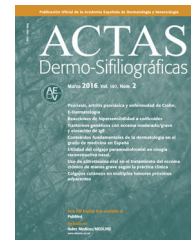




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO ESPECIAL

Consenso multidisciplinar sobre prevención y tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. Adaptación al paciente dermatológico[☆]



P. Rodríguez-Jiménez^{a,*}, I. Mir-Viladrich^b, P. Chicharro^a, G. Solano-López^a, F.J. López-Longo^c, C. Taxonera^d, P. Sánchez-Martínez^e, X. Martínez-Lacasa^f, M. García-Gasalla^g, J. Dorca^h, M. Arias-Guillénⁱ, J.M. García-García^j y E. Dauden^a

^a Servicio de Dermatología, IIS-FIB, Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^d Servicio del Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos e Instituto de Investigación del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

^e Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona, España

^f Unidad Control de Tuberculosis, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, Barcelona, España

^g Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

^h Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Universitario Central de Asturias-Instituto Nacional de Silicosis, Oviedo, España

^j Servicio de Neumología, Hospital San Agustín, Avilés, España

Recibido el 4 de noviembre de 2017; aceptado el 19 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 2 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Hidrosadenitis
supurativa;
Terapias biológicas;
Tuberculosis;
Consenso

Resumen El riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis* se halla aumentado en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y en tratamiento inmunosupresor, en particular con terapia antifactor de necrosis tumoral α . La detección de la infección tuberculosa latente y el tratamiento preventivo dirigido a reducir el riesgo de progresión a tuberculosis activa es obligatoria en este grupo de pacientes. Este documento de consenso multidisciplinar actualiza la opinión de expertos y establece recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente en estos pacientes, según los conocimientos actuales en terapias biológicas.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Documento de Consenso de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), Sociedad Española de Reumatología (SER) y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedro.rodriguez.jimenez90@gmail.com (P. Rodríguez-Jiménez).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.013>

0001-7310/© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Psoriasis;
Hidradenitis
suppurativa;
Biologic therapy;
Tuberculosis;
Consensus

Prevention and treatment of tuberculosis infection in candidates for biologic therapy: A multidisciplinary consensus statement adapted to the dermatology patient

Abstract Patients with chronic inflammatory diseases being treated with immunosuppressive drugs, and with tumor necrosis factor inhibitors in particular, have an increased risk of infection by *Mycobacterium tuberculosis*. Screening for latent tuberculosis infection and preventive therapy to reduce the risk of progression to active tuberculosis are mandatory in this group of patients. This updated multidisciplinary consensus document presents the latest expert opinions on the treatment and prevention of tuberculosis in candidates for biologic therapy and establishes recommendations based on current knowledge relating to the use of biologic agents. © 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La estimación actual es que un tercio de la población mundial es portadora de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*¹, una infección que puede reactivarse principalmente por situaciones que comprometan la inmunidad del huésped. La incidencia estimada de infección tuberculosa latente (ITL) en nuestro medio en pacientes psoriásicos tratados con fármacos antifactor de necrosis tumoral α (anti-FNT) es del 29%². Si consideramos que, en las mejores condiciones, solo el 10% de los infectados desarrollarán tuberculosis (TB) activa a lo largo de la vida^{3,4}, pero que hay factores que pueden elevar significativamente este porcentaje, la infección latente se convierte en un firme obstáculo para la eliminación de la TB en el mundo. Las medidas de salud pública y, en definitiva, el manejo clínico de la infección tuberculosa podría mejorar si se tuviese un mejor conocimiento de los estados latente y reactivado de *M. tuberculosis*.

Por otro lado, en esta última década, el desarrollo de las terapias biológicas ha supuesto un gran cambio en el tratamiento de algunas enfermedades dermatológicas inflamatorias crónicas, fundamentalmente en la psoriasis, pero también en la hidrosadenitis supurativa tras la reciente aprobación de adalimumab para su tratamiento. En 1998, la *Food and Drug Administration*⁵ aprobó el uso del infliximab para aquellos pacientes resistentes al tratamiento inmunomodulador convencional y desde entonces se han comercializado más de 20 nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente (EIMI), en los que el FNT- α y sus receptores juegan un papel clave en las respuestas inflamatorias aguda y crónica⁶.

El FNT es importante en la respuesta inmune, lo que señala que los fármacos que lo inhiben podrían aumentar el riesgo de infecciones y la reactivación de la TB.

La vigilancia posterior a la comercialización de los primeros fármacos biológicos autorizados (infliximab y etanercept) muy pronto reveló la aparición de casos de TB asociados⁷. A nivel nacional, desde febrero de 2000 se organizó un sistema de vigilancia activa de recogida de datos en BIOBADASER (Base de Datos de productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología)⁸ y en octubre de 2008, el registro español de tratamientos sistémicos en psoriasis (BIOBADADERM) como estrategia de farmacovigilancia⁹.

La evidencia de los casos notificados mostró una importante asociación entre terapia con infliximab y aumento de riesgo de TB activa. Ello obligó muy pronto a establecer en nuestro país directrices y recomendaciones como la publicada en 2003 por GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa)¹⁰, para la prevención de la TB en los pacientes candidatos a infliximab.

El diagnóstico y tratamiento preventivo con isoniazida (INH) durante 9 meses de los pacientes con ITL ha sido bien establecido con el fin de reducir la probabilidad de progresión a TB activa^{11,12} y se ha podido demostrar que la introducción de protocolos de cribado de la ITL en los pacientes candidatos a terapia anti-FNT ha reducido la incidencia de TB en más del 78%¹³. No obstante, la continua observación de casos, incluso después de un tratamiento preventivo con INH¹⁴, obliga a la actualización de protocolos y a la búsqueda de mejoras en sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico y tratamiento en esta población, que presenta un alto riesgo de progresión a TB activa¹⁵.

Objetivos del documento

La existencia de abundante y reciente información sobre las nuevas terapias biológicas y la falta de unas directrices consensuadas entre las diferentes sociedades en nuestro país justificó la necesidad de un documento de consenso, publicado en el año 2016, que pretendía recabar la información existente y las recomendaciones de directrices anteriores basándose en la evidencia científica disponible y en el consenso de un grupo de expertos¹⁶. El objetivo del presente documento es actualizar y ampliar la información de dicho documento y adaptarlo al paciente dermatológico.

Metodología

En la redacción del documento han participado expertos designados por las diferentes sociedades científicas (Academia Española de Dermatología y Venereología, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Sociedad Española de Patología Digestiva, Sociedad Española de Reumatología y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) con especial dedicación al estudio y control de los pacientes candidatos a terapias biológicas y especial experiencia en este campo. Se han consultado las

Tabla 1 Grados de recomendación¹⁸

Recomendaciones según categorías de potencia			Recomendaciones según calidad científica	
A	Buena potencia	Apoya la recomendación	Grado I	Recomendación basada en al menos un ensayo clínico bien diseñado, controlado y aleatorizado
B	Potencia moderada	Apoya la recomendación	Grado II	Recomendación basada en al menos un ensayo clínico bien diseñado pero no aleatorizado, en estudios de cohortes, múltiples series o resultados muy evidentes de ensayos no controlados
C	Escasa potencia	No permite apoyar ni rechazar la recomendación	Grado III	Recomendación basada en la opinión de expertos en estudios descriptivos o en la experiencia clínica

últimas ediciones de las directrices nacionales e internacionales sobre terapias biológicas, diagnóstico y tratamiento de ITL y bases de datos de Medline y Cochrane hasta julio de 2017. Con la información obtenida se establecen recomendaciones basadas en la clasificación de la *Infectious Diseases Society of America*¹⁷, así como en las categorías de potencia¹⁸ (tabla 1).

Tratamientos biológicos aprobados en Dermatología

En la actualidad, los agentes biológicos con indicación aprobada en nuestro país para la psoriasis son los siguientes: infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab e ixekizumab¹⁹⁻³¹. Así mismo, adalimumab ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa³². No se dispone de otros agentes biológicos con indicación aprobada para enfermedades específicamente dermatológicas. En la tabla 2 se resumen las principales indicaciones de cada biológico y la fecha de aprobación en nuestro país¹⁹⁻²⁴.

En la actualidad están emergiendo nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la psoriasis como brodalumab³³ (antagonista del receptor de IL17), guselkumab³⁴, tildrakizumab³⁵ y risankizumab³⁶ (anti-IL23) y tofacitinib³⁷ (inhibidor de las janus cinasas 1 y 3). Igualmente, los biológicos ya conocidos han mostrado su efectividad en enfermedades diferentes a la psoriasis (sarcoidosis, necrobiosis lipoídica, granuloma anular, pitiriasis rubra pilaris), para alguna de las cuales posiblemente vean aprobada su indicación en un futuro próximo.

Tuberculosis y terapia biológica

La corticoterapia en las enfermedades sistémicas y los protocolos de inmunodepresión en la prevención del rechazo

del trasplante han evidenciado desde hace tiempo que la TB es un problema real para los pacientes tratados con fármacos inmunosupresores³⁸ (tabla 3). El desarrollo de TB activa en esta población es motivo evidente de preocupación: el diagnóstico puede retrasarse al quedar enmascarado por una presentación atípica^{7,39}, los pacientes pueden presentar más efectos adversos debido a la propia enfermedad de base o a las interacciones farmacológicas y no debe olvidarse el potencial de transmisión de la TB al entorno, incluyendo otros pacientes inmunodeprimidos que reciben atención médica similar en áreas de tratamiento compartidas.

