

**CARRERA DE POSGRADO DE
ESPECIALIZACIÓN EN CLÍNICA
MÉDICA**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**“CONVERSIÓN DE PRUEBA
CUTÁNEA DE DERIVADO
PROTEICO PURIFICADO (PPD)
DURANTE EL TRATAMIENTO
CON ANTI-TNF α ”**

ALUMNO: BRIAN M. ABDALA

TUTOR: DR. BALTASAR FINUCCI CURI

CENTRO FORMADOR: HOSPITAL PROVINCIAL DE
ROSARIO

AÑO: 2020

ÍNDICE

Contenido

ABREVIATURAS:.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
RESULTADOS:.....	10
DISCUSIÓN:.....	15
LIMITACIONES:.....	23
CONCLUSIÓN:.....	23
ANEXO 1.....	24
ANEXO 2.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	31

ABREVIATURAS:

- AIJ: ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL
- Anti-TNF α : INHIBIDOR DEL FACTOR NECRÓTICO TUMORAL ALFA
- APS: ARTRITIS PSORIÁSICA
- AR: ARTRITIS REUMATOIDEA
- BCG: BACILO DE CALMETTE-GÜERIN
- DBT: DIABETES
- DLP: DISLIPEMIA
- EPOC: ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA
- FDA: FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION
- GCs: GLUCOCORTICOIDES
- HIV: VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
- HTA: HIPERTENSIÓN ARTERIAL
- IGRA: ENSAYO DE LIBERACIÓN DE INTERFERON GAMMA
- LTBI: INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE
- PPD: PRUEBA DERIVADO PROTÉICO PURIFICADO
- RX: RADIOGRAFÍA
- SAR: SOCIEDAD ARGENTINA DE REUMATOLOGÍA
- SPA: ESPONDILITIS ANQUILOSANTE
- TB: TUBERCULOSIS
- TNF α : FACTOR NECRÓTICO TUMORAL ALFA

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores del factor necrótico tumoral alfa (o anti-TNF α) son importantes drogas utilizadas en el tratamiento de múltiples condiciones inflamatorias en reumatología, incluyendo artritis reumatoidea (AR), espondiloartritis (SpA), artritis psoriásica (APs) entre otras. Los anti-TNF α ofrecen una estrategia terapéutica que contrasta con los agentes inmunosupresores inespecíficos utilizados tradicionalmente para tratar a la mayoría de las enfermedades inflamatorias. Sin embargo, han sido identificados múltiples efectos adversos resultantes de la inhibición del factor necrótico tumoral alfa (TNF α) tanto en ensayos clínicos como en la vigilancia postcomercialización. Entre ellos se encuentra un riesgo incrementado de infección por M. tuberculosis. (1)

El TNF α fue descrito en 1975 y reconocido por su habilidad para lisis 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 T (2) 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 granuloma (3).

Los anti-TNF α que hasta el momento han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas de E.E.U.U (*Food and Drugs Administration*) para el tratamiento de una variedad de enfermedades inflamatorias son infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol y golimumab.

Todos los anti-TNF α aumentan el riesgo de tuberculosis (TB) (4-7). Muchos de los casos de TB asociados con anti-TNF α probablemente representan la reactivación de la infección tuberculosa latente (LTBI), de ahí la justificación para la detección de LTBI antes de iniciar la terapia (8).

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 cutánea de tuberculina (PPD) y/o un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) y una radiografía de tórax en aquellos con un PPD o IGRA positivo o un historial o examen físico sugestivo de TB. Los pacientes con evidencia de LTBI deben iniciar la terapia para LTBI antes de comenzar a utilizar un anti-TNF α (9).

En Argentina, durante el año 2017 se notificaron 11.659 casos de TB, incluyendo casos nuevos, recaídas, con antecedente de tratamientos previos y aquellos casos sin información respecto a tratamientos anteriores, resultando así una tasa de 26,5 casos por 100.000 habitantes. En la Provincia de Santa Fe, la tasa de incidencia fue de 17.5 casos por 100.000 habitantes. En 2017, se registró un total de 706 muertes por TB en la Argentina. La tasa de mortalidad para 2017, ajustada por edad, fue 1,55 por 100.000 habitantes, similar a la del año anterior (1,66 por 100.000 habitantes) (10).

