



## Artículo especial

Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico<sup>☆</sup>

Isabel Mir Viladrich<sup>a,\*</sup>, Esteban Daudén Tello<sup>b</sup>, Guillermo Solano-López<sup>b</sup>, Francisco Javier López Longo<sup>c</sup>, Carlos Taxonera Samso<sup>d</sup>, Paquita Sánchez Martínez<sup>e</sup>, Xavier Martínez Lacasa<sup>f</sup>, Mercedes García Gasalla<sup>g</sup>, Jordi Dorca Sargatal<sup>h</sup>, Miguel Arias-Guillén<sup>i</sup> y José María García García<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos e Instituto de Investigación del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>f</sup> Unidad control de Tuberculosis, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

<sup>h</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>i</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Central de Asturias-Instituto Nacional de Silicosis, Oviedo, Asturias, España

<sup>j</sup> Servicio de Neumología, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 20 de enero de 2015

Aceptado el 24 de abril de 2015

On-line el 14 de julio de 2015

## Palabras clave:

Enfermedades inflamatorias crónicas

Infección tuberculosa latente

Terapias biológicas

Técnicas de liberación de interferón gamma

## Keywords:

Chronic inflammatory diseases

Latent tuberculosis infection

Biologic therapies

Interferon-gamma release assays

## RESUMEN

El riesgo de enfermar de tuberculosis ha aumentado en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas que reciben tratamiento inmunosupresor, en particular en aquellos tratados con terapia anti-TNF (del inglés *tumor necrosis factor*). En estos pacientes es obligatoria la detección de la infección tuberculosa latente y el tratamiento de dicha infección, dirigido a reducir el riesgo de progresión a enfermedad tuberculosa

Este documento de consenso resume la opinión de expertos y los conocimientos actuales sobre tratamientos biológicos, incluidos los bloqueantes del TNF. Se establecen recomendaciones para la utilización de las técnicas de liberación de interferón-gamma (IGRA) y la prueba de la tuberculina (PT) para el diagnóstico y el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

© 2015 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Consensus Document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment

## ABSTRACT

Tuberculosis risk is increased in patients with chronic inflammatory diseases receiving any immunosuppressive treatment, notably tumor necrosis factor (TNF) antagonists therapy. Screening for the presence of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* and targeted preventive treatment to reduce the risk of progression to TB is mandatory in these patients.

This Consensus Document summarizes the current knowledge and expert opinion of biologic therapies including TNF-blocking treatments. It provides recommendations for the use of interferon-gamma release assays (IGRA) and tuberculin skin test (TST) for the diagnosis of latent tuberculosis infection in these patients, and for the type and duration of preventive therapy.

© 2015 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

<sup>☆</sup> Documento de Consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), 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: imir@hsl.es (I. Mir Viladrich).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.04.016>

0300-2896/© 2015 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introducción

El desarrollo de las terapias biológicas en esta última década ha supuesto un cambio definitivo en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas, que comprenden la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA), la artritis idiopática juvenil (AIJ), la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU), la psoriasis y la artritis psoriásica, entre otras. En 1998, la Administración de Medicamentos y Alimentos estadounidense (*Food and Drug Administration* [FDA])<sup>1</sup> autorizó el uso del infliximab en los pacientes resistentes al tratamiento inmunomodulador convencional. Desde entonces se han comercializado más de 20 nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente (EIMI) en las que el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor* [TNF]) y los receptores del TNF juegan un papel clave en la respuesta inmunitaria durante los procesos de inflamación aguda y crónica<sup>2</sup>.

La farmacovigilancia de los primeros agentes biológicos autorizados (infiximab y etanercept) puso rápidamente en relieve la aparición de casos de tuberculosis (TB) asociada<sup>3-5</sup>.

Varios estudios han demostrado que el diagnóstico de infección tuberculosa latente (ITL) en los pacientes y su tratamiento preventivo con isoniazida (INH) durante 9 meses reduce la probabilidad de progresión a tuberculosis activa<sup>6,7</sup>. Sin embargo, dado que se siguen observando casos incluso después del tratamiento preventivo con INH, resulta necesario revisar los protocolos y buscar mejoras en la sensibilidad y especificidad de las pruebas de diagnóstico para mejorar el abordaje terapéutico en la población con EIMI<sup>8</sup>.

### Justificación y objetivos del documento

Existe abundante y reciente información sobre las nuevas terapias biológicas en pacientes con EIMI, a lo que se suma la falta de unas guías consensuadas entre las diferentes sociedades científicas de nuestro país. Esta situación justifica la necesidad de un documento de consenso basado en la evidencia científica disponible y en el consenso de un grupo de expertos con el fin de actualizar la información existente y las recomendaciones anteriores. Uno de sus principales objetivos es facilitar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con ITL candidatos a terapias biológicas.

### Metodología

En la redacción del documento han participado expertos designados por las diferentes sociedades científicas, los cuales se dedican particularmente y tienen experiencia en el estudio y control de pacientes candidatos a terapias biológicas. A partir de la información obtenida se han establecido recomendaciones basadas en la clasificación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas<sup>9</sup> según la [tabla 1](#).

### Tratamientos biológicos en las enfermedades reumatológicas: indicaciones actuales

Los tratamientos biológicos han supuesto una revolución en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias sistémicas autoinmunes y en las espondiloartritis. Antes de su aparición, se disponía de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides y los denominados fármacos modificadores de enfermedad (FAME) que, en general, modificaban poco la evolución natural de la AR. Hoy en día se puede detener la progresión de la enfermedad y alcanzar la remisión completa en la mayoría de los pacientes. En las [tablas 2 y 3](#) se resumen los principales fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas y sus indicaciones actuales<sup>10-44</sup>.