El FNT es un potente modulador de la respuesta inflamatoria precoz frente a una gran variedad de estímulos físicos, ambientales, infecciosos o inmunológicos. Específicamente, el FNT es clave en la defensa frente a *M. tuberculosis* y, junto con interferon- γ (IFN- γ) y otras citocinas relacionadas, juega un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento del granuloma como estructura que compartimenta y contiene al bacilo tuberculoso durante la infección^{40,41} (fig. 1). La inhibición del FNT y su red reguladora es la base biológica que parece sustentar el incremento medio de la incidencia de TB en 4-5 veces en pacientes con infección tuberculosa que reciben infliximab⁸. También se han comunicado casos de TB con otros inhibidores del FNT considerados de menor afinidad, como etanercept, una proteína de fusión que se une a la porción soluble del receptor FNT, y adalimumab, un anticuerpo monoclonal como infliximab, pero totalmente humano⁴². Solo de forma excepcional, e incluso sin clara relación causal, ustekinumab, un inhibidor de la proteína p40 de las IL12 y 23, se ha relacionado con la posible reactivación de una TB latente^{43,44}. Por otro lado, la inhibición de IL17, en modelos *in vitro*, no parece reactivar la ITL⁴⁵⁻⁴⁷.

Se cree que es el granuloma la estructura que contribuye al control de los bacilos intramacrofágicos, al proporcionar un entorno local en el que las células presentadoras

Tabla 2 Tipo de agente biológico, indicación y fecha de aprobación

Tratamiento	Tipo de agente biológico	Indicación. Fecha de autorización
Infliximab	Anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico anti-FNT α producido en células en hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante	Adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicación a otra terapia sistémica. Agosto de 1999
Etanercept	Dímero de fusión del dominio extracelular soluble del receptor 2 de FNT tumoral humano y el dominio Fc de la IgG1 humana mediante técnicas de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de OHC	Adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicación a otra terapia sistémica. Febrero de 2000 Psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años que no estén controlados o sean intolerantes a otras terapias sistémicas. Febrero de 2009
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal humano recombinante anti-FNT α producido en células de OHC	Adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicación a otra terapia sistémica. Septiembre de 2003 Psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 4 años que no estén controlados o que sean intolerantes a otras terapias sistémicas. Abril de 2015 Pacientes de al menos 12 años de edad con hidrosadenitis supurativa activa de moderada a grave que no responda adecuadamente a otros tratamientos convencionales sistémicos. Septiembre de 2015
Ustekinumab	Anticuerpo monoclonal anti-p40 (subunidad de IL12/23) humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología de ADN recombinante	Adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicación a otra terapia sistémica. Enero de 2009
Secukinumab	Anticuerpo monoclonal recombinante anti-IL17 íntegramente humano, tipo IgG1/ κ producido en células OHC	Tratamiento de la psoriasis vulgar moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos. Marzo de 2016
Ixekizumab	Anticuerpo monoclonal recombinante anti-IL17 íntegramente humano, tipo IgG1/ κ producido en células OHC	Tratamiento de la psoriasis vulgar moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos. Marzo de 2017

FNT: factor de necrosis tumoral α ; OHC: ovario de hámster chino.

de antígeno (CPA) y los linfocitos interactúan para suprimir su crecimiento y proliferación⁷. Gran parte del trabajo para dilucidar los mecanismos de reactivación de la TB se ha centrado en el papel del FNT en la formación y mantenimiento de estas estructuras. Bruns et al.⁴⁸ han descrito un mecanismo adicional para explicar la susceptibilidad a la progresión de la TB en los individuos tratados con infliximab. A partir de células de pacientes con prueba de tuberculina positiva, identificaron un subconjunto de linfocitos T efectoros, denominados linfocitos T efectoros de memoria CD8+ (T_{EMRA}), que son células de memoria ricas en granulinsina, una proteína con propiedades antimicobacterianas, y descubrieron que dichas células T_{EMRA} se agotan selectivamente por el efecto del infliximab en pacientes con artritis reumatoide (fig. 2).

La inmunidad celular es fundamental para el control de la infección tuberculosa y, desde hace tiempo, se ha reconocido que las células T CD4+ son importantes mediadores de la inmunidad frente a *M. tuberculosis*. En fechas más recientes han ganado importancia las células CD8+ específicas, pero su significado sigue sin estar completamente dilucidado, en especial, en seres humanos. Se cree que los CD8+ limitan de

manera directa el crecimiento de micobacterias al provocar la muerte de las células infectadas^{49,50} y también de manera indirecta, a través de la secreción de citocinas que promueven la activación de los macrófagos y de quimiocinas que coordinan el reclutamiento de otras células. Otros estudios indican que los CD8+ son, probablemente, menos importantes durante la fase aguda de la infección por *M. tuberculosis*, pero indispensables durante la fase crónica y, por lo tanto, pueden ayudar a prevenir la reactivación de la TB^{51,52}. Al evaluar la contribución de los CD8+ a la inmunidad frente a *M. tuberculosis*, es importante tener en cuenta que los ratones no expresan granulinsina, la proteína citolítica que, en humanos, contribuye a la muerte de *M. tuberculosis*⁴⁹. En ese sentido, los estudios en el modelo murino pueden subestimar la importancia de las propiedades antimicobacterianas de los CD8+ si se extrapola su papel a la inmunidad humana. Los estudios en humanos son más limitados en número, pero experimentos *in vitro* muestran que las células T_{EMRA} exhiben una gran avidéz por las tinciones específicas para granulinsina y muestran los niveles más altos tanto en citotoxicidad como en actividad antimicobacteriana en comparación con otros subconjuntos de células T⁵³.

Tabla 3 Fármacos inmunosupresores potencialmente inductores de tuberculosis

Clasificación Efecto	Fármacos	Indicaciones	Riesgo teórico de TB
<i>Linfoablativos</i> Destrucción del tejido linfoide	Alquilantes Ciclofosfamida Fludarabina	Quimioterapia Enfermedades sistémicas	±
<i>Antimetabolitos</i> Inhiben la síntesis de las purinas, pirimidinas Bloqueo de la expansión de LT activados	Micofenolato mofetil Azatioprina, Metotrexato Leflunomida	Prevención del rechazo del trasplante Enfermedades sistémicas	+
<i>Antiproliferantes</i> Controlan la entrada en fase S del ciclo celular por fijación al receptor de la rapamicina	Sirolimus Everolimus	Prevención del rechazo del trasplante	+
<i>Anticalcineurina</i> Inhibe la primera señal de activación del LT	Ciclosporina A Tacrolimus	Prevención del rechazo del trasplante	+
<i>Corticoides</i> Inhiben toda la reacción inmunoinflamatoria	Prednisona Metilprednisolona	Enfermedades sistémicas Prevención del rechazo del trasplante Oncología Asma, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis intersticial difusa	++
<i>Anti-FNT</i> Inhiben citocinas proinflamatoria FNT	Infliximab Adalimumab Etanercept Golimumab Certolizumab	Enfermedades sistémicas	+++

FNT: factor de necrosis tumoral α ; LT: linfocito T; TB: tuberculosis.

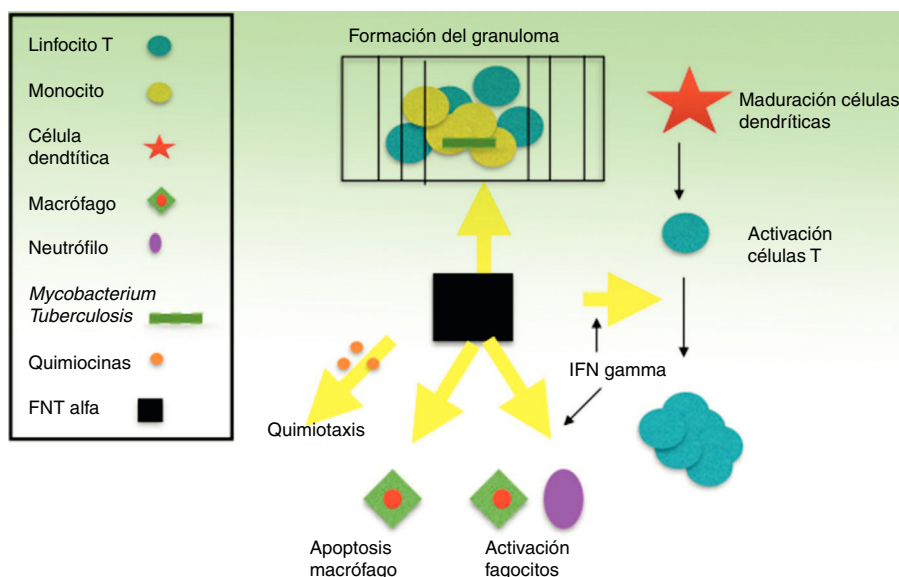


Figura 1 Representación gráfica de la implicación múltiple del FNT en la respuesta inmune a la infección por *M. tuberculosis*.

El experimento de Bruns et al.⁴⁸ va más allá de la definición de las células T_{EMRA} como meras efectoras de importancia antimicobacteriana potencial, e intenta explicar las consecuencias del bloqueo del FNT sobre ellas a partir de las observaciones sobre el crecimiento de *M. tuberculosis* en cultivo celular. Con estas observaciones se describe lo que parece un nuevo mecanismo capaz de neutralizar el FNT y que facilita la progresión de infección latente a TB activa. Estudios previos en el modelo animal habían revelado incrementos variables en la carga bacilar en ausencia de FNT⁵⁴. Los resultados de estos estudios indicaban que el FNT contribuye al control directo de las micobacterias intramacrofágicas y a la supresión indirecta del crecimiento micobacteriano, al modular la formación o mantenimiento de los granulomas.

Riesgo de tuberculosis con los agentes anti-FNT

La infección tuberculosa está causada, en general, por la inhalación de bacilos viables que, por lo general, persisten en un estado inactivo conocido como ITL, aunque algunas veces pueden progresar rápidamente originando la enfermedad tuberculosa activa. Las personas con ITL permanecen asintomáticas y no son fuente de contagio. En la mayoría de los individuos, la infección inicial por *M. tuberculosis* queda contenida por las defensas del huésped y la infección permanece latente. Sin embargo, esta situación presenta el potencial de convertirse en una enfermedad en cualquier momento.