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 elimina (11). Sin embargo, la LTBI tiene el potencial de convertirse en una

enfermedad activa en cualquier momento. La identificación y el tratamiento de LTBI pueden reducir el riesgo de desarrollo de la enfermedad hasta en un 90 por ciento **(12)**.

No existe una prueba que establezca definitivamente un diagnóstico de LTBI. LTBI es un diagnóstico clínico establecido al demostrar infección previa de TB y excluir la enfermedad de TB activa. Las pruebas para demostrar una infección previa de TB incluyen la PPD y los IGRAs **(12)**.

Las pautas de la Organización Mundial de la Salud publicadas en 2018 recomiendan que se puedan usar PPD o IGRA, pero señalaron 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 pruebas. **(13)** Las técnicas de IGRA, actualmente son poco utilizadas 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 **(14, 15)**. 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 hs. después de la inyección intradérmica (los resultados son menos confiables si la prueba se lee después de 72 hs) **(16)**.

En nuestro país, el Consenso Argentino de TB que tuvo lugar en 2009 determinó un valor de corte para la población general de ≥ 10 mm y ≥ 5 mm para pacientes inmunocomprometidos y contactos de alto riesgo **(17)**. 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 BCG en su lectura y dejando a criterio del médico tratante la realización de booster o PPD seriada, ya que la evidencia no es concluyente sobre este aspecto. El tratamiento profiláctico para tuberculosis con isoniazida queda limitado 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 enfermedad **(18)**.

En los últimos años se han realizado publicaciones que recomiendan realizar pruebas periódicas de seguimiento como herramienta de monitoreo para posible conversión de PPD durante la terapia anti-TNF α **(19)**. Según la SAR, la realización de PPD durante el tratamiento crónico con anti-TNF α (más allá del año) debe realizarse ante la evidencia de un posible contacto o situación clínica de sospecha de TBC **(18)**.

La conversión se define como el viraje de un resultado negativo (pápula < 5 mm) a la PPD a un resultado positivo (≥ 5 mm). **(20)**. 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 LTBI o vacunación con el bacilo de Calmette-Güerin (BCG). Respecto de la vacunación con BCG rara vez se produce este fenómeno pasados los 10 años desde la aplicación **(21)**.

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 infección (22).

Recientemente, se han publicado trabajos que evaluaron la frecuencia de conversión de los test utilizados para detección de LTBI (PPD e IGRA) en pacientes con anti-TNF α , obteniéndose resultados heterogéneos (23, 24, 25, 26).

Las terapias biológicas han revolucionado el tratamiento de muchas enfermedades autoinmunes siendo su uso cada vez mayor. Por la elevada prevalencia de TB en nuestro medio, el desarrollo de nuevos métodos para la detección de TB latente (IGRAs) con escasa accesibilidad en Argentina (mayormente utilizados en estudios de investigación) y la discrepancia en las tasas de conversión de PPD en la literatura se considera de utilidad evaluar la frecuencia de conversión de PPD (método ampliamente disponible). Debido a la importancia de identificar los pacientes de nuestro medio con LTBI que se encuentren en tratamiento con anti-TNF α , es que me propuse desarrollar este trabajo.

OBJETIVOS

- **PRIMARIO:**
 - Describir la frecuencia de conversión de PPD en pacientes con patología reumática que reciben anti-TNF α
- **SECUNDARIO:**
 - Describir las características demográficas, comorbilidades, factores de riesgo para infección por TB, vacunación con BCG, y su relación con el resultado de PPD

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio descriptivo y analítico, observacional, retrospectivo.