**Tabla 1**  
Recomendaciones según las categorías de potencia y calidad científica<sup>9</sup>

Recomendaciones según categorías de potencia	
A	Buena potencia. Apoya la recomendación
B	Potencia moderada. Apoya la recomendación
C	Escasa potencia que no permite apoyar ni rechazar la recomendación
Recomendaciones según calidad científica	
Grado I	Recomendación basada en al menos un ensayo clínico bien diseñado, controlado y aleatorizado
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
Grado III	Recomendación basada en la opinión de expertos en estudios descriptivos o en la experiencia clínica

### Tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal: indicaciones actuales

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye 2 enfermedades, la CU y la EC, que se caracterizan por su carácter crónico y la alternancia de brotes entre periodos de remisión de duración variable.

El objetivo terapéutico incluye el control rápido de la actividad inflamatoria durante los brotes, con el fin de mejorar los síntomas y evitar complicaciones que condicionan daños estructurales en el aparato digestivo, con consecuencias incapacitantes permanentes. Una vez conseguida la remisión, el objetivo del tratamiento de mantenimiento es que la enfermedad permanezca inactiva y evitar la aparición de nuevos brotes.

Los principales tratamientos biológicos de la EII y sus indicaciones se resumen en la [tabla 4](#)<sup>45-69</sup>.

### Tratamientos biológicos en la psoriasis: indicaciones actuales

Hoy en día, los fármacos biológicos empleados en el tratamiento de la psoriasis, la única indicación dermatológica autorizada, son los siguientes: etanercept, infliximab, adalimumab y ustekinumab. Las fichas técnicas de estos 4 fármacos establecen que han sido autorizados para «el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido o con contraindicación o intolerancia a otro tratamiento sistémico, tales como ciclosporina, metotrexato o PUVA»<sup>70-73</sup>. En la [tabla 5](#) se resumen las indicaciones de cada fármaco biológico en la psoriasis<sup>70-77</sup>.

### Riesgo de tuberculosis asociado a los tratamientos biológicos

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

El riesgo de reactivación tuberculosa con la utilización de anti-TNF depende de 2 variables: el efecto inmunomodulador del tratamiento y la prevalencia de infección tuberculosa subyacente en una determinada población.

El hecho de haber realizado un tratamiento previo de la infección latente no otorga una protección total<sup>78</sup>, y no se ha determinado la existencia de un período estándar para la reactivación, ya que este varía según el fármaco empleado<sup>79</sup>. El registro británico (BSRBR)

**Tabla 2**  
Resumen de las principales terapias biológicas comercializadas

Principio activo/nombre comercial	Definición y mecanismos de acción	Fecha de autorización
Infliximab (Remicade®)	Anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico anti-TNF alfa producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante. Actúa bloqueando el TNF soluble (TNFs) y el TNF transmembrana (TNFtm). Induce apoptosis en los monocitos periféricos y en células T de la lámina propia <sup>10</sup>	Agosto 1999
Etanercept (Enbrel®)	Dímero construido por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 de TNF tumoral humano y el dominio Fc de la inmunoglobulina (Ig) G1 humana mediante técnicas de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (OHC). Actúa bloqueando el TNF soluble (TNFs) y con menor potencia biológica el TNF transmembrana (TNFtm) <sup>10</sup>	Febrero 2000
Anakinra (Kineret®)	Antagonista del receptor humano para la IL-1 producido en células de <i>Escherichia coli</i> por tecnología de ADN recombinante. Bloquea la IL-1 e inhibe de forma competitiva su unión a su receptor IL-1R1 <sup>12</sup>	Marzo 2002
Adalimumab (Humira®)	Anticuerpo monoclonal humano recombinante anti-TNF alfa expresado en células de OHC. Actúa bloqueando el TNF soluble (TNFs) y el TNF transmembrana (TNFtm). Induce apoptosis en los monocitos periféricos y en células T de la lámina propia <sup>10</sup>	Septiembre 2003
Rituximab (Mabthera®)	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética de células de OHC y formado por una Ig glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y pesadas murinas. Actúa deplecionando la población de linfocitos CD-20 positivos por medio de apoptosis, citotoxicidad celular y activación del complemento	Junio 2006
Abatacept (Orencia®)	Proteína de fusión IgG1-antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA.4) que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de OHC. Posee alta afinidad para CD80/86 que inhibe la unión del CD28 con CD80 bloqueando la coestimulación de linfocitos T <sup>13</sup>	Mayo 2007
Tocilizumab (Roactemra®)	Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de IL-6 humana, producido en células de OHC mediante tecnología de ADN recombinante. Actúa bloqueando IL-6 con disminución de la respuesta inflamatoria <sup>11</sup>	Enero 2009
Ustekinumab (Stelara®)	Anticuerpo monoclonal totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante. Inhibe tanto la activación Th1 por IL-12 como la Th17 por IL-23 <sup>14</sup>	Enero 2009
Golimumab (Simponi®)	Anticuerpo monoclonal IgG1κ humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Actúa bloqueando el TNF soluble (TNFs) y el TNF transmembrana (TNFtm) <sup>10</sup>	Octubre 2009
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNF alfa expresado en <i>Escherichia coli</i> y conjugado con polietilenglicol. Actúa bloqueando el TNF soluble (TNFs) y el TNF transmembrana (TNFtm) <sup>10</sup>	Octubre 2010
Belimumab (Benlysta®)	Anticuerpo monoclonal humano de IgG1λ, producido a partir de una línea celular de mamíferos (NSO) mediante tecnología de ADN recombinante	Julio 2011

detectó una incidencia de TB de 39 casos por 100.000 pacientes/año con etanercept, de 103 casos por 100.000 con infliximab y de 171 casos por 100.000 con adalimumab.