El riesgo de reactivación tuberculosa con la utilización de los anti-FNT depende de 2 variables: el efecto inmunomodulador del tratamiento y la prevalencia subyacente de infección tuberculosa, o de personas con riesgo de infectarse, en una determinada población. En la [tabla 4](#) se recogen los datos de incidencia publicados en la primera década de utilización de los anti-FNT para el tratamiento de la artritis reumatoide, lo cual no es un modelo necesariamente aplicable al enfermo dermatológico^{38,55-57}.

El hecho de haber realizado un tratamiento previo de la infección latente no es totalmente protector⁵⁸ y no se ha concretado un período estándar para la reactivación, sino que varía según el fármaco empleado⁵⁹. El grupo italiano multidisciplinar para la detección de TB en pacientes bajo terapia biológica (SAFEBIO) concluye en sus guías que etanercept es la molécula de menor riesgo de reactivación de ITL de todos los anti-FNT¹².

Existe, además, evidencia de que la exposición a más de un fármaco anti-FNT supone el doble de riesgo relativo que estar expuesto a un solo fármaco para el desarrollo de infecciones graves⁶⁰.

Reiniciación de tratamiento biológico tras la reactivación de tuberculosis

En la cohorte de Ozguler et al. de 2.754 pacientes tratados con fármacos biológicos, se identificaron 22 casos de TB activa durante el tratamiento; uno de los pacientes falleció en el período de un mes por una TB miliar. En 16 de los 21 pacientes restantes (76%), tras la inicial suspensión del tratamiento, se reinició terapia biológica: etanercept en 6 casos y rituximab en 5 casos fueron los fármacos más empleados. De ellos, en 4 pacientes el tratamiento se reinició mientras estaba en curso la terapia anti-TB, y en 12 de ellos al finalizarla. La mediana de seguimiento después de reiniciar el tratamiento biológico fue de 53 meses (rango 40-75). Solo uno de los pacientes que había reiniciado tratamiento biológico presentó una segunda reactivación, la cual fue tratada adecuadamente con terapia anti-TB con un seguimiento posterior de 33 meses de mantenimiento de tratamiento biológico sin nueva reactivación de la infección. Los autores concluyen que el reinicio del tratamiento con fármacos anti-FNT, incluso durante el tratamiento de la TB, parece una opción viable en pacientes que habrían desarrollado de manera previa una infección tuberculosa durante el tratamiento con

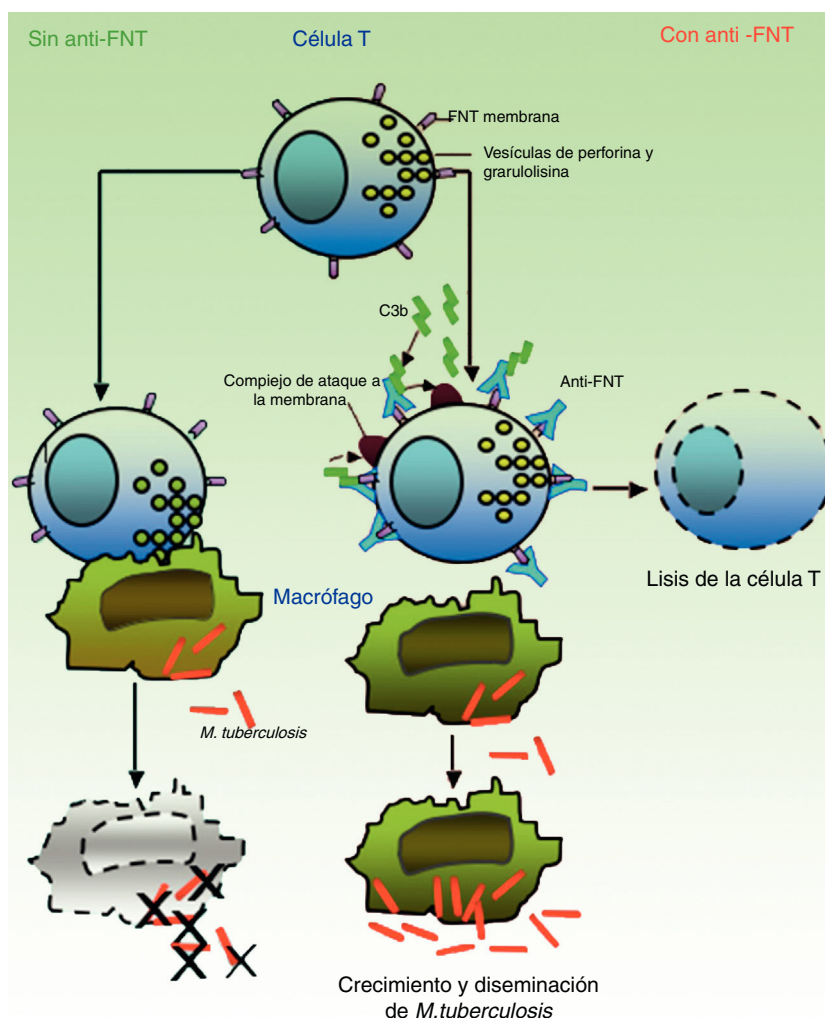


Figura 2 En ausencia de anti-FNT- α , las células T citotóxicas efectoras de memoria (T_{EMRA}) liberan los gránulos con enzimas citolíticas (perforina, granulolisina) que destruyen los macrófagos infectados por *M. tuberculosis* así como los bacilos intra- y extracelulares. En presencia de anti-FNT- α , el FNT transmembrana de los T_{EMRA} queda ligado a este anticuerpo, favoreciendo la apoptosis linfocitaria. La depleción de linfocitos T citotóxicos impide, por tanto, el control del crecimiento y permite la diseminación de *M. tuberculosis*.

Fuente: Adaptado de Miller y Ernst.⁴¹

anti-FNT, lo cual no excluye un cuidadoso seguimiento y control⁶¹.

El grupo francés RATIO publicó los resultados de seguimiento de 21 pacientes que habían desarrollado TB mientras recibían anti-FNT⁶². En 4 de los pacientes fue necesario reiniciar la terapia biológica (3 de ellos durante el tratamiento anti-TB) y no hubo ninguna recurrencia de la infección tras un seguimiento medio de 42,7 meses. Aíslanis et al. publicaron una serie de 5 pacientes con artritis reumatoide que habían desarrollado TB mientras recibían anti-FNT. En 3 de los pacientes fue necesario reiniciar la terapia biológica, en todos ellos después de finalizar el tratamiento anti-TB, y no hubo ninguna recurrencia de la infección tras un seguimiento medio de 24 meses⁶³.

Por tanto, parece que, es posible el reinicio de terapia biológica en casos de reactivación de TB tras un margen de seguridad adecuado después de iniciar el tratamiento antituberculoso.

Técnicas de diagnóstico de la infección tuberculosa latente

La investigación de una posible infección tuberculosa entre las personas candidatas a tratamientos biológicos debería comenzar con la evaluación del riesgo potencial de exposición a *M. tuberculosis*. Los grupos de mayor riesgo están resumidos en la [tabla 5](#).

En ausencia de una prueba *gold standard* para el diagnóstico de la infección tuberculosa, el manejo actual de los pacientes con enfermedades autoinmunes candidatos a tratamiento con anti-FNT incluye realizar una anamnesis dirigida sobre antecedentes de TB o infección latente, tratadas o no con anterioridad, evaluar el riesgo de exposición a posibles casos activos, buscar evidencia de una TB previa en la radiografía de tórax y realizar una prueba de detección de ITL (prueba de la tuberculina [PT]) o pruebas basadas

Tabla 4 Incidencia y riesgo relativo de tuberculosis en la artritis reumatoide antes y después de la introducción de los agentes anti-FNT- α . Impacto de las recomendaciones

Incidencia/100.000 y RR de tuberculosis	España Gómez-Reino et al. (2003 ⁸), Carmona et al. (2005) ¹³	EE. UU. Wolfe et al. (2004) ⁵⁵	Suecia Askling et al. (2005) ⁵⁷	Korea Seong et al. (2007) ⁵⁶
En la población general (RR)	25 (1)	6,2 (1)	4-14 ^a (2)	67 (1)
En la AR (RR)	110 (4,7)	6,2	118	257(4)
En la AR con anti-FNT (RR acumulado)	20 (4,7 \times 5)	24,5 (4)	8 (2 \times 4)	36 (4 \times 9)
En la AR con anti-TNF- α con recomendaciones (RR)	117(4,7)	6,2 (1)		
Eficacia	Probada	Probada	Probada	

AR: artritis reumatoide; FNT: factor de necrosis tumoral; RR: riesgo relativo; TB: tuberculosis.

^a Incidencia de hospitalización por TB.

Tabla 5 Grupos de mayor riesgo de conversión a tuberculosis activa

Personas en contacto reciente con pacientes con enfermedad tuberculosa
Personas nacidas, o que viven, en países con elevada prevalencia de TB, o que viajan con frecuencia a estas áreas por motivos comerciales, familiares o humanitarios
Residentes y trabajadores de instituciones cerradas como prisiones, albergues para personas sin recursos económicos y centros sociosanitarios de todo tipo
Abuso de alcohol y otros tóxicos, sin olvidar también que los pacientes fumadores desarrollan con más frecuencia TB que los no fumadores
Trabajadores sanitarios, en particular aquellos que atienden a pacientes con TB activa
Personas con lesiones radiológicas sugestivas de TB antigua, especialmente si, como en el caso de los tuberculín positivos, nunca han recibido tratamiento
Las edades extremas de la vida, las enfermedades inmunosupresoras y otras comorbilidades se han relacionado habitualmente con un riesgo incrementado de TB. En este grupo encontramos la infección por el VIH, las enfermedades autoinmunes y la situación postrasplante, pero también las neumopatías (silicosis), la insuficiencia renal crónica, la gastrectomía, la diabetes y algunos tumores como los de cabeza y cuello

TB: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

en la liberación de interferón γ [*interferon- γ release assay*, IGRA]⁶⁴.

