

Artículo original

Conversión de prueba cutánea de derivado proteico purificado durante el tratamiento con anti-TNF- α

Skin test conversion of purified protein derivative during treatment with anti-TNF- α

Brian Marcelo Abdala¹, Ariana Ringer¹, Juan Pablo Ruffino¹, María Florencia Martínez¹, María Cecilia Argento¹, Serenela Chulibert¹, Daniela Carbone¹, Franco Lucci¹, Agostina Gatica¹, Graciela Rombo¹, Mariano Palatnik¹, María Noel Cortese¹, Mariana Lagrutta², Baltasar Finucci Curi³, Adriana Co³, Marcelo Alberto Abdala¹

RESUMEN

Palabras clave: enfermedades reumáticas; anti-TNF- α ; conversión PPD; infección de tuberculosis latente; infección tuberculosa

Revista Argentina de Reumatología 2021; Vol. 32 (21-27)

¹ Servicio de Reumatología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina

² Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina

³ Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina

Contacto del autor: Brian Marcelo Abdala

E-mail: bmabdala@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 24/10/21

Fecha de trabajo aceptado: 01/12/21

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

Introducción: los anti-TNF- α se asocian con mayor riesgo de desarrollar tuberculosis (TB). La prueba del derivado proteico purificado (*purified protein derivative*, PPD) se emplea para diagnosticar infección de tuberculosis latente (ITL). Se recomienda el cribado para TB previo al inicio de terapia anti-TNF- α y el seguimiento para evaluar la posible conversión de la PPD durante el tratamiento. El tratamiento de la ITL puede reducir el riesgo de desarrollar enfermedad activa en un 90%.

Objetivos: actualmente los resultados de conversión de la PPD y su interpretación durante el tratamiento anti-TNF- α son variables, por tal motivo nos propusimos conocer la frecuencia de conversión de la PPD en este grupo de pacientes de nuestro medio.

Materiales y métodos: realizamos un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo que incluyó pacientes >18 años, diagnosticados con enfermedad reumática, tratados con anti-TNF- α .

Resultados: se incluyeron 54 pacientes (46,7 \pm a 12 años), de los cuales 36, presentaron diagnóstico de artritis reumatoidea, seis de artritis idiopática juvenil, cinco de espondilitis anquilosante, tres de artritis psoriásica, tres de uveítis y uno de queratitis intersticial. Los tratamientos fueron: 30 adalimumab, 17 certolizumab, siete etanercept, 44 metotrexato, 19 leflunomida, nueve hidroxyclorequina, dos sulfasalazina, dos azatioprina, uno mofetil micofenolato y glucocorticoides (28 de 54); la conversión de la PPD ocurrió en un solo paciente.

Conclusiones: en el presente trabajo la seroconversión fue baja en contraste con otras series. La prueba de PPD es un método accesible, ampliamente disponible, adecuado y sensible para diagnosticar ITL.

ABSTRACT

Introduction: anti-TNF- α are associated with an increased risk of developing tuberculosis (TB). Purified protein derivative (PPD) is used to demonstrate a latent TB infection (LTBI). Screening is recommended for TB prior to the onset of anti-TNF- α and monitoring evaluating possible conversion of PPD during treatment. Treatment of LTBI can reduce the risk of active disease development by up to 90%.

Objectives: currently the results of PPD conversion and its interpretation during anti-TNF- α treatment are variable and that is why we set out to know the frequency of conversion of PPD in this group of patients in our environment.

Materials and methods: a descriptive, analytical, observational, retrospective study was conducted. Including patients >18 years old, diagnosed with rheumatic disease, treated with anti-TNF- α .

Results: 54 patients were included (46.7 \pm to 12 years), of which 36 presented a diagnosis of rheumatoid arthritis, 6 juvenile idiopathic arthritis, 5 ankylosing spondylitis, 3 psoriatic arthritis, 3 uveitis, 1 interstitial keratitis. The treatments were: 30 adalimumab, 17 certolizumab, 7 etanercept, 44 methotrexate, 19 leflunomide, 9 hydroxychloroquine, 2 sulfasalazine, 2 azathioprine, 1 mycophenolate mofetil and glucocorticoids (28/54). PPD conversion took place in 1 patient.