### Técnicas de diagnóstico de la infección tuberculosa latente: utilidad en enfermos inmunodeprimidos

La investigación de una posible infección tuberculosa entre las personas candidatas a tratamientos biológicos debería comenzar con la evaluación del riesgo potencial de exposición al *M. tuberculosis*. Los grupos de mayor riesgo son los constituidos por:

- Personas que han tenido contacto reciente con pacientes con enfermedad tuberculosa.
- Personas nacidas o que residen en países con elevada prevalencia de TB, o bien que viajan con frecuencia a estas áreas por motivos comerciales, familiares o humanitarios.
- Residentes y trabajadores de instituciones cerradas, tales como prisiones, albergues para personas sin recursos económicos o centros sociosanitarios de todo tipo.
- Personas con reacción a la prueba de la tuberculina (PT) que no han recibido tratamiento específico.
- Personas que abusan del alcohol u otros tóxicos, sin olvidar también que el desarrollo de la TB es más frecuente en personas fumadoras que en no fumadoras.
- Trabajadores sanitarios, en particular los que atienden pacientes con TB activa.
- Personas con lesiones radiológicas sugestivas de TB antigua, especialmente si nunca han recibido tratamiento, como es el caso de las personas con prueba de la tuberculina positiva.

h. Clásicamente, también los individuos en las edades extremas de la vida, aquellos con enfermedades inmunosupresoras y otras comorbilidades que se han relacionado con un mayor riesgo de TB. Entre estas patologías cabe destacar 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.

### Práctica clínica actual

En ausencia de una prueba de referencia para el diagnóstico de la infección tuberculosa, el manejo actual de los pacientes con enfermedades autoinmunes candidatos a tratamiento con fármacos anti-TNF incluye la realización de una anamnesis dirigida a dilucidar los antecedentes de TB o infección latente, tratada o no con anterioridad, buscar evidencias de TB previa en la radiografía de tórax y realizar una PT.

La PT consiste en medir la respuesta de hipersensibilidad retardada que se produce en la piel tras la inoculación intradérmica del derivado proteico purificado (PPD), una mezcla de más de 200 proteínas de *M. tuberculosis*. Dado que los antígenos contenidos en el PPD se encuentran también en otras micobacterias, la vacunación con BCG puede ser causa de falsos positivos en la PT. Además, la sensibilidad de la PT se ve afectada en los pacientes que reciben tratamiento inmunodepresor, en los cuales se observa un porcentaje elevado de falsos negativos<sup>80,81</sup>. En este sentido, algunos estudios en pacientes con AR han demostrado que la tasa de falsos negativos de PT puede llegar hasta el 40%<sup>82</sup>. En ocasiones se aconseja repetir la PT para aumentar su sensibilidad debido al «efecto booster»

**Tabla 3**  
Resumen de las terapias biológicas en las enfermedades reumáticas

Fármacos	Indicación/es principal/es	Observaciones	Otras indicaciones
Infliximab (Remicade®)	Adultos con AR <sup>15,16</sup> , AP activa <sup>17,18</sup> , EA <sup>19</sup>	Con respuesta inadecuada a los FAME o en enfermedad grave y progresiva con metotrexato si no hay intolerancia	Se ha utilizado con éxito en uveítis, en enfermedad de Behçet <sup>20,21</sup>
Etanercept (Enbrel®)	Adultos con AR <sup>22</sup> , AIJ <sup>23</sup> , AP <sup>24</sup> activas moderadas o graves. En niños > 2 años con AIJ poliarticular u oligoarticular, AP juvenil <sup>25</sup> , EA <sup>26</sup>	Con respuesta inadecuada a los FAME o en enfermedad grave y progresiva	
Anakinra (Kineret®) Adalimumab (Humira®)	Adultos con AR <sup>27</sup> En AR <sup>28,30</sup> , AIJ poliarticular <sup>30</sup> , AP activa moderada o grave <sup>31</sup> . EA o espondiloartritis indiferenciadas activas graves <sup>32</sup>	Poca utilidad por sus efectos adversos En combinación con metotrexato y con respuesta inadecuada a los FAME o en enfermedad grave y progresiva	
Rituximab (Mabthera®)	Adultos con AR activa grave <sup>33</sup>	Con respuestas inadecuadas o intolerancias a los FAME o inhibidores de TNF. Los pacientes con factor reumatoide y/o anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico positivos tienen mejor respuesta que los negativos. Los ciclos repetidos cada 6 meses mantienen la mejoría	En adultos con linfoma no-Hodgkin o leucemia linfática crónica y, fuera de indicación, en el tratamiento de PTI, otras trombopenias autoinmunes, vasculitis sistémicas, crioglobulinemias asociadas a VHC o VIH, LES, polimiositis y otras enfermedades inflamatorias sistémicas autoinmunes <sup>34,35</sup>
Abatacept (Orencia®)	En AR y AIJ poliarticular en > 6 años con enfermedad activa moderada o grave	En combinación con metotrexato y con respuesta inadecuada a los FAME o a antagonistas de TNF alfa <sup>36,37</sup>	
Tocilizumab (Roactemra®)	En AR, AIJ sistémica con enfermedad activa moderada o grave en adultos <sup>38</sup> y niños <sup>39</sup>	Con respuesta inadecuada a los FAME o a antagonistas de TNF alfa o en casos graves como tratamiento de primera línea después del metotrexato	
Golimumab (Simponi®)	En AR <sup>40</sup> , AP <sup>41</sup> y EA <sup>42</sup> progresivas y graves	Sin respuesta con AINE o FAME o directamente en casos de AR o AP progresivas graves	
Certolizumab pegol (Cimzia®)	En AR moderada o grave <sup>43</sup>	En combinación con metotrexato y con respuesta inadecuada a los FAME	
Belimumab (Benlysta®)	Como tratamiento adyuvante en adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos y un alto grado de actividad de la enfermedad (anti-ADN positivo y complemento bajo) a pesar del tratamiento estándar	Evaluado en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, aunque se excluyeron pacientes con nefritis lúpica activa grave o manifestaciones neuropsiquiátricas activas graves <sup>44</sup>	

AIJ: artritis idiopática juvenil; AP: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; LES: lupus eritematoso sistémico.

(efecto empuje) sobre los falsos negativos, pero ello también disminuye su especificidad, al aumentar el número de falsos positivos debido a la vacunación con BCG y a la exposición a micobacterias no tuberculosas<sup>83</sup>.