Prueba de la tuberculina

La PT es la medida de una respuesta de hipersensibilidad retardada a la inoculación intradérmica del derivado proteico purificado, una mezcla de más de 200 proteínas de *M. tuberculosis*. Dado que los antígenos contenidos en el derivado proteico purificado se encuentran también en otras micobacterias, la vacunación con bacilo de Calmette y Guérin (BCG) puede ser causa de falsos positivos de PT. Además, la sensibilidad de la PT está comprometida en pacientes en tratamiento inmunosupresor, entre los que se produce una alta tasa de falsos negativos⁶⁵. Estudios en pacientes con artritis reumatoide han demostrado que la tasa de falsos negativos de PT puede llegar hasta el 40%⁶⁶. En ocasiones se indica la repetición de la PT para aumentar su sensibilidad debido al efecto *booster* (efecto empuje) sobre falsos negativos, pero también disminuye su especificidad, ya que aumenta el número de falsos positivos debido a la vacunación con BCG y a la exposición a micobacterias no tuberculosas⁶⁷. Inconvenientes logísticos, incluida la

necesidad de la visita de lectura o la subjetividad del observador al registrar el resultado de la prueba, también limitan la eficiencia de la prueba.

Según algunos autores, puesto que casi todos los pacientes candidatos a tratamiento con anti-FNT están recibiendo (o han recibido) otro tratamiento inmunosupresor, la PT no sería la exploración ideal para el cribado de la ITL en los pacientes con enfermedades inflamatorias⁷.

En los pacientes en los que la PT ha sido positiva nunca debe repetirse, ya que seguirá siendo positiva en la mayoría de los casos. La repetición de la prueba tiene un potencial riesgo de reacción grave y ninguna utilidad clínica.

Pruebas basadas en la liberación de interferón gamma

La secuenciación del genoma de *M. tuberculosis* permitió identificar mejor los genes involucrados en su patogenia y conocer la presencia de regiones de diferencia genética. En la región conocida como región RD1 se secretan unas proteínas propias de *M. tuberculosis* (ESAT-6 y CFP-10) que se comportan como antígenos específicos, inductores de la respuesta inmunitaria de tipo Th-1 con producción de IFN- γ en

las personas infectadas por *M. TB*. Esta región, ausente en todas las cepas de *M. bovis*-BCG y casi en todas las micobacterias no tuberculosas, a excepción de *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. szulgai*, está presente en todos los *M. tuberculosis* virulentos conocidos.

Las técnicas IGRA se fundamentan, por tanto, en la detección en la sangre periférica de individuos infectados del IFN- γ liberado por las células T sensibilizadas como respuesta a la estimulación *in vitro* con los antígenos específicos de *M. tuberculosis*. De estos IGRA hay en la actualidad 2 kits comercializados.

- *QuantIFERON*[®]-*TB-Gold in tube* (Cellestis Ltd., Carnegie, Australia)⁶⁸ que determina la producción total de IFN- γ en los individuos infectados por medio de una técnica ELISA. Un valor igual o superior a 0,35 UI/ml se considera positivo.
- *T-SPOT.TB*[®] (Oxford Immunotec Ltd., UK)⁶⁹ que fue desarrollado por Lalvani a finales de los años noventa. Se trata de un procedimiento más laborioso que requiere una separación previa de las células monocitarias antes de incubarlas con los antígenos ESAT-6 y CFP-10. Su lectura se hace por medio de la técnica del Elispot, en la cual cada punto visible (o *spot*) representa una célula T secretora de IFN- γ . A partir de 6 *spots* el resultado se considera positivo.

Ambas técnicas incorporan controles positivos y negativos capaces de detectar falsos resultados debidos a anergia y problemas inmunológicos (informados como resultados indeterminados)⁷⁰. En la mayoría de las guías el hallazgo de resultados indeterminados, más frecuentes en EIMI, aconsejan repetir las técnicas, que en muchos casos se confirman como negativas^{71,72}.

La utilización de los IGRA presenta diversas ventajas respecto a la PT:

1. Evita la subjetividad en la interpretación de los resultados.

2. La determinación se puede repetir si es necesario.
3. La obtención de los resultados no necesita visita de lectura a las 48-72 h.
4. Es de fácil estandarización y aplicación en el laboratorio.
5. Permite la inclusión de controles positivos al detectar los pacientes anérgicos.
6. Respeta la privacidad del paciente.

Entre los inconvenientes, el más importante es el coste económico, superior al de la PT. Para minimizarlo, la obtención de resultados, en función de la capacidad del laboratorio, puede demorarse de forma razonable hasta agrupar el mayor número de muestras posibles. En cualquier caso, su implantación representa una mejora diagnóstica y un ahorro de recursos sanitarios. Por su mayor especificidad disminuye los falsos positivos de la PT y, por tanto, los gastos derivados de ello como radiografías, visitas médicas y tratamientos de la infección tuberculosa innecesarios. Por otra parte, parece tener mayor sensibilidad que la PT en aquellos individuos con alteraciones de la inmunidad celular con mayor riesgo de desarrollar la TB^{73,74}.

Interpretación de los resultados en pacientes candidatos a tratamientos biológicos

Los IGRA son utilizados como pruebas rutinarias de diagnóstico de la infección latente en los Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Japón y en algunos países de Europa occidental (Reino Unido, Italia, Alemania, Suiza). Algunos países los utilizan en lugar de la PT, mientras otros los utilizan en combinación con ella. En nuestro país se recomienda complementar la PT con IGRA para descartar falsos positivos de la tuberculina en los candidatos a recibir quimioprofilaxis si han estado vacunados con BCG (para descartar un falso positivo de la tuberculina) y en aquellos con prueba cutánea negativa y sospecha de inmunosupresión (para descartar un falso negativo de la tuberculina)⁷⁵ (fig. 3).

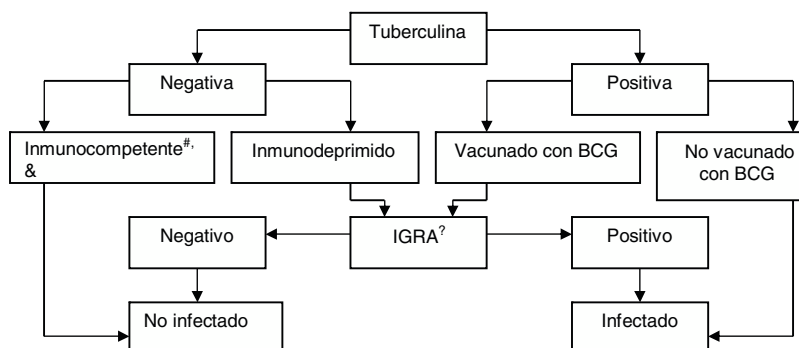


Figura 3 BCG: bacilo de Calmette-Guerin; IGRA: prueba basada en la liberación de interferón.

^a Consideramos inmunocompetentes a los pacientes con una cifra de CD4+ \geq 500 cel/ml.

^b En los casos de inmunodepresión severa (<200 CD4+) se deberá evaluar individualmente la probabilidad de estar infectado de verdad.

^c La determinación de IGRA se puede repetir periódicamente (en función del riesgo individual de cada paciente) sin que se produzca efecto *booster*.

Fuente: Adaptado de Normativa de Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR)⁷⁵.

A pesar de los numerosos estudios publicados en los últimos años, los datos sobre el rendimiento de estas pruebas son limitados y controvertidos⁷⁴⁻⁸⁰. Los datos procedentes de estos estudios concluyen que: a) la concordancia entre PT e IGRA es más pobre y débil en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas que en sujetos sanos, debido a la menor prevalencia de PT positiva entre los primeros^{66,81-86}; b) la magnitud de la respuesta tuberculínica es significativamente menor entre los pacientes que entre los controles sanos⁶⁶; c) la discordancia PT+ e IGRA- se observa entre personas vacunadas y d) la discordancia PT- e IGRA+ se observa con frecuencia entre los que reciben tratamiento con corticoides⁸² (tabla 6).

Debido a la vulnerabilidad de estos pacientes frente a la TB cuando se hallan en tratamiento anti-FNT, parece prudente realizar las 2 pruebas en paralelo (PT e IGRA) para maximizar la sensibilidad diagnóstica del cribado, al menos,

hasta que la evidencia de la utilidad de los IGRA en esta población se haya consolidado. Es importante mencionar que cuando se realizan las 2 pruebas de manera secuencial, los IGRA deben realizarse en primer lugar por el efecto *booster* causado por la PT^{87,88}. Se desconoce cuánto tiempo persiste el efecto y si depende de la cantidad de derivado proteico purificado administrado o de sus características.

Dado que algunos pacientes con infección latente pueden tener falsos negativos para los IGRA y verdaderos positivos para la PT, y viceversa, la estrategia de cribado dual debería permitir a los clínicos ofrecer tratamiento preventivo a todos los pacientes con infección latente (tabla 7).