Conclusions: in the present study, seroconversion was low in contrast to other series. The PPD test is an accessible, widely available, adequate and sensitive method for diagnosing LTBI, which the rheumatologist should use in his daily practice.

Key words: rheumatic diseases; anti-TNF- α ; PPD conversion; latent tuberculosis infection; tuberculosis infection

INTRODUCCIÓN

El TNF- α fue descrito en 1975 y reconocido por su habilidad para lisar tumores en una variedad de modelos *in vitro* y modelos con ratones (de ahí el nombre “factor necrótico tumoral”). Es sintetizado inicialmente por macrófagos activados y células T¹, y cumple un rol importante en la activación de macrófagos, activación de fagosomas, diferenciación de monocitos en macrófagos, reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, formación de granulomas y mantenimiento de la integridad del granuloma².

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (o anti-TNF- α) son importantes drogas para el tratamiento de múltiples condiciones inflamatorias en Reumatología, incluyendo artritis reumatoidea (AR), espondiloartritis (SpA) y artritis psoriásica (APs), entre otras^{3,4}.

Se sabe que los anti-TNF- α aumentan el riesgo de tuberculosis (TB)⁵⁻⁸. Muchos de los casos de TB asociados con anti-TNF- α probablemente representan la reactivación de la infección tuberculosa latente (ITL), de ahí la justificación para la detección de la misma antes de iniciar la terapia^{9,10}.

Las recomendaciones más recientes sugieren que el cribado incluye un historial cuidadoso centrado en la identificación de posibles factores de riesgo epidemiológico para la exposición previa a la TB, un examen físico, una prueba del derivado proteico purificado (*purified protein derivative*, PPD) y/o un ensayo de liberación de interferón gamma (*interferon-gamma release assays*, IGRA), además de una radiografía de tórax en aquellos con una PPD o IGRA positiva, o un historial o examen físico sugestivo de TB. Los pacientes con evidencia de ITL deben iniciar profilaxis con tuberculostáticos antes de comenzar con un anti-TNF- α ^{9,11}.

En Argentina, durante 2017, se notificaron 11.659 casos de TB, incluyendo casos nuevos o recaídas, lo que resultó una tasa de 26,5 casos por 100.000 habitantes¹². En la provincia de Santa Fe, la tasa de incidencia fue de 17,5 casos cada 100.000 habitantes/año. En 2017, se registró un total de 706 muertes por TB en Argentina. La tasa de mortalidad para 2017, ajustada por edad, fue de 1,55 cada 100.000 habitantes/año, similar a la del año anterior (1,66 cada 100.000 habitantes/año)¹².

En la mayoría de los individuos, la infección por *Mycobacterium tuberculosis* está contenida inicialmente por las defensas del huésped, y la infección permanece latente o se elimina¹³. Sin embargo, la ITL tiene el potencial de convertirse en una enfermedad activa en cualquier momento. La identificación y el tratamiento de ITL pueden reducir el riesgo de desarrollo de la enfermedad hasta en un 90%¹⁴.

No existe una prueba que determine definitivamente un diagnóstico de ITL. Es un diagnóstico clínico que se establece al demostrar infección previa de TB y excluir la enfermedad activa. Las pruebas para demostrar una infección previa de TB incluyen la PPD y la IGRA¹⁵.

Las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicadas en 2018, recomiendan que se puede usar PPD o IGRA, pero señalan que las IGRA son más costosas y técnicamente más complejas que las PPD. Por lo tanto, la decisión de usar PPD o IGRA debe basarse en consideraciones operativas que incluyen la disponibilidad de personal capacitado, instalaciones de laboratorio y recursos adecuados para pagar las pruebas¹⁶. Las técnicas de IGRA actualmente se emplean poco en nuestro medio por falta de accesibilidad (excepto en investigación).