#### Técnicas diagnósticas basadas en la liberación de interferón gamma

La secuenciación del genoma del *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 RD1 se codifican proteínas propias de *M. tuberculosis* (ESAT-6 y CFP-10) que se comportan como antígenos específicos. En las personas infectadas por *M. tuberculosis*, estas inducen una respuesta inmunitaria de tipo Th-1 con producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Esta región, ausente en todas las cepas de *M. bovis*-BCG y en casi todas las micobacterias no tuberculosas, a excepción del *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. szulgai*, está presente en todas las cepas de *M. tuberculosis* virulentas conocidas.

Las técnicas de IGRA se fundamentan en la detección, en la sangre periférica de individuos infectados, del IFN- $\gamma$  liberado por células T sensibilizadas en respuesta a la estimulación *in vitro* con antígenos específicos del *M. tuberculosis*.

Existen dos técnicas comercializadas:

QuantiferON®-TB-Gold (Cellestis Ltd. Carnegie, Australia)<sup>84</sup>, que determina la producción total de IFN- $\gamma$  en individuos infectados por *M. tuberculosis* 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., Reino Unido), desarrollada por A. Lalvani a finales de los años noventa<sup>85</sup>. Se trata de un procedimiento más laborioso que requiere la separación previa de los monocitos antes de incubarlos 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- $\gamma$ . El resultado se considera positivo a partir de 6 spots.

Ambas técnicas incorporan controles positivos y negativos capaces de detectar falsos resultados debidos a anergia o a problemas inmunológicos (informados como resultados indeterminados)<sup>86</sup>. La mayoría de las guías, ante el hallazgo de un resultado indeterminado (más frecuente en EIMI) aconsejan repetir la técnica, lo que en muchos casos confirma la negatividad<sup>87,88</sup>.

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

- Evita la subjetividad en la interpretación de los resultados.
- Se puede repetir la determinación si es necesario.
- No es necesaria una visita de lectura a las 48-72 h para obtener los resultados.
- Son de fácil estandarización y aplicación en el laboratorio.
- Permite la detección de pacientes anérgicos.
- Respeto la privacidad del paciente.

Entre los inconvenientes está el coste económico, que es superior al de la PT.

**Tabla 4**  
Resumen de las terapias biológicas en las enfermedades intestinales

Fármacos biológicos	Indicaciones y observaciones
Infliximab (Remicade®)	<p>EC activa de moderada a grave<sup>45</sup></p> <p>El beneficio se traduce en un ahorro de consumo de corticoides<sup>45,46</sup>, en la disminución en la tasa de hospitalizaciones y cirugía<sup>47,48</sup> y en una mejor calidad de vida percibida por los pacientes<sup>47,49</sup>. En el tratamiento sistemático ha demostrado su capacidad para inducir la curación de la mucosa en la EC<sup>52</sup></p> <p>En adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o inmunomoduladores; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias</p>
	<p>EC activa fistulizante<sup>46</sup></p> <p>CU activa, de moderada a grave<sup>51</sup></p> <p>Demuestra su efectividad y mejora la calidad de vida a corto y largo plazo en los pacientes con CU<sup>52</sup></p>
	<p>EC o CU activa en edad pediátrica<sup>53</sup></p> <p>Infliximab se ha demostrado efectivo e induce una mejoría en la calidad de vida y estatura de los niños, así como una reducción significativa del uso de corticosteroides</p>
	<p>Infliximab ha sido efectivo en situaciones no recogidas en ficha técnica como son la prevención de la recurrencia poscirugía de la EC tras la resección de ileon<sup>54</sup>, la resevoritis en pacientes con CU y colectomía<sup>55</sup> y el pioderma gangrenoso asociado a la EII<sup>56</sup></p>
Adalimumab (Humira®)	<p>EC activa de moderada a grave<sup>57,58</sup></p> <p>Adalimumab ha demostrado su eficacia y seguridad en la inducción de la remisión y en el mantenimiento de esta en la EC y su beneficio se traduce en la disminución en la tasa de hospitalizaciones y cirugía<sup>59</sup>. Su uso ha demostrado su capacidad para inducir la curación de la mucosa en la EC<sup>60</sup></p> <p>En pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina o azatioprina, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias</p>
	<p>CU activa, de moderada a grave<sup>61,62</sup></p> <p>En estos enfermos reduce la necesidad de ingreso hospitalario a 52 semanas, tanto para las hospitalizaciones ocasionadas por la totalidad de causas como para las relacionadas solo con la CU<sup>63</sup></p>
	<p>EC activa grave en pacientes pediátricos (&gt; 6 años)</p> <p>En los que presentan una respuesta insuficiente a la terapia convencional incluyendo tratamiento nutricional primario, un corticosteroide y un inmunomodulador, o que son intolerantes o tiene contraindicadas estas terapias<sup>64</sup></p>
	<p>Adalimumab se ha mostrado útil en situaciones no contempladas en la ficha técnica como son la prevención de la recurrencia poscirugía de la EC tras resección de ileon<sup>65</sup></p>
Golimumab (Simponi®)	<p>CU activa de moderada a grave</p> <p>En pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina o azatioprina, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias</p>
	<p>Golimumab favorece la curación mucosa y mejora la calidad de vida frente a placebo<sup>66</sup> y mantiene una respuesta clínica sostenida hasta la semana 52<sup>67</sup>. Los datos de seguridad de ambos estudios son similares a los de otros anti-TNF o a los de golimumab para otras indicaciones</p>
Certolizumab pegol (Cimzia®)	<p>EC de moderada a grave</p> <p>Para la inducción de la respuesta y el mantenimiento de esta en pacientes con respuesta inadecuada a la medicación convencional</p> <p>El fármaco está aprobado para este uso en EE.UU. y Suiza pero no en otros países europeos. Aceptado por la FDA pero no por la EMA</p>
	<p>La eficacia de certolizumab pegol se evaluó en 2 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo<sup>68,69</sup>. Uno de los motivos para la denegación de autorización por EMA se basa en la escasa duración de los estudios de mantenimiento</p>

CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EMA: Agencia Europea del Medicamento.