Los resultados de los IGRA en pacientes que se hallan en tratamiento con anti-FNT siguen siendo difíciles de interpretar. Una estrategia propuesta ha sido repetir las pruebas después del inicio de la terapia biológica para detectar falsos negativos. Los datos disponibles en estudios recientes⁸⁹⁻⁹¹

Tabla 6 Resultados de las pruebas de cribado de infección tuberculosa latente en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas

Estudio	Prueba	N.º de pacientes	Hallazgos
Ponce de León et al. (2005) ⁶⁵	<i>QF-In Tube</i>	101	El porcentaje de positivos a la PT fue significativamente menor en pacientes con enfermedad inflamatoria que en controles sanos y la induración tuberculínica también fue significativamente menor
Pratt et al. (2007) ⁷⁰	<i>QF-Gold</i>	101	98 pacientes (4 de ellos con <i>QF-G</i> positivo) recibieron tratamiento con anti-FNT sin haber documentado casos de TB activa en un seguimiento de 30 meses
Takahashi et al. (2007) ⁸¹	<i>QF-Gold</i>	14	La concordancia entre el estudio convencional (PT, radiografía de tórax, historia) y <i>QF-G</i> fue moderada (64,3%)
Cobanoglu et al. (2007) ⁸⁴	<i>QF-In Tube</i>	68	La concordancia entre PT y <i>T-SPOT</i> fue baja en controles sanos (64%) y muy baja en pacientes con enfermedades inflamatorias (47%)
Sellam et al. (2007) ⁸⁵	<i>T-SPOT.TB</i>	7	La concordancia entre PT y <i>T-SPOT</i> en pacientes con infección tuberculosa documentada (alteraciones radiológicas, TB anterior) fue moderada (71%)
Boccino et al. (2008) ⁷⁹	<i>QF-In Tube, T-SPOT.TB</i>	66	8/15 pacientes con enfermedades inflamatorias y factores de riesgo para TB resultaron positivos para PT, <i>QF</i> y <i>T-SPOT</i> . Los restantes 7 fueron negativos para PT, pero positivos para <i>QF</i> o <i>T-SPOT</i> . 31/35 pacientes sin factores de riesgo resultaron negativos para todas las pruebas
Matulis et al. (2008) ⁸³	<i>QF-In Tube</i>	142	<i>QF-IT</i> se asoció más estrechamente con tener factores de riesgo para TB. La concordancia entre PT y <i>T-SPOT</i> fue baja (64%)
Vassilopoulos et al. (2008) ⁸²	<i>T-SPOT.TB</i>	70	La concordancia entre PT y <i>T-SPOT</i> fue moderada (72%). En el análisis multivariado la vacunación BCG se asoció con un mayor % de PT+ y los corticoides con un mayor % de <i>T-SPOT</i> +
Santin et al. (2012) ⁷³	<i>QF-In Tube, T-SPOT.TB</i>	6514	Metaanálisis (38 estudios). IGRA: capacidad limitada para descartar TB en pacientes VIH+. Los resultados positivos están influidos por la carga de enfermedad de la población estudiada

FNT: factor de necrosis tumoral; IGRA: prueba basada en la liberación de interferón; PT: prueba tuberculínica; TB: tuberculosis; QF: Quantiferon; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 7 Interpretación de las pruebas de cribado en pacientes inmunodeprimidos

	Inmunodeprimido	
	No tener en cuenta la vacuna BCG	
	PT < 5mm	PT ≥ 5 mm
IGRA negativo (IN)	No ITL	ITL
IGRA positivo (IP)	ITL	ITL
IGRA indeterminado (II)	?a	ITL

^aLos inmunodeprimidos con una o las 2 pruebas de cribado positivas deberían recibir tratamiento de la ITL con cualesquiera de las pautas recomendadas. Los resultados dudosos o indeterminados deberían repetirse (complementar PT con IGRA o *T-SPOT.TB*). IGRA: prueba basada en la liberación de interferón; ITL: infección tuberculosa latente; PT: prueba tuberculínica.

muestran conversiones y reversiones en ambas pruebas relacionadas con problemas de reproducibilidad y cambios en el estado inmune de los pacientes. Dicha variabilidad aconseja la repetición de los test para el seguimiento de los pacientes durante el tratamiento.

Tratamiento de la infección tuberculosa latente

La identificación y tratamiento de la ITL reduce en gran medida la probabilidad de reactivación y, así, tiene el potencial de proteger la salud de los individuos infectados además de impedir que nuevas personas puedan infectarse, al reducir el número de posibles fuentes de infección^{92,93}.

Después del tratamiento de la ITL, la durabilidad de la protección contra la reactivación es variable y depende de la prevalencia de la TB del área y el riesgo de reexposición. Se asume que el tratamiento de la ITL puede conferir protección de por vida contra la enfermedad y, así, entre los esquimales de Alaska, por ejemplo, se ha demostrado el efecto protector de la isoniácida (INH), que persiste durante más de 20 años^{94,95}.

El tratamiento de la infección latente solo se iniciará una vez que la TB activa haya sido excluida.

Los regímenes para el tratamiento de la ITL incluyen INH durante 9 meses, rifampicina en monoterapia (RIF) durante 4 meses o INH con RIF durante 3 meses⁹⁶.

Isoniácida durante 9 meses

La dosis utilizada es de 5 mg/kg/día de INH con un máximo de 300 mg al día en adultos. En niños por debajo de los 16 años, la dosis utilizada debe ser de 10 mg/kg/día. La eficacia de INH para la reducción de la incidencia de TB activa (en comparación con el placebo) es del 60 al 90%. Sin embargo, debido a que no todos los pacientes completan el curso del tratamiento, la eficacia del tratamiento es solo alrededor del 60% de media⁹⁴.

El único estudio que compara la eficacia de diferentes duraciones del tratamiento con INH demostró en la pauta de 6 meses una eficacia del 65%, mientras que en la pauta de 12 meses de tratamiento fue del 75% (sin llegar a la significación

estadística con la primera). Por extrapolación de los datos de los ensayos aleatorizados, la duración óptima del tratamiento con INH para la ITL se ha determinado que es de 9 meses, ya que en este mismo estudio se vió en la curva de eficacia un valor similar a partir de los 9 meses^{94,97}.

El efecto secundario más importante de la INH es la hepatitis, con una incidencia del 8%, la mayoría de los casos asintomáticos y con leves incrementos en las enzimas del hígado, que no suelen superar 10 veces el valor normal o inicial^{98,99}. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de hepatitis inducida por INH es el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos de abstenerse de consumir alcohol mientras estén tomando INH. La neuropatía periférica se presenta hasta en un 2% de los pacientes que toman INH¹⁰⁰. Está causada por la interferencia en el metabolismo de la piridoxina y se puede prevenir con el suplemento de piridoxina (25 a 50 mg al día). Esto es especialmente importante para los pacientes con condiciones que pueden predisponer a la neuropatía (incluyendo la diabetes, uremia, alcoholismo, malnutrición o infección por el virus de la inmunodeficiencia), así como en el embarazo y en pacientes con historia previa de convulsiones. La piridoxina también se debe administrar a los bebés de madres lactantes que reciben INH. En nuestro país existen formulaciones de INH que ya incluyen la vitamina B₆, por lo que este problema queda minimizado.

El régimen de tratamiento preferido para la mayoría de las personas con ITL es INH diaria durante 9 meses, según lo recomendado por el *Center of Disease Control* (CDC)^{92,101}. Un curso de 6 meses de tratamiento con INH también proporciona una protección sustancial. En el contexto de dificultades con la adherencia, los clínicos pueden optar por concentrar los esfuerzos en garantizar 6 meses de terapia. Sin embargo, los regímenes más cortos de 9 meses no se recomiendan para los niños o para los pacientes con lesiones fibróticas en la radiografía de tórax ni en pacientes inmunodeprimidos. Para los pacientes con mala adherencia al tratamiento, la terapia de observación directa puede ser el enfoque óptimo, buscando pautas de administración de una vez a la semana o 2 veces por semana.

Rifampicina durante 4 meses

La dosis habitual es de 10 mg/kg/día con un máximo de 600 mg al día. La eficacia de RIF para la reducción de la incidencia de TB activa se estima que es similar a la de la INH^{102,103}. Aunque los datos son limitados, la RIF parece ser bien tolerada, con una baja tasa de hepatotoxicidad¹⁰². Los inconvenientes para la adopción del uso rutinario de RIF para el tratamiento de la infección latente de TB incluyen la posibilidad de infradiagnosticar casos de TB activa que podrían resultar posteriormente en recaídas con cepas resistentes a la RIF. Aunque este extremo también podría suceder en los casos tratados con INH, sorprende que la incidencia haya sido muy baja¹⁰⁴. También las interacciones con otros fármacos y el precio han sido factores de preocupación en el caso de RIF. Así, existen interacciones importantes y potencialmente prolongadas con otros fármacos, incluyendo la warfarina, anticonceptivos orales, algunos antihipertensivos, antiarrítmicos, antidepresivos y

anticonvulsivos, metadona, y la clase de los inhibidores de proteasa de los medicamentos antirretrovirales^{105,106}.

Isoniacida y rifampicina durante 3 meses

Los datos sobre el uso de la INH y RIF son limitados, pero algunos estudios han mostrado que es una pauta efectiva, adherente y bien tolerada¹⁰⁷. Un metaanálisis de estudios pequeños indica que es igualmente eficaz y no más tóxico¹⁰⁸ que la pauta de 9 meses con INH. En un estudio prospectivo aleatorizado en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, un régimen de 3 meses de INH y RIF diaria brindó protección del 60%¹⁰⁹.

Finalmente, la combinación de RIF con pirazinamida no debe ser utilizada para el tratamiento de la ILT, debido a la posibilidad de hepatotoxicidad grave⁹⁶.