La PPD se realiza mediante la técnica Mantoux, que consiste en la inyección intradérmica de material de tuberculina en la superficie interna del antebrazo^{17,18}. Para leer la prueba, el diámetro transversal de la induración (no el eritema) se debe demarcar, medir y registrar en milímetros. La prueba debe leerse 48 a 72 horas (h) después de la inyección intradérmica (los resultados son menos confiables si la prueba se lee después de 72 h)¹⁹.

En nuestro país, el Consenso Argentino de Tuberculosis (2009) determinó considerar positividad de la prueba en la población general cuando la medición de la pápula a las 48-72 h resulte ≥ 10 mm y ≥ 5 mm en pacientes inmunocomprometidos y contactos de alto riesgo²⁰. La Sociedad Argentina de Reumatología (SAR), previo al inicio del tratamiento con biológicos, recomienda realizar la PPD tomando como valor de corte 5 mm de pápula, sin tener en cuenta el antecedente de vacunación con el bacilo de Calmette-Güerin (BCG) en su lectura y dejando a criterio del médico tratante la realización de booster o PPD seriada. La profilaxis para tuberculosis con isoniazida queda limitada a aquellos pacientes que presenten al menos uno de los siguientes criterios: PPD ≥ 5 mm, radiografía de tórax anormal compatible con TB previa, historia previa de TB y/o contacto con la enfermedad²¹.

En los últimos años se publicaron trabajos que recomiendan efectuar pruebas periódicas de seguimiento como herramienta de monitoreo para posible conversión de la PPD durante la terapia anti-TNF- α ^{9,21,22}. La SAR sugiere realizar la PPD durante el tratamiento con anti-TNF- α ²¹.

La conversión se define como el viraje de un resultado negativo (pápula < 5 mm) a la PPD a un resultado positivo (≥ 5 mm)²³. El mecanismo inmunológico subyacente es el desarrollo de nueva hipersensibilidad de tipo IV a antígenos después de una nueva infección con *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas, reactivación de ITL o vacunación con BCG. Respecto de la vacunación con BCG, rara vez se produce este fenómeno pasados los 10 años desde la aplicación²⁴.

El fenómeno “booster” o “de empuje” es un aumento de la reacción a la tuberculina al repetir la prueba (en un intervalo de 1 a 4 semanas), en ausencia de nueva infección²⁵.

Recientemente se han publicado trabajos

que evaluaron la frecuencia de conversión de los test utilizados para detección de ITL (PPD e IGRA) en pacientes con anti-TNF- α , de los cuales se obtuvieron resultados heterogéneos²⁶⁻²⁹.

Las terapias biológicas han revolucionado el tratamiento de muchas enfermedades autoinmunes y su uso es cada vez mayor. Por la elevada prevalencia de TB en nuestro medio, el desarrollo de nuevos métodos para la detección de TB latente (IGRA) con escasa accesibilidad en Argentina (mayormente utilizados en estudios de investigación) y la discrepancia en las tasas de conversión de la PPD en la literatura, es que se considera de utilidad evaluar la frecuencia de conversión de la PPD (método ampliamente disponible).

OBJETIVOS

Este trabajo surgió debido a la importancia de identificar a los pacientes de nuestro medio con ITL que se encuentren en tratamiento con anti-TNF- α . El reumatólogo tiene un papel fundamental en la detección de la reactivación de la ITL al efectuar un correcto seguimiento antes y durante el tratamiento con anti-TNF- α , como lo recomienda la SAR^{9,21}.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para describir la frecuencia de conversión de la PPD en pacientes con patología reumática que reciben anti-TNF- α , se diseñó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo.

Los pacientes se seleccionaron según el orden consecutivo en el que se encontraban en la base de datos de aquellos tratados con anti-TNF- α , del servicio de Reumatología de un Hospital de tercer nivel, durante el período comprendido entre el 11 de enero de 2018 y el 1° de noviembre de 2019.