#### Interpretación de los resultados en pacientes candidatos a tratamientos biológicos

Las técnicas de IGRA se utilizan como pruebas rutinarias para el diagnóstico de la ITL en Estados Unidos, Canadá, Australia, Japón y en algunos países de Europa occidental (Reino Unido, Italia, Alemania, Suiza). Algunos países las utilizan en lugar de la PT, y otros la combinan con esta. En España se recomienda complementar la PT con una técnica de IGRA en personas candidatas a recibir tratamiento si han estado vacunados con BCG (para descartar un falso positivo de la tuberculina) y en aquellas con prueba cutánea negativa y sospecha de inmunosupresión (para descartar un falso negativo a la tuberculina)<sup>89,90</sup>.

A pesar de los numerosos estudios publicados en los últimos años, los datos sobre el rendimiento de estas pruebas en pacientes con EIMI son limitados y controvertidos<sup>80,89,91-94</sup>. Los datos procedentes de estos estudios concluyen que: a) la concordancia entre la

PT y las pruebas de IGRA es más débil en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas que en sujetos sanos, debido a la menor prevalencia de positivos a la tuberculina entre los primeros<sup>82,95-100</sup>; b) la magnitud de la respuesta tuberculínica es significativamente menor entre los pacientes con EIMI que entre los controles sanos<sup>82</sup>; c) en personas vacunadas se observa discordancia entre una PT positiva y un resultado negativo en una prueba de IGRA, y d) en pacientes que reciben tratamiento con corticoides con frecuencia se observa discordancia entre una PT negativa y una prueba de IGRA positiva<sup>96</sup>.

Debido a la vulnerabilidad de estos pacientes frente a la TB cuando se hallan en tratamiento anti-TNF, parece prudente realizar las 2 pruebas en paralelo (IGRA y PT) para maximizar la sensibilidad diagnóstica del cribado, al menos hasta que se haya consolidado la evidencia de la utilidad de las técnicas de IGRA en esta población<sup>88</sup>. Es importante mencionar que cuando se realizan las 2 pruebas de manera secuencial, se deben realizar las pruebas de IGRA en primer

**Tabla 5**  
Resumen de las terapias biológicas en enfermedades dermatológicas

Fármacos biológicos	Indicaciones y observaciones
Etanercept (Enbrel®)	Adultos con psoriasis. Indicación: tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA) <sup>71,74</sup> . Aprobación por la EMA en 2004 Psoriasis pediátrica. Indicación: tratamiento de la psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias <sup>71,74</sup> . Aprobación por la EMA en 2009
Infliximab (Remicade®)	Adultos con psoriasis. Indicación: tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA <sup>72,75</sup>
Adalimumab (Humira®)	Adultos con psoriasis. Indicación: tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido, que tengan contraindicaciones o que sean intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA <sup>70</sup> . Aprobación por la EMA en 2007
Ustekinumab (Stelara®)	Adultos con psoriasis. Indicación: tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicadas o no toleran otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA <sup>73,77</sup> . Aprobación por la EMA en 2009

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

lugar, en prevención al «efecto *booster*» causado por la PT<sup>101,102</sup>. Se desconoce cuánto tiempo persiste el efecto y si depende de la cantidad de PPD administrado o de sus características.

Los resultados de las pruebas de IGRA en pacientes en tratamiento con anti-TNF siguen siendo difíciles de interpretar. Los datos de estudios recientes<sup>103-105</sup> muestran conversiones y reversiones en ambas pruebas, las cuales estarían relacionadas con problemas de reproducibilidad y cambios en el estado inmunológico de los pacientes. Dicha variabilidad supone que no es aconsejable repetir las pruebas para el seguimiento de los pacientes durante el tratamiento.

### Tratamiento de la infección tuberculosa latente: pautas de tratamiento

La identificación y tratamiento de la ITL reduce la probabilidad de reactivación en estos pacientes, protegiendo así su salud y la de otras personas del entorno al reducir el número de posibles fuentes de infección<sup>106,107</sup>. El tratamiento de la infección latente solo se iniciará una vez que la TB activa se haya excluido.

Los regímenes para el tratamiento de la ITL comprenden el uso de INH durante 9 meses, rifampicina sola (RIF) durante 4 meses, o INH con RIF durante 3 meses<sup>108</sup>.

*Isoniazida*. La dosis habitual es de 5 mg/kg/día con un máximo de 300 mg al día en adultos. En el único estudio que compara la eficacia de diferentes duraciones del tratamiento con INH demostró una eficacia del 65% en la pauta de 6 meses, mientras que en la pauta de 12 meses fue del 75% (sin llegar a ser significativamente diferente de la primera)<sup>109</sup>. Por extrapolación de los datos de los ensayos aleatorios, la duración óptima del tratamiento con INH para la ITL es de 9 meses<sup>109,110</sup>. El efecto secundario más importante

de la INH es la hepatitis, con una incidencia de un caso por cada 1.000 personas<sup>111</sup>.

*Rifampicina*. La dosis habitual es de 10 mg/kg/día, con un máximo de 600 mg al día. Se estima que la eficacia de la RIF para reducir la incidencia de TB activa es similar a la de INH<sup>112,113</sup>. Aunque hay pocos datos, la RIF parece ser bien tolerada, con una baja tasa de hepatotoxicidad<sup>112</sup>.

*Isoniazida y rifampicina*. Existen pocos datos sobre el uso de la combinación de INH y RIF en pacientes VIH negativos, pero algunos estudios han mostrado que es una pauta efectiva, con buena adherencia y bien tolerada<sup>114</sup>. Un metaanálisis de estudios pequeños realizados en población no VIH concluyó que es igualmente eficaz y no más tóxica<sup>115</sup>.