Tratamiento de la infección tuberculosa latente en cepas multifarmacorresistentes

Para los pacientes expuestos que se supone que están infectados por micobacterias resistentes a múltiples fármacos, el tratamiento de la ITL debe ser individualizado, basado en el perfil de sensibilidad del caso índice^{110,111}. Deben elegirse siempre 2 fármacos a los que el organismo sea sensible, por ejemplo, una combinación de pirazinamida más etambutol o una fluoroquinolona con actividad antituberculosa (como levofloxacino)¹¹². La duración del tratamiento no se ha definido, si bien de 6 a 12 meses parece lo más razonable. Los pacientes con ITL por cepas multifarmacorresistentes deben recibir tratamiento estrechamente monitorizado y ser controlados de cerca por el riesgo de hepatotoxicidad. En el caso de cepas multifarmacorresistentes extremas, con resistencia a múltiples fármacos, la profilaxis de los contactos puede ser muy dificultosa y no existen pautas ensayadas fuera de los fármacos de primera línea.

Monitorización del tratamiento de la infección tuberculosa latente

Los pacientes en tratamiento por ITL deben ser supervisados mensualmente respecto a datos clínicos o analíticos de hepatitis. Deben ser educados sobre los síntomas de la hepatitis e instruidos sobre cómo suspender el medicamento y consultar de forma rápida para reducir el riesgo de progresión a enfermedad grave¹¹³.

El tratamiento de la ITL se debe interrumpir en los pacientes sintomáticos con niveles de transaminasas séricas superiores a 3 veces el límite superior de lo normal o en pacientes asintomáticos con niveles de transaminasas séricas de más de 5 veces el límite superior de lo normal. No se debe reanudar dicho tratamiento bajo ningún concepto.

Un problema clásico es la continuación del tratamiento de la ITL después de haber iniciado un tratamiento completo por sospecha de TB activa, que finalmente no se confirma (cultivos o histología negativa). El tiempo de la terapia de combinación de la fase inicial administrada se puede aplicar a la duración total de tratamiento para la ILT. Las opciones posteriores incluyen la interrupción del tratamiento si RIF y pirazinamida se han dado por lo menos 2 meses, continuando

el tratamiento con RIF hasta un total de 4 meses (con o sin INH), o continuar el tratamiento con INH hasta un total de 9 meses¹¹⁴.

En el caso de las pautas con INH (9 o 6 meses), el tratamiento puede reanudarse donde se dejó si se perdieron menos de 3 meses. El tratamiento para la ITL se reiniciará desde el principio si pasan más de 3 meses. Para el tratamiento de la ITL con pautas de 3 o 4 meses, el tratamiento puede reanudarse donde se dejó, si faltan menos de 2 meses para finalizarlo.

Tratamiento de la infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a terapias biológicas

El CDC recomienda el tratamiento de la ITL de todos los pacientes que estén planeando tomar un inhibidor de FNT que tienen una PT positiva (resultado de ≥ 5 mm de inducción) o una técnica IGRA positiva^{115,116} y en el caso de pacientes con PT o IGRA negativo, pero en los que hay evidencia de enfermedad tuberculosa pasada en la radiografía de tórax (por ejemplo, fibrosis regional con o sin adenopatías hiliares) o si hay constancia epidemiológica de la exposición previa a la TB (por ejemplo, después de haber tenido contacto estrecho con un caso de TB).

Los pacientes candidatos a recibir anti-FNT con indicación para el tratamiento de la ITL, en general, deben recibir terapia estándar, es decir, INH durante 9 meses. La recomendación sobre cuál debe ser la duración de la terapia de la ITL antes de comenzar un anti-FNT no se ha establecido, pero la mayoría de los autores proponen que los pacientes deben recibir al menos un mes de tratamiento para ITL antes de comenzar la terapia anti-FNT, siempre que sea posible^{114,117}.

El tratamiento de la ITL no protegerá contra la TB en el caso de una infección recientemente adquirida, excepto, quizás, durante el tiempo que se administra el tratamiento. Por lo tanto, los pacientes que toman anti-FNT deben evitar exposiciones a TB (por ejemplo, las exposiciones ocupacionales, tales como centros de salud con alta prevalencia de TB, refugios para desamparados, las prisiones, los viajes a las regiones de alta prevalencia de la TB). El tratamiento de la infección latente con INH tampoco protegerá frente a la reactivación de la infección por cepas resistentes a la INH¹¹⁸. No existen estudios que permitan recomendar las pautas combinadas de tratamiento de la ITL en estos pacientes, si bien la pauta de RIF más INH ha sido utilizada por grupos de expertos en una gran parte de los pacientes, sin haber detectado casos de TB activa después de su inicio.

Recomendaciones del documento de consenso

En la [tabla 8](#) se resumen las recomendaciones del panel de expertos de las sociedades científicas participantes en este documento de consenso multidisciplinar. Su objetivo es orientar a los especialistas en Dermatología para evaluar el riesgo a desarrollar TB y prevenirla mediante el diagnóstico y tratamiento de la ITL.

En la [figura 4](#) se muestra el algoritmo propuesto para la evaluación de la infección tuberculosa en pacientes candidatos a terapias biológicas^{119,120}.

Tabla 8 Recomendaciones finales con grado de evidencia

Todos los pacientes candidatos a terapias biológicas deben ser estudiados para detectar el diagnóstico de ITL por constituir uno de los grupos de mayor riesgo en desarrollar enfermedad tuberculosa ^{8,9}	AIII
El riesgo a enfermar de estos pacientes parece ser dependiente también del fármaco anti-FNT utilizado: el infliximab y adalimumab son los de mayor riesgo detectado ^{8,42}	AIIII
Los métodos diagnósticos de la ITL se basan en ⁷⁵ :	AIIII
La búsqueda activa de antecedentes de TB en la historia clínica del paciente así como de contactos de TB activa	
La radiografía de tórax que detecte posibles lesiones antiguas de TB. En caso de duda, se aconseja completar estudio con TAC torácica, dado que es superior a la radiografía de tórax en la detección de signos radiológicos precoces de TB activa o de lesiones antiguas	
La realización simultánea de IGRA y de la PT. Cualquier positividad de una de estas pruebas se considera indicativa de ITL	
Los pacientes diagnosticados de EIMI tienen un mayor número de resultados falsos negativos con la PT y los IGRA ^{71,72}	AIIII
No hay evidencia de que la repetición de la PT (efecto <i>booster</i>) mejore la sensibilidad de la prueba en las EIMI y sí que reduzca su especificidad, por lo que en la actualidad, con la utilización de los IGRA, no se recomienda su realización ⁶⁷	CIII
La realización de los IGRA debe hacerse antes de la PT, por el efecto <i>booster</i> detectado sobre los IGRA ^{87,88}	AIIII
La especificidad y sensibilidad de las 2 técnicas de IGRA para el diagnóstico de ITL es similar en los pacientes con EIMI; al ser la sensibilidad del <i>T-SPOT.TB</i> algo mayor en pacientes tratados con corticoides, su utilización debería ser considerada en dichos pacientes ^{73,74}	BIII
Los resultados indeterminados siempre deben confirmarse con una segunda determinación que, en la mayoría de los casos, suele ser negativa ^{71,72}	AIIII
La negatividad de la PT y de los IGRA no descarta la ITL ^{66,66,70,82}	AIIII
Se aconseja tratamiento preventivo en todos los pacientes candidatos a terapias que presenten alguna de las pruebas diagnósticas sospechosas de ITL, después de excluir TB activa ^{92,93,96,115,116}	AIII
La monitorización del tratamiento debe hacerse mensualmente. En caso de hepatotoxicidad a INH, se recomienda pauta de RIF 4 meses ¹¹³	AIIII
Un período de 4 semanas de tratamiento de la ITL se considera seguro (por la mayoría de los expertos) para iniciar el tratamiento anti-FNT ⁶¹	AIIII
El estudio y cribado de la ITL, después del inicio del tratamiento anti-FNT y durante su mantenimiento, como estrategia de diagnóstico de falsos negativos iniciales no se halla apoyado por la evidencia existente hasta la actualidad. Solo se aconseja repetir estudio de cribado si hay cambios en la sintomatología clínica o potencial exposición al <i>Mycobacterium tuberculosis</i> por viajes en zonas de alta endemia ⁸⁸⁻⁹¹	AIIII
Si el paciente se diagnostica de enfermedad tuberculosa activa, debe suspenderse el tratamiento anti-FNT; se aconseja posponer su reinicio hasta que todo el ciclo de tratamiento antituberculoso se haya completado. No hay evidencia de que la duración del tratamiento de la enfermedad por TB deba ser modificado en este contexto ⁶¹	AIIII
Los pacientes que han completado de forma correcta el tratamiento de su enfermedad tuberculosa no parecen tener mayor riesgo de recaídas cuando se inicia el tratamiento anti-FNT ^{94,95}	AIIII

EIMI: enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente; FNT: factor de necrosis tumoral α ; IGRA: prueba basada en la liberación de interferón; INH: isoniazida; ITL: infección tuberculosa latente; PT: prueba tuberculínica; RIF: rifampicina; TB: tuberculosis.