La recolección de datos se llevó a cabo mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes seleccionados. Para ello, se confeccionó una ficha de recolección de datos con las variables a estudiar con el software IBM SPSS Statistics v.19.0.0. Los datos se anonimizaron durante el proceso.

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de enfermedad reumatológica (AR, artritis idiopática juvenil, APs, espondilitis anquilosante, uveítis, quera-

titis intersticial) según criterios diagnósticos o de clasificación.

- Pacientes que hayan realizado tratamiento anti-TNF- α durante al menos 3 meses consecutivos.
- Pacientes con registro de PPD negativa (<5 mm) previa al inicio del anti-TNF- α .
- Registro de PPD luego de al menos 3 meses de iniciado el tratamiento con anti-TNF- α .
- Pacientes que presenten radiografía de tórax previo al inicio del tratamiento con anti-TNF- α y al menos 3 meses después de iniciado el mismo.

Criterios de exclusión

- Inmunocomprometidos con enfermedades no reumatológicas (VIH/sida, enfermedad oncológica concomitante, asplenia anatómica o funcional, trasplantados, enfermedades congénitas del sistema inmunológico, infección crónica evidente).
- Antecedente de TB confirmada previo al inicio de tratamiento con anti-TNF- α .
- Hallazgo sugestivo de TB antigua o activa previo al inicio del anti-TNF- α (pacientes con tos crónica, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, con signos radiológicos de cavitación, fibrosis, patrón micronodular, condensación pulmonar, derrame pleural de etiología desconocida).
- Haber recibido o recibir en ese momento tratamiento antituberculoso previo al tratamiento con anti-TNF- α .
- Haber recibido otro biológico no anti-TNF- α previo a la PPD de control registrada.

Reactivos

Para la realización de la PPD, en todos los casos se utilizaron reactivos producidos por la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos Malbrán" (PPD LM-08) a dosis de 0,1 ml (2 UT).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usó el software IBM SPSS Statistics v.19.0.0. Las variables cualitativas se expresaron como n (número de casos) y porcentajes, y las variables cuantitativas continuas como media \pm desvío estándar.

Aspectos éticos

El presente estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Docencia del Hospital Provin-

cial del Centenario, de la ciudad de Rosario (N° Expediente 001136).

RESULTADOS

La muestra comprendió 54 pacientes, de los cuales 42 (77,8%) fueron mujeres y 12 (22,2%) hombres. La edad promedio fue de 46,7 \pm 12 años (mín. 21, máx. 68 años). Cincuenta y un pacientes nacieron en Argentina, uno en Perú, uno en Brasil y uno en Costa de Marfil.

Se observó una ingesta de alcohol superior a la recomendada por la OMS para hombres y mujeres en tres (5,6%) pacientes, tabaquismo en 14 (25,9%) de ellos y ninguno abusaba de drogas ilícitas.

Las comorbilidades más frecuentemente halladas fueron: hipertensión arterial (8; 14,8%), Chagas (5; 9,3%), diabetes mellitus tipo 2 (4; 7,4%) y dislipemia (4; 7,4%).

Las enfermedades reumatológicas padecidas con mayor frecuencia fueron: AR (36; 66,7%), seguida de artritis idiopática juvenil (6; 11,1%) y espondilitis anquilosante (5; 9,3%), seguidos de APs (3; 5,6%) y uveítis (3; 5,6%). Un paciente presentó queratitis intersticial. El tiempo medio de diagnóstico de las enfermedades fue de 11,4 \pm 7,8 años (mín. 2, máx. 40 años).

El anti-TNF- α más frecuentemente utilizado fue el adalimumab (30; 55,6%), seguido de certolizumab (17; 31,5%) y etanercept (7; 13%). El tiempo medio de uso de anti-TNF- α fue de 3 \pm 2,2 años (mín. 3 meses, máx. 11 años).

Además, se emplearon concomitantemente con los anti-TNF- α las siguientes drogas: metotrexato (81,5%), leflunomida (35,2%), hidroxycloquina (16,7%), sulfasalazina y azatioprina (3,7% c/u), y micofenolato (1,9%).