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

El *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) estadounidense recomienda el tratamiento de la ITL en los pacientes a los que se vaya a iniciar tratamiento con un inhibidor de TNF que presenten una PT positiva ( $\geq 5$  mm de induración) o una prueba de IGRA positiva, independiente de si han sido vacunados con BCG (ya que su efecto sobre la PT se atenúa mucho con el paso del tiempo)<sup>116-118</sup>. También se recomienda en el caso de pacientes con PT o IGRA negativa pero en los que hay evidencia de enfermedad tuberculosa no tratada en la radiografía de tórax, o bien constancia epidemiológica de exposición previa a la TB (por ejemplo, después de haber estado en contacto estrecho con una persona infectada de TB o haber residido en un país con una alta incidencia de TB).

En general, los pacientes candidatos a recibir anti-TNF que tengan indicación de tratamiento de la ITL deben recibir el tratamiento estándar, es decir, INH durante 9 meses. La duración recomendada del tratamiento de la ITL antes de comenzar terapia con un inhibidor del TNF no está bien establecida, pero la mayoría de autores proponen que, siempre que sea posible, los pacientes reciban al menos un mes de tratamiento para la infección latente de TB antes de iniciar el anti-TNF<sup>8,119</sup>.

El tratamiento de la infección latente con INH no protegerá al sujeto frente a la reactivación de la infección por cepas resistentes a la INH<sup>120</sup>. La RIF está indicada en el caso de los pacientes que sean intolerantes a la INH o cuyos casos índices presenten cepas resistentes a la INH pero sensibles a la RIF.

### Recomendaciones del documento de consenso

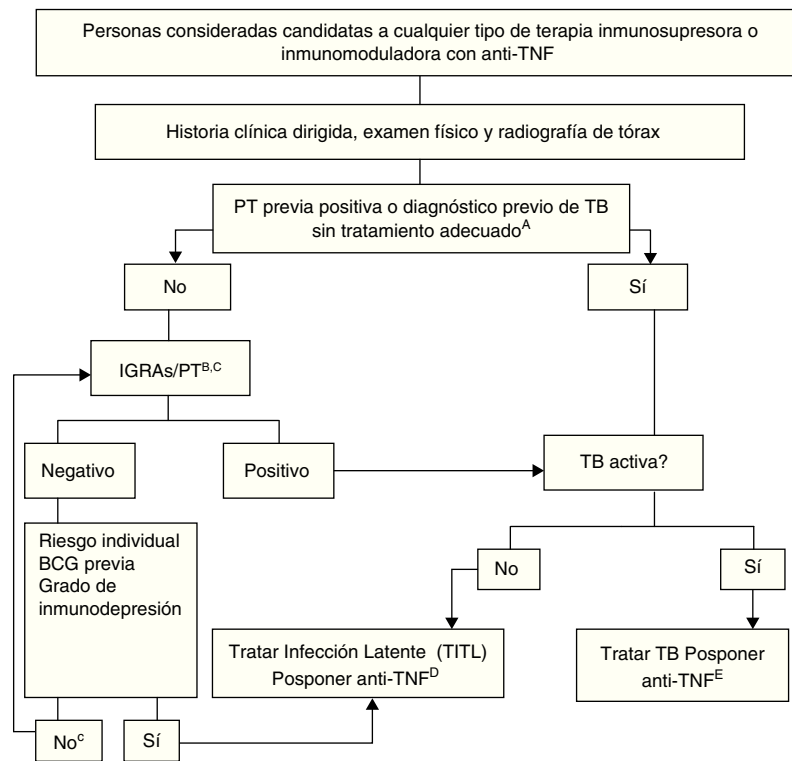
Las recomendaciones que se resumen aquí se basan en la evidencia publicada hasta 2013, en las diferentes guías nacionales y en las opiniones de expertos que trabajan en las especialidades que tratan a los pacientes con EIMI que pueden ser candidatos a recibir un tratamiento biológico. Estas recomendaciones se concretan del modo siguiente:

1. Todos los pacientes candidatos a tratamiento biológico deben ser estudiados para detectar una posible ITL, dado que constituyen uno de los grupos de mayor riesgo para desarrollar enfermedad tuberculosa (AII).

2. El riesgo de estos pacientes de desarrollar la enfermedad está relacionado con el fármaco anti-TNF utilizado, siendo el infliximab y el adalimumab los fármacos con los que se ha detectado mayor riesgo (AIII).

3. Los métodos diagnósticos de la ITL se basan en:

- La búsqueda activa de antecedentes de TB en la historia clínica del paciente y de haber tenido contacto con pacientes con TB activa.
- La evidencia de posibles lesiones tuberculosas antiguas en la radiología de tórax. En caso de duda, se aconseja completar el



**Figura 1.** Algoritmo de actuación para la evaluación de la infección tuberculosa en pacientes candidatos a tratamientos con anti-TNF. Para la interpretación de los condicionantes A, B, C, D y E, ver texto.

estudio con una TAC torácica, dado que tiene mejores prestaciones que la radiología convencional para detectar signos radiológicos precoces de TB activa o de lesiones antiguas.

- La realización simultánea de pruebas de IGRA y de una PT. La positividad en cualquiera de estas pruebas se considera indicativa de ITL (AIII).

4. Los resultados negativos falsos en la PT y las pruebas de IGRA son más frecuentes en pacientes con diagnóstico de EIMI (AIII).

5. No se ha demostrado que la repetición de la PT («efecto booster») mejore la sensibilidad de la prueba en las EIMI y sí que reduce su especificidad, por lo que no se recomienda su realización en la actualidad, al disponer de técnicas de IGRA (CIII).

6. La extracción de sangre para la realización de las pruebas de IGRA debe hacerse antes de la PT, debido al efecto «booster» detectado sobre las pruebas de IGRA (AIII).

7. La especificidad y sensibilidad de ambas técnicas de IGRA para el diagnóstico de la ITL es similar en los pacientes con EIMI, siendo la sensibilidad del T-SPOT.TB algo mayor en pacientes tratados con corticoides. Por lo tanto, se debe valorar su utilización en dichos pacientes (BIII).

