S7.
68. Sumner W, Feldman SR. Conversion to positive test during etanercept treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:1048.
69. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3:847-50.
70. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001363.
71. Schletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:1127-32.
72. Wallis RS. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:403-9.