Los glucocorticoides fueron administrados concomitantemente con el anti-TNF- α en 28 (51,9%) pacientes. De éstos, 13 (24,1%) recibieron dosis mayores a 10 mg de prednisona o equivalentes, y de los que recibieron dosis de prednisona menor a 10 mg o equivalente, nueve (16,7%) superaron los 700 mg acumulativos de prednisona. Quince (27,8%) pacientes recibieron glucocorticoides en el momento de la realización de la PPD.

La conversión de la PPD ocurrió en un paciente (1,9%). En todos los casos en los que los controles de PPD resultaron negativos, se registró el último realizado (dentro del período de tiempo establecido para el presente trabajo).

Se trató de un paciente de sexo masculino, de 45 años de edad, etilista, tabaquista, con diagnóstico de espondilitis anquilosante desde hacía 2 años, que recibió tratamiento con certolizumab pegol, sin glucocorticoides concomitantes, ni otros inmunosupresores. La PPD se efectuó un año posterior al inicio del anti-TNF- α y resultó positiva con una pápula de 20 mm de diámetro. Cabe destacar que no manifestó sintomatología respiratoria y la radiografía de tórax al momento de dicho resultado de PPD no presentó alteraciones, por lo cual se interpretó como ITL. Conjuntamente con los servicios de Infectología y Neumonología del hospital, se decidió iniciar tratamiento con isoniazida durante 9 meses y postergar el tratamiento con anti-TNF- α hasta completar un mes de tratamiento con isoniazida⁹.

El tiempo transcurrido desde el inicio del anti-TNF- α hasta la realización de la PPD registrada fue <1 año en tres pacientes (5,6%), entre 1 y 2 años en 22 pacientes (40,7%), y >2 años (máx. 7) en 29 pacientes (53,7%).

Ninguno presentó sintomatología respiratoria y las radiografías de tórax fueron normales en 51 pacientes (94,4%), mientras que en tres (5,6%) de ellos se observaron signos compatibles con intersticiopatía. Ningún paciente presentó tuberculosis activa. Todos los pacientes habían sido vacunados con la BCG.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observó una frecuencia baja de conversión de la PPD durante el tratamiento con anti-TNF- α : 1,9%.

Este resultado fue inferior al reportado por Cerda et al.²⁸, en un estudio multicéntrico realizado también en Argentina, quienes investigaron la frecuencia de conversión de la PPD en pacientes con AR, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante y APs durante el tratamiento con biológicos, y obtuvieron una frecuencia de conversión de 8/85 (9,4%). Si de este último estudio consideramos únicamente los pacientes que recibieron anti-TNF- α , la conversión de la PPD aún es casi similar en porcentaje (7/64; 10,9%). Cabe destacar que en este caso se utilizó la misma técnica y se administraron las mismas dosis de tuberculina que en los pacientes de nuestro estudio (0,1 ml correspondiente a 2 UT)²⁸.

En Barcelona, Busquets-Pérez et al. estima-

ron una frecuencia de conversión de la PPD del 4,28% (6/140)²⁹. En este caso también es importante mencionar que la incidencia de TB en España es de 10.59/100.000 habitantes, y Cataluña es una de las comunidades autónomas que presenta tasas más elevadas, llegando incluso a tasas de incidencia de 21,57/100.000 habitantes. Además, en este caso se utilizó el efecto *booster* en aquellos pacientes en los que el primer test resultó negativo. En este mismo país, en la ciudad de Madrid, donde la incidencia es menor (9,92-11,83/100.000 habitantes)³⁰, y evaluando la conversión de la PPD en pacientes en tratamiento con anti-TNF- α y con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), Taxonera et al. publicaron, en 2018, un estudio de casos y controles donde se observó una conversión de 5,2% (10/192) entre los que utilizaban anti-TNF- α ³¹. También en ambos estudios se utilizaron las mismas dosis de tuberculina y la misma técnica para la realización de la PPD que en nuestro estudio.