8. Los resultados indeterminados en las pruebas de IGRA siempre deberán confirmarse con una segunda determinación, que suele ser negativa en la mayoría de los casos (AIII).

9. La negatividad en la PT y las pruebas de IGRA no descarta la presencia de una ITL (AIII).

10. Se aconseja realizar un tratamiento preventivo en todos los pacientes candidatos a terapias biológicas que presenten resultados positivos en alguna prueba diagnóstica de ITL una vez se haya excluido la tuberculosis activa (AII).

11. La pauta de tratamiento aconsejada es INH durante 9 meses. Solo en casos excepcionales puede estar indicado el tratamiento con INH + RIF durante 3 meses (AIII).

12. La monitorización del tratamiento será mensual. En caso de hepatotoxicidad debida a la INH, se recomienda una pauta alternativa con RIF durante 4 meses (AIII).

13. El tratamiento de la ITL durante 4 semanas se considera seguro (por la mayoría de los expertos) para iniciar el tratamiento anti-TNF (AIII).

14. De acuerdo a los datos actuales, no están indicados como estrategia de diagnóstico de falsos negativos iniciales el estudio y el cribado de la ITL tras del inicio y durante el tratamiento anti-TNF. Solo se aconseja repetir estudio de cribado si se producen cambios en la sintomatología clínica o tras una posible exposición a *M. tuberculosis* en viajes a zonas de alta endemia (AIII).

15. Si al paciente se le diagnostica enfermedad tuberculosa activa, debe suspenderse el tratamiento anti-TNF; se aconseja no reiniciarlo hasta que se haya completado todo el ciclo de tratamiento antituberculoso. No hay evidencia de que la duración del tratamiento de la enfermedad por TB deba modificarse en este contexto (AIII).

16. El riesgo de recaída de los pacientes que han completado de forma correcta el tratamiento de la enfermedad tuberculosa no parece ser mayor tras el inicio del tratamiento anti-TNF (AIII).

En la figura 1 se muestra el algoritmo propuesto para evaluar la infección tuberculosa en pacientes candidatos a tratamientos biológicos<sup>121</sup>, en el que se han utilizado los siguientes condicionantes:

A. El tratamiento adecuado de la TB se define como  $\geq 6$  meses de terapia con fármacos de primera línea, e incluye  $\geq 2$  meses con la asociación RIF + INH + pirazinamida + etambutol. El tratamiento adecuado de la infección latente se puede realizar con 9 meses de INH, 3 meses de INH + RIF o 4 meses de RIF 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 portadoras de ITL desde muchos años antes, la PT puede ser negativa y positivizarse en una segunda PT (fenómeno *booster*). Con la disponibilidad de las técnicas de IGRA no se aconseja realizar una segunda prueba. Solo se aconseja repetir el estudio según la recomendación n.º 14.

D. No se dispone de datos concluyentes que permitan establecer un período seguro entre el inicio del tratamiento de la infección latente y el del tratamiento anti-TNF. La mayoría de los expertos consideran que un retraso de 4 semanas es una práctica habitual y segura.

E. Antes de iniciar el tratamiento biológico es necesario completar el tratamiento de la TB activa.

### Conflictos de intereses

Esteban Daudén Tello declara ser miembro de un consejo asesor, consultor, haber recibido becas y ayudas a la investigación, haber participado en ensayos clínicos o haber recibido honorarios como ponente de las siguientes compañías farmacéuticas: Abbvie (Abbott), Amgen, Janssen-Cilag, Leo Pharma, MSD, Pfizer, Novartis, Celgene y Lilly.

Carlos Taxonara Samso declara haber sido consultor y conferenciante para MSD y Abbvie.

Francisco Javier López Longo declara contratos puntuales como ponente con Abbvie, Actelion, Bristol-Myers-Squibb, GSK, MSD, Pfizer, Roche Farma y UCB, y haber recibido financiación para investigación de Abbvie y GSK.

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

### Bibliografía

- Infliximab approval process in Crohn's disease. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration August 24, 1998.
- 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 1:12–29.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- $\alpha$  neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098–104.
- 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.
- Obrador A, Lopez San Roman A, Munoz P, Fortun J, Gassull MA. Consensus guideline on tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab. Spanish Working Group on Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:29–33.
- 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.
- 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.
- 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 Crohns Colitis*. 2013;7:208–12.
- 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.
- Tracey D, Klarekog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonists mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Therapeut*. 2008;117:92–101.
- Fonseca JE, Santos MJ, Canhao H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev*. 2009;8:538–42.
- Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: An update. *BMC Medicine*. 2013;11:88.
- Pieper J, Herrath J, Raghavan S, Muhammad K, van Vollenhoven R, Malmsström V. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunol*. 2013;14:34.
- Benson JM, Peritt D, Scallion BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MABS*. 2011;3:535–45.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al., for the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999;354:1932–9.
- Smolen JS, van der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al., for Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: Results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:702–10.
- Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *ArthritisRheum*. 2005;52:1227–36.
- Hoff M, Kavanaugh A, Haugeberg G. Hand bone loss in patients with psoriatic arthritis: Posthoc analysis of IMPACT II data comparing infliximab and placebo. *J Rheumatol*. 2013;40:1344–8.
- Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, deWoody K, Williamson P, et al., for the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:582–91.
- Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Cassarà E, Susini M, et al. Efficacy of infliximab in refractory Behçet's disease-associated and idiopathic posterior segmentuveitis: A prospective, follow-up study of 50 patients. *Biologics*. 2012;6:5–12.
- Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M, for Ocular Behçet's disease research group of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:592–8.
- Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, Kremer JM, Martin RW, Schiff MH, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *Arthritis Rheum*. 2008;59:32–861.
- Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, James N, Stein LD, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1987–94.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2264–72.
- Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, et al. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*. 2013;0:1–9.
- Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Schwegig A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:342–8.
- Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of Kineret® (anakinra), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1062–8.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody for the treatment of RA in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:35–45.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al., for the PREMIER investigators. The PREMIER Study: Combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in methotrexate-naïve patients with early, aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26–37.
- Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al., for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359:810–20.
- Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al., for the ADEPT Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. ADEPT. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3279–89.
- Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al., for the Adalimumab Trial Evaluating. Long-term efficacy and safety in Ankylosing Spondylitis Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ATLAS). *Arthritis Rheum*. 2006;54:2136–46.
- Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmarti R, Romero AB, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: The MIRAR Study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1861–4.
- López-Longo FJ. Rituximab en el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2008;9:15–9.