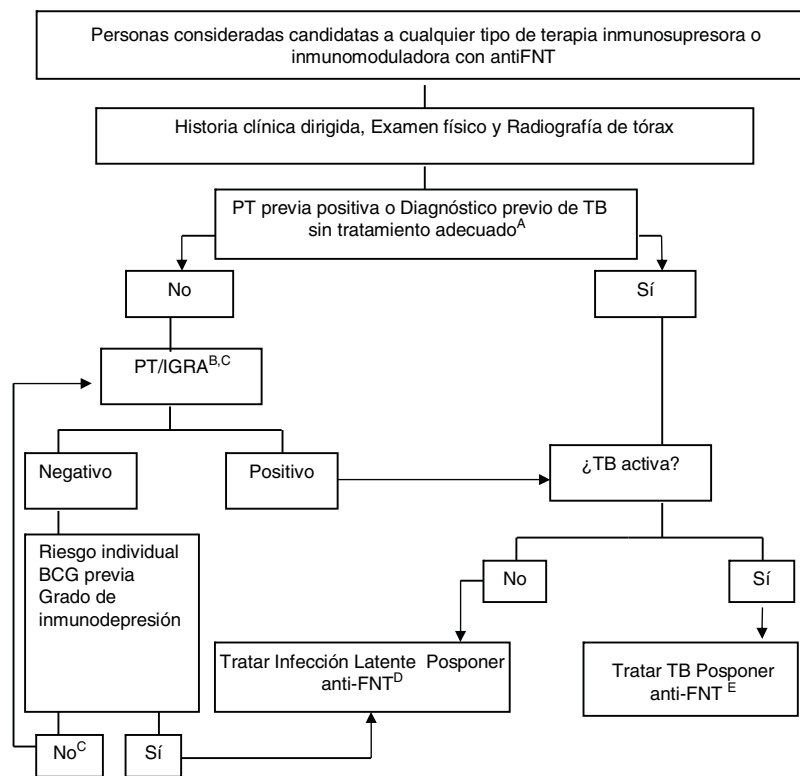


Figura 4 Algoritmo provisional para la evaluación de la infección tuberculosa en pacientes candidatos a tratamientos con anti-FNT.

^a El tratamiento adecuado para TB se define como ≥ 6 meses de tratamiento con fármacos de primera línea, incluidos ≥ 2 meses de la asociación rifampicina+isoniacida+pirazinamida+etambutol. El tratamiento adecuado para la infección latente puede haberse hecho con ≥ 6 meses de isoniacida, 3 meses de isoniacida+rifampicina o 4 meses de rifampicina sola.

^b El riesgo de infección latente se deduce de ponderar factores como la exposición conocida a un caso contagioso, la edad, el país de origen y la historia laboral y social, incluidos los viajes a países endémicos y la exposición reiterada a colectivos de riesgo (instituciones cerradas, personas sin techo, usuarios de drogas).

^c En personas infectadas muchos años antes, la PT puede ser negativa y positivizarse por una segunda PT (fenómeno *booster*). Con la disponibilidad de los IGRA, parece más práctico utilizarlos como prueba complementaria en lugar de realizar una segunda PT, tanto en personas de más de 60 años como en inmunosuprimidos por diferentes causas, con independencia de la edad.

^d No hay datos concluyentes para establecer un período seguro entre el inicio del tratamiento de la infección latente y el del anti-FNT. Cuatro semanas de retraso se considera una práctica habitual y segura por la mayoría de los expertos.

^e Debe completarse en tratamiento de la TB activa antes de iniciar el tratamiento de la terapia biológica. Para la interpretación y ampliación de este algoritmo, ver texto.

Anti-FNT: anti-factor de necrosis tumoral α ; BCG: bacilo de Calmette-Guerin; IGRA: Prueba basada en la liberación de interferón; PT: prueba tuberculínica; TB: tuberculosis.

Fuente: Adaptado de Winthrop¹²⁰.

Conflicto de intereses

Esteban Daudén Tello declara ser miembro de los Advisory Boards, consultor, de ser receptor de becas, de recibir apoyo a la investigación, de participar en ensayos clínicos y de percibir honorarios por impartir ponencias, con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbvie (Abbott), Amgen, Janssen-Cilag, Leo Pharma, MSD, Pfizer, Novartis, Celgene y Lilly.

Carlos Taxonara Samsó declara ser consultor y conferenciante para MSD, AbbVie, Janssen, Takeda y Pfizer.

Francisco Javier López Longo declara haber sido contratado como ponente y de forma puntual por Abbvie, Actelion, Bristol-Myers-Squibb, GSK, MSD, Pfizer, Roche Farma y UCB y

de haber recibido financiación para investigación de Abbvie y GSK.

El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tuberculosis global report 2017. World Health Organization [consultado Sep 2017]. Disponible en: www.who.int/tb
2. Sánchez-Moya A, Dauden E. Incidence of tuberculosis infection in psoriatic patients on anti-TNF therapy: Report of a case series with 144 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:730–3.

3. Andvord KF, Wijsmuller G, Blomberg B. What can we learn by following the development of tuberculosis from one generation to another? 1930. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6: 562–8.
4. Rust P, Thomas J. A method for estimating the prevalence of tuberculosis infection. *Am J Epidemiol.* 1975;101: 311–22.
5. Infliximab approval process in Crohn's disease. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration; August 24, 1998.
6. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 1:i2–29.
7. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- α neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098–104.
8. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122–7.
9. Sánchez-Moya A, García-Doval I, Carretero G, Sánchez-Carazo J, Ferrandiz C, Herrera-Ceballos E, et al. Latent tuberculosis infection and active tuberculosis in patients with psoriasis: A study on the incidence of tuberculosis and the prevalence of latent tuberculosis disease in patients with moderate-severe psoriasis in Spain. BIOBADADERM registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;27:1366–74.
10. Obrador A, Lopez San Roman A, Munoz P, Fortun J, Gassull MA. Consensus guideline on tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab CB Spanish Working Group on Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:29–33.
11. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:148–55.
12. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015;14:503–9.
13. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez 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.
14. Jauregui-Amezaga A, Turon F, Ordás I, Gallego M, Feu F, Ricart E, et al. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. *J Crohn Colitis.* 2013 Apr 1;7:208–12.
15. Jick S, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006;55:19–26.
16. Mir-Viladrich I, Daudén E, Solano-López G, López-Longo F, Taxonera C, Sánchez-Martínez P, et al. Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment. *Arch Bronconeumol.* 2016;52: 36–45.
17. Gross PA, Barrett TL, Dellinger P, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 1994;18:421.
18. Gonzalez-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:297, e1-20.
19. European Medicines Agency. Ficha técnica de Remicade (infliximab) [consultado Sep 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
20. European Medicines Agency. Ficha técnica de Enbrel (etanercept) [consultado Sep 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
21. European Medicines Agency. Ficha técnica de Humira (adalimumab) [consultado Sep 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
22. European Medicines Agency. Ficha técnica de Stelara (ustekinumab) [consultado Sep 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
23. European Medicines Agency. Ficha técnica de Cosentyx (secukinumab) [consultado Sep 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf
24. European Medicines Agency. Ficha técnica de Taltz (ixekizumab) [consultado Sep 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf
25. Ara M, Dauden E. Etanercept for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Dermatol.* 2013;8:357–72.
26. Rott S, Mrowietz U. The use of infliximab in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:655–60.
27. Warren RB, Griffiths CE. The future of biological therapies. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:63–6.
28. Tsuda K, Yamanaka K, Kondo M, Matsubara K, Sasaki R, Tomimoto H, et al. Ustekinumab improves psoriasis without altering T cell cytokine production, differentiation, and T cell receptor repertoire diversity. *PLoS One.* 2012;7:e51819.
29. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161:987–1019.
30. Van de Kerkhof P, Griffiths C, Reich K, Leonardi C, Blauvelt A, Tsai T, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase ii and iii clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:83–98, e4.
31. Papp K, Leonardi C, Blauvelt A, Korman N, Ohtsuki M, Reich K, et al. Efficacy of ixekizumab therapy: Integrated analysis of 3 double-blind, controlled trials UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3. *J Invest Dermatol.* 2016;136:S170.
32. Kimball A, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand J, Gnia-decki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *Ann Intern Med.* 2012;157: 846.
33. Papp K, Leonardi C, Menter A, Ortonne J, Krueger J, Kricorian G, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for Psoriasis. *N Eng J Med.* 2012;366:1181–9.
34. Gordon K, Duffin K, Bissonnette R, Prinz J, Wasfi Y, Li S, et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Eng J Med.* 2015;373:136–44.
35. Papp K, Thaçi D, Reich K, Riedl E, Langley R, Krueger J, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;173:930–9.
36. Fioranelli M, Rocca M, Lotti T. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatol Ther.* 2017, e12507.
37. Ports W, Khan S, Lan S, Lamba M, Bolduc C, Bissonnette R, et al. A randomized phase 2 a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;169:137–45.