En Estados Unidos, donde la tasa general anual de casos de tuberculosis es de aproximadamente 2,8-3/100.000 habitantes, Trinh et al. reportaron una frecuencia de conversión de 0,89% (25/2807), de pruebas para diagnóstico de ITL, en las que incluyeron además IGRA durante el tratamiento con anti-TNF- α ³².

En Grecia (incidencia de 4,5/100.000 habitantes en 2018), Hatzara et al.³³ desarrollaron un estudio en 2014, donde el 12,9% (9/70) presentó conversión de la PPD durante el tratamiento con anti-TNF- α . Lo interesante de este estudio es que además compararon la PPD con otros métodos para detección de ITL (QuantIFERON y T-SPOT) y observaron que la mayor tasa de conversión fue con la PPD (13%), seguida por el T-SPOT:TB (10%) y finalmente por el QuantIFERON (7%).

En contraste, en países con una elevada incidencia de TB, como Corea (66/100.000 habitantes en 2019), se publicaron estudios con frecuencias mayores de conversión. Tal es el caso del estudio realizado en 2009, por Park et al.³⁴, en Seúl, quienes demostraron una frecuencia de conversión de PPD del 32,6% (28/86). En este trabajo se destaca que se utilizaron solamente etanercept (76,7%) e infliximab (23,3%), además, según las guías de dicho país para detección de ITL en usuarios de anti-TNF- α vigentes en el momento del estudio, consideraron conversión

de la PPD cuando la pápula superó los 10 mm. También en este trabajo la técnica y la dosis administrada de PPD coincidieron con nuestro estudio, y en este caso tampoco se utilizó efecto booster. Otras conclusiones fueron: que la tasa de conversión fue significativamente mayor en pacientes con espondilitis anquilosante (50%) que con AR (17,5%), que en un análisis univariado se asoció negatividad de la PPD en aquellos pacientes que se recibían glucocorticoides, que la duración del tratamiento con anti-TNF- α se asoció con positividad de la prueba, y que no se encontró asociación significativa entre BCG, edad ni tipo de anti-TNF- α administrado³⁴.

En los últimos años se han investigado métodos diagnósticos basados en la cuantificación de la respuesta inmune celular. Estos métodos (IGRA) detectan la liberación de interferón-gamma en respuesta a antígenos micobacterianos y miden la respuesta inmune a estos antígenos en sangre periférica. La primera generación de QuantiFERON-TB, aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2001, medía la liberación de interferón-gamma. En 2004 se aprobó la segunda generación del test, QuantiFERON-TB Gold, que emplea antígenos específicos que no se encuentran en las cepas que contiene la BCG ni en la mayoría de las micobacterias atípicas. La otra técnica disponible actualmente (T-SPOT.TB) mide el número de células que liberan interferón gama. T-SPOT.TB es algo más sensible que la prueba de la tuberculina en el estudio de contactos, mientras que QuantiFERON-TB Gold tiene una sensibilidad similar¹⁵.

Algunas limitaciones del presente estudio son la recolección retrospectiva de los datos, la población unicéntrica, el tiempo de seguimiento en algunos casos, y el número limitado de pacientes y desenlaces que no permitió análisis multivariados u otro tipo de resultados.