35. Fernandez-Nebro A, Marenco de la Fuente JL, Carreño L, Galindo Izquierdo M, Tomero E, Rúa-Figueroa I, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: The LESIMAB study. *Lupus*. 2012;21:1063-76.
36. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:1114-23.
37. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al., for the PRINTO Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372:383-91.
38. Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol*. 2013;40:113-26.
39. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2385-95.
40. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al., GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374:210-21.
41. Wager CL, Visvanathan S, Elashoff M, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, et al. Markers of inflammation and bone remodelling associated with improvement in clinical response measures in psoriatic arthritis patients treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:83-8.
42. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: Results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1107-13.
43. Van Vollenhoven RF, Cifaldi MA, Ray S, Chen N, Weisman MH. American College of Rheumatology hybrid analysis of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Data from a 52-week phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:128-34.
44. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R, et al., for the BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: Data from the combined placebo groups in the phase III Belimumab trials. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2143-53.
45. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colomel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:402-13.
46. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
47. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:91-6.
48. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands B. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulising Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128:862-9.
49. Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2232-8.
50. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:433-42.
51. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
52. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:794-802.
53. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al., REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863-73.
54. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, et al., T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:391-9.
55. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136:441-50.
56. Viazis N, Giakoumis M, Koukouratos T, Anastasiou J, Katopodi K, Kechagias G, et al. Long term benefit of one year infliximab administration for the treatment of chronic refractory pouchitis. *J Crohns Colitis*. 2013;7:457-60.
57. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9.
58. Colomel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65.
59. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts P, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology*. 2008;135:1493-9.
60. Rutgeerts P, van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colomel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: Data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012;142:1102-11.
61. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780-7.
62. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colomel JF, d'Haens G, Douglas C. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257-65.
63. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, Roopal B, Thakkar Huang B, Reilly N, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:110-8.
64. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143:365-74.
65. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1731-42.
66. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al., PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:85-95.
67. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:96-109.
68. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:228-38.
69. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McCollm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239-50.
70. European Medicines Agency. Ficha técnica de Humira (adalimumab) [consultado 29 Oct 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es/ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es/ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
71. European Medicines Agency. Ficha técnica de Enbrel (etanercept) [consultado 29 Oct 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es/ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es/ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)
72. European Medicines Agency. Ficha técnica de Remicade (infliximab) [consultado 29 Oct 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es/ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es/ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)
73. European Medicines Agency. Ficha técnica de Stelara (ustekinumab) [consultado 29 Oct 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es/ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es/ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf)
74. Ara M, Dauden E. Etanercept for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Dermatol*. 2013;8:357-72.
75. Rott S, Mrowietz U. The use of infliximab in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5:655-60.
76. Warren RB, Griffiths CE. The future of biological therapies. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29:63-6.
77. 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.
78. Sichletidis L, Settas L, Spyros D. TB in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:1127-32.
79. Hamilton C. TB in the cytokine era: What rheumatologist need to know. *Arthritis Rheum*. 2003;48, 2085- 2085.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis*. 1993;17:968-75.
84. Cellestis. Quantiferon-TB Gold. 2009 [consultado 20 Oct 2009]. Disponible en: <http://www.cellestis.com/>
85. Oxford Immunotec. T.Spot-TB. 2009 [consultado 20 Oct 2009]. Disponible en: <http://www.oxfordimmunotec.com/>
86. Dominguez J, De Souza-Galvao M, Ruiz-Manzano J, Latorre I, Prat C, Lacoma A, et al. Comparison of two commercially available gamma-interferon blood

- tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:168–71.
87. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection – United States, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59:1–25.
  88. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis [consultado Jul 2013]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103.GUI.IGRA.pdf>
  89. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7:e32482.
  90. 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.
  91. Greenberg JD, Reddy SM, Schloss SG, Kurucz OS, Bartlett SJ, Abramson SB, et al. Comparison of an in vitro tuberculosis interferon- $\gamma$  assay with delayed-type hypersensitivity testing for detection of latent *Mycobacterium tuberculosis*: a pilot study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:770–5.
  92. 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.
  93. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, Giacomelli P, Santoro G, Balato N, et al. Performance of two commercial blood 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.
  94. 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 (Oxford).* 2007;46:1035–6.
  95. 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.
  96. 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.
  97. 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.
  98. 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.
  99. 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.
  100. 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;3:309–27.
  101. Van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah 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.
  102. 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.
  103. 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- $\alpha$  inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:858–65.
  104. Chen DY, Shen GH, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNF $\alpha$  inhibitors: The utility of IFN $\gamma$  assay. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:231–7.
  105. 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.
  106. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161 4 Pt 2:S221–47.
  107. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* 2011;364:1441.
  108. 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.
  109. 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.
  110. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3:847.
  111. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: A 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA.* 1999;281:1014.
  112. 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.
  113. 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;149:689.
  114. 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;17:326–32.
  115. 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.
  116. Paluch-Oleś J, Magryś A, Kozioł-Montewka M, Koszarny A, Majdan M. Identification of latent tuberculosis infection in rheumatic patients under consideration for treatment with anti-TNF- $\alpha$  agents. *Arch Med Sci.* 2013;9:112–7.
  117. 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;59:C4480.
  118. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* 2002;57:804–9.
  119. 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-release assay in patients considered for anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;71:57–65.
  120. 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;10:19–23.
  121. 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.