38. Lioté H. Tuberculose, agents anti-TNF et autres immunosuppresseurs: Évolution des stratégies de prévention. *Rev Mal Respir.* 2008;25:1237–49.
39. Manadan AM, Mohan AK, Cote TR, Siegel JN, Sequeira W, Block JA. Tuberculosis and etanercept. Proceedings of American College of Rheumatology Conference. 2002 October, abstr 356.
40. Newton SM, Mackie SI, Martineau AR. Reduction of chemokine secretion in response to mycobacteria in infliximab-treated patients. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;155:506–12.
41. Miller EA, Ernst JD. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: Another mechanism revealed. *J Clin Invest.* 2009;119:1079–82.
42. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society of Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:522–8.
43. Tsai T, Chiu H, Song M, Chan D. A case of latent tuberculosis reactivation in a patient treated with ustekinumab without concomitant isoniazid chemoprophylaxis in the PEARL trial. *Br J Dermatol.* 2012;168:444–6.
44. Sánchez-Moya A, Daudén E. Peripheral lymph node recurrence of tuberculosis after ustekinumab treatment. *Arch Dermatol.* 2012;148:1332.
45. Kapoor N, Kammüller M, Kolattukudy P. FRI0025 no reactivation of dormant *Mycobacterium tuberculosis* in human in vitro granuloma model after anti-IL-17A treatment, in contrast to anti-TNF α treatment. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl 2:432–4.
46. Kammüller M, DiPadova F, Chibout S, Wright T, Bourigault M, Segueni N, et al. Comparison of anti-IL-17A, IL-17F and TNF- α antibodies on host resistance to acute *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J Dermatol Sci.* 2016;84:e64.
47. Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CE, Kapoor N, Kolattukudy PE, Brees D, et al. Secukinumab treatment shows no evidence for reactivation of previous or latent TB infection in subjects with psoriasis: A pooled phase 3 safety analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:e152.
48. Bruns H, Meinken C, Schauenberg P, Härter G, Kern P, Modlin RL, et al. Anti-TNF immunotherapy reduces CD8 T cell-mediated antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *J Clin Invest.* 2009;119:1167–77.
49. Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, Dewan P, Niazi KR, Froelich CJ, et al. An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science.* 1998;282:121–5.
50. Stenger S, Mazzaccaro RJ, Uyemura K, Cho S, Barnes PF, Rosat JP, et al. Differential effects of cytolytic T cell subsets on intracellular infection. *Science.* 1997;1684–7.
51. Ordway D, Higgins DM, Sanchez-Campillo J, Spencer JS, Henao-Tamayo M, Harton M. XCLI (lyphotactin) chemokine produced by activated CD8 T cells during the chronic stage of infection with *Mycobacterium tuberculosis* negatively affects production of IFN-gamma by CD4 T cells and participates in granuloma stability. *J Leukoc Biol.* 2007;82:1221–9.
52. Van Pinxteren LA, Cassidy JP, Smedegaard BH, Agger EM, Andersen P. Control of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection is dependent on CD8 T cells. *Eur J Immunol.* 2000;30:3689–98.
53. Carranza C, Juárez E, Torres M, Ellner JJ, Sada E, Schwander SK. *Mycobacterium tuberculosis* growth control by lung macrophages and CD8 cells from patient contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:238–45.
54. Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L. Tumor necrosis factors signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. *Immunity.* 2008;29:283–94.
55. Wolfe F, Michaud K, Andeson J. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50:372–9.
56. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CI, Uhm Ws, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): Effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol.* 2007;34:706–11.
57. Askling J, Foröd CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1986–92.
58. Sichletidis L, Settas L, Spyros D. TB in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:1127–32.
59. Hamilton C. TB in the cytokine era: What rheumatologist need to know. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2085.
60. Keane J, Bresnahan B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: Diagnostic and therapeutic strategies. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:443–9.
61. Özgüler Y, Hatemi G, Ugurlu S, Seyahi E, Melikoglu M, Borekci S, et al. Reinitiation of biologics after the development of tuberculosis under anti-TNF therapy. *Rheumat Int.* 2016;36:1719–25.
62. Denis B, Lefort A, Flipo R, Tubach F, Lemann M, Ravaud P, et al. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumor necrosis factor (TNF)- α antagonist therapy: Safe re-initiation of TNF- α blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:183–6.
63. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Douma S, Petidis K. Is it safe to readminister tumor necrosis factor α antagonists following tuberculosis flare? *Arthritis Rheum.* 2007;58:327–8.
64. Martínez-López A, Rodríguez-Granger J, Ruiz-Villaverde R. Screening for latent tuberculosis in the patient with moderate to severe psoriasis who is a candidate for systemic and/or biologic therapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Apr;107:207–14.
65. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Sanchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R. 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;64:1360–1.
66. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon- γ 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.
67. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis.* 1993;17:968–75.
68. Cellestis. Quantiferon-TB Gold. 2009 [consultado 20 oct 2009]. Disponible en: <http://www.cellestis.com/>.
69. OxfordImmunotec. T. Spot-TB. 2009 [consultado 20 oct 2009]. Disponible en: <http://www.oxfordimmunotec.com/>
70. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latorre I, Mila C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma-interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:168–71.
71. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using interferon γ release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection—United States, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59:1–25.
72. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis [consultado 7 jul 2013]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI.IGRA.pdf
73. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon- γ release assay for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2012, e32482.
74. Santin M, García-García JM, Rigau D, Altet N, Anibarro L, Casas I, et al. Executive summary of the guidelines for the use of

- interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Arch Bronconeumol*. 2016 Sep;52:477–81.
75. Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylá J, Dominguez JA, et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:551–66.
 76. García-Gasalla M, Fernández-Baca V, Mas AJ, Payeras-Cifre A, Cifuentes-Luna C, Taberner-Ferrer R, et al. Use of Quantiferon-TB-Gold in Tube® test for detecting latent tuberculosis in patients considered as candidates for anti-TNF therapy in routine clinical practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:76–81.
 77. Greenberg JD, Reddy SM, Schloss SG, Kurucz OS, Bartlett SJ, Abramson SB, et al. Comparison of an *in vitro* tuberculosis interferon- γ assay with delayed-type hypersensitivity testing for detection of latent *Mycobacterium tuberculosis*: A pilot study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:770–5.
 78. Inanc N, Aydin SZ, Karakurt S, Atagunduz P, Yavuz S, Direskeneli H. Agreement between Quantiferon-TB Gold test and tuberculin skin test in the identification of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36:2675–81.
 79. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, Giacomelli P, Santoro G, Balato N, et al. Performance of two commercial IFN-gamma release assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:907–13.
 80. Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of Quantiferon TB Gold test as a part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: The Newcastle (UK) experience. *Rheumatology*. 2007;46:1035–6.
 81. Takahashi H, Shigehara K, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Tamura Y, et al. Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. *Rheumatol Int*. 2007;27:1143–8.
 82. 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;35:1464.
 83. 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 IFN-gamma assay. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:84–90.
 84. Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu U, Ozen S, Kiraz S, Furcan N. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:117–82.
 85. Sellam J, Hamdi H, Roy C, Baron G, Leman M, Puechal X. Comparison of *in vitro*-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1610–5.
 86. Dominguez J, Latorre I, Altet N, Mateo L, De Souza Galvao ML, Ruiz-Manzano J, et al. IFN-gamma release assay to diagnose TB infection in the immunocompromised individual. *Expert Rev Respir Med*. 2009 Jun;3:309–27.
 87. Van Zyl-Smit RN, Pai M, Pehrah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:49–58.
 88. Vilaplana C, Ruiz-Manzano J, Gil O, Cuchillo F, Montane E, Singh M, et al. The tuberculin skin test increases the responses measured by T cell interferon-gamma release assays. *Scand J Immunol*. 2008;67:610–7.
 89. Papay P, Primas C, Eser A, Novacek G, Winkler S, Frantal S, et al. Retesting for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease treated with TNF-a inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:858–65.
 90. Chen DY, Shen GH, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNFa inhibitors: The utility of IFN γ assay. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:231–7.
 91. Hatemi G, Melikoglu M, Ozbakir F, Tascilar K, Yazici H. Quantiferon-TB Gold in tube assay for the screening of tuberculosis before and during treatment with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R147.
 92. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:S221.
 93. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 2011;364:1441.
 94. Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: A final report of the bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119:827.
 95. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:670.
 96. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). American Thoracic Society. Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection- United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:735.
 97. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: Five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ*. 1982;60:555-564.
 98. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3:847.
 99. Sánchez-Moya A, Dauden E. Isoniazid therapy for latent tuberculosis in psoriasis patients receiving biological agents: Is it safe and efficacious? *Int J Dermatol*. 2013;53:e211–2.
 100. Oestreich R, Dressler SH, Middlebrook G. Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazid. *Am Rev Tuberc*. 1954;70:504.
 101. Centers for Disease Control Prevention (CDC). Impact of a shortage of first-line antituberculosis medication on tuberculosis control, United States, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;24:398–400, 62.
 102. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, Elcock M, Maxwell RM, Meador J, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: Experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1735.
 103. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;18:689–97.
 104. Lardizabal A, Passannante M, Kojakali F, Hayden C, Reichman LB. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin. *Chest*. 2006;130:1712.
 105. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jan;29:1–12.
 106. Bonora S, Di Perri G. Interactions between antiretroviral agents and those used to treat tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008 May;3:306–12.
 107. Jiménez-Fuentes MA, de Souza-Galvao ML, Mila Augé C, Solsona Peiró J, Altet-Gómez MN. Rifampicin plus isoniazid for the prevention of tuberculosis in an immigrant population. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Mar;17:326–32.
 108. Pho MT, Swaminathan S, Kumarasamy N, Losina E, Ponnuraja C, Uhler LM, et al. The cost-effectiveness of tuberculosis preventive therapy for HIV-infected individuals in Southern India: A trial-based analysis. *PLoS One*. 2012;7:e36001.

109. Person AK, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV: Shorter or longer? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012 Sep;9:259–66.
110. Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, et al. Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP). *Pneumologie.* 2012 Mar;66:133–71.
111. Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE. Strategies for treating latent multiple-drug resistant tuberculosis: A decision analysis. *PLoS One.* 2012;7:e30194.
112. Connell DW, Berry M, Cooke G, Kon OM. Update on tuberculosis: TB in the early 21st century. *Eur Respir Rev.* 2011 Jun;20:71–84.
113. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan;20:171.
114. Fujita A. [Tuberculosis in HIV/AIDS patients] [artículo en japonés]. *Nihon Rinsho.* 2011 Aug;69:1433–7.
115. Paluch-Oleś J, Magryś A, Koziol-Montewka M, Koszarny A, Majdan M. Identification of latent tuberculosis infection in rheumatic patients under consideration for treatment with anti-TNF- α agents. *Arch Med Sci.* 2013 Feb 21;9:112–7.
116. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, et al. Danish Society for Gastroenterology Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J.* 2012 Jul;59:C4480.
117. Casas S, Andreu A, Juanola X, Bordas X, Alcaide F, Moure R, et al. Diagnosis of tuberculosis infection by tuberculin skin test and a whole-blood interferon- γ release assay in patients considered for anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 Sep;71:57–65.
118. Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: Systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 Jan;10:19–23.
119. Breeveld SMFC, van Dissel JT. TNF-alpha blockade and tuberculosis: Better look before you leap. *Ned J Med.* 2003:61–111.
120. Winthrop KL, Weinblatt ME, Daley CL. You can't always get what you want, but if you try sometimes (with two tests –TST and IGRA—for tuberculosis) you get what you need. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1757–60.