CONCLUSIONES

La frecuencia de conversión de la PPD en pacientes con enfermedad reumatológica que recibieron tratamiento con anti-TNF- α fue baja en este estudio. Sin embargo, es fundamental evaluar antes y durante el tratamiento con anti-TNF- α a los pacientes reumatológicos en busca de ITL y TB activa debido al riesgo de reactivación, más aún en regiones endémicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 9(72):3666-3670.
2. Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24(2):285-306.
3. García-Doval I, Hernández MV, Vanaclocha F, Sellas A, de la Cueva P, Montero D; BIOBADADERM and BIOBADASER study groups. Should tumour necrosis factor antagonist safety information be applied from patients with rheumatoid arthritis to psoriasis? Rates of serious adverse events in the prospective rheumatoid arthritis BIOBADASER and psoriasis BIOBADADERM cohorts. *Br J Dermatol* 2017 Mar;176(3):643-649.
4. Rosa J, Sabelli M, Soriano ER. Prefilled certolizumab pegol (Cimzia®) syringes for self-use in the treatment of rheumatoid arthritis. *Med Devices (Auckl)* 2010;3:25-31.
5. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1098-104.
6. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43(6):717-22.
7. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):1884-94.
8. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69(3):522-8.
9. Jordán R, Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Arg Reumatol* 2014;25(2): 08-26
10. Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis* 2015;74(12):2107-16.
11. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis* 2017;64(2):e1-e33.
12. Bossio JS, Fernández H, Arias S, et al. La tuberculosis en números. *Boletín sobre tuberculosis en Argentina* 2019;2(2):12-22.
13. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16076.
14. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999 Oct;3(10):847-50.
15. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection. United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;25;59(5):1-25.

16. WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.
17. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2):S221-47.
18. Menzies D, Doherty TM. Diagnosis of latent tuberculosis infection. In: Reichman and Hershfield's Tuberculosis, a comprehensive international approach, Raviglione MC (Ed), Informa Healthcare USA, New York 2006.; p.215.
19. Duboczy Bo, Brown Bt. Multiple readings and determination of maximal intensity of tuberculin reaction. *Am Rev Respir Dis* 1961;84:60-8.
20. Abbate E, Ballester D, Barrera L, Brian MC, Echazarreta A, Gaitan C, et al. Consenso Argentino de Tuberculosis. *Rev Arg Med Resp* 2009;9:61-9.
21. D'Orazio A, Lencina MV. Agentes biológicos anti-factor de necrosis tumoral alfa. Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología* 2013;206-207.
22. Joven BE, Almodovar R, Galindo M, Mateo I, Pablos JL. Does anti-tumour necrosis factor a treatment modify the tuberculin PPD response? *Ann Rheum Dis* 2006;65:699.
23. Cascante J, Pascal I, Eguía VM, Huetto J. Diagnóstico de la infección tuberculosa. *Anales Sis San Navarra* 2007;30(2): 49-65.
24. Mancuso JD, Mody RM, Olsen CH, et al. The Long-term effect of Bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin skin testing: A 55-year follow-up Study. *Chest* 2017;152(2):282-294.
25. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;159(1):15-21.
26. Esmail H, Wilkinson R. Minimizing tuberculosis risk in patients receiving anti-TNF therapy. *Annals of the American Thoracic Society* 2017;14(5):621-623.
27. Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clinical Rheumatology* 2008;28(2):167-172.
28. Cerda O, Correa M, Granel A, Marcos A, Giraldo C, Rillo O, et al. Tuberculin test conversion in patients with chronic inflammatory arthritis receiving biological therapy. *European Journal of Rheumatology* 2019;6(1):19-22.
29. Busquets-Pérez N, Ponce A, Ortiz-Santamaria V, de Agustín de Oro J, Hernández-Rico Y, Vidal I, et al. How many patients with rheumatic diseases and TNF inhibitors treatment have latent tuberculosis? *Reumatol Clin* 2020;13(5):282-286.
30. Cano-Portero R, Amillategui-dos Santos R, Boix-Martínez R, Larrauri-Cámara A. Epidemiología de la tuberculosis en España. Resultados obtenidos por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en el año 2015. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2018;36(3):179-186.
31. Taxonera C, Ponferrada Á, Riestra S, Bermejo F, Saro C, Martín-Arranz M, et al. Serial tuberculin skin tests improve the detection of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018; 12(11):1270-1279.
32. Trinh H, Tabechian D. Incidence of conversion of screening tests for M. Tuberculosis (PPD, GIF-release assay) in a metropolitan cohort of patients treated with TNF- α inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:10.
33. Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, Koutsianas C, Makris A, Georgiopoulos G, et al. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;74(10):1848-1853
34. Park J, Seo G, Lee J, Kim T, Yoo D. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial. *The Journal of Rheumatology* 2009; 36(10):2158-2163.