Selección de pacientes y recolección de datos:

La selección de pacientes se realizó según el orden consecutivo en el que se encontraban en la base de datos de pacientes tratados con anti-TNF α del servicio de Reumatología del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina durante el período comprendido entre el 1 de Enero del 2018 y el 1 de Noviembre del 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 utilizando el software IBM SPSS Statistics v.19.0.0. Dado que se mantuvo el anonimato de los datos de los pacientes y tratarse de un estudio retrospectivo, no se solicitó completar un formulario de consentimiento informado por escrito.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad
- Diagnóstico de enfermedad reumatológica (artritis reumatoidea; artritis idiopática juvenil; artritis psoriásica; espondilitis anquilosante; uveítis; queratitis intersticial) según criterios diagnósticos o de clasificación vigentes a la fecha (*anexo 2*)
- Que hayan realizado tratamiento anti-TNF α durante al menos 3 meses consecutivos
- Registro de PPD negativa (<5mm) previa al inicio del anti-TNF α
- Registro de PPD luego de al menos 3 meses de iniciado el tratamiento con anti-TNF α
- Que presenten radiografía de tórax previo al inicio del tratamiento con anti-TNF y al menos 3 meses después de iniciado el mismo

Criterios de exclusión:

- Inmunocomprometidos con enfermedades no reumatológicas (hiv/sida; enfermedad oncológica concomitante; asplenia anatómica o funcional; trasplantados; enfermedades congénitas del sistema inmunológico; infección crónica evidente)
- Antecedente de tuberculosis 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 encontrarse recibiendo tratamiento antituberculoso previo al tratamiento con anti-TNF α
- Haber realizado otro biológico no anti-TNF α previo a la PPD de control registrada

Ficha de recolección de datos y variables (ver anexos 1 y 2):

- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:
 - Sexo: masculino/femenino
 - Edad: expresada en años
 - País de origen: expresando nombre del país
- HÁBITOS TÓXICOS:
 - Etilismo: NO/SI (>40 g/día en la mujer y >60 g/día en el hombre)
 - Tabaquismo: NO/SI
 - Uso de drogas ilícitas: NO/SI
- COMORBILIDADES REGISTRADAS EN HISTORIA CLÍNICA:
 - Diabetes (DBT): NO/TIPO 1/ TIPO 2
 - Hipertensión arterial (HTA): NO/SI
 - Dislipemias (DLP): NO/SI
 - Hipo/hipertiroidismo: NO/HIPO/HIPER

- Asma: NO/SI
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): NO/SI
- Otras: NO/SI
- VACUNACIÓN CON BCG: SI/NO
- FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS:
 - Hacinamiento: NO/SI (igual o mayor a 3 personas durmiendo en misma habitación)
 - Bajo peso: NO/SI (IMC <18,5)
 - Exposición a contacto con diagnóstico actual o pasado de TB: NO/SI
 - Privación de la libertad: NO/SI
- CANTIDAD DE FACTORES DE RIESGO ACUMULADOS: Expresado en números
- ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA PADECIDA:
 - Artritis Reumatoidea (según criterios ACR 1987 y ACR/EULAR 2010)
 - Artritis Idiopática Juvenil (según criterios ILAR)
 - Artritis Psoriásica (según criterios CASPAR)
 - Espondilitis Anquilosante (según criterios ASAS axial o SpA periférico)
 - Uveítis, Queratitis intersticial (diagnóstico oftalmológico; definiciones)
- INHIBIDOR DE TNF α INDICADO:
 - Adalimumab
 - Etanercept
 - Infliximab
 - Golimumab
 - Certolizumab
- TRATAMIENTO CONCOMITANTE RECIBIDO:
 - Glucocorticoides: NO/SI
 - Dosis <10 mg/día prednisona o equivalente: NO/SI
 - Dosis acumulada >700 mg prednisona o equivalente: NO/SI
 - Dosis >10 mg/día prednisona o equivalente: NO/SI
 - Drogas modificadoras de enfermedad convencionales y otros inmunosupresores:
 - Metotrexate: NO/SI
 - Leflunomida: NO/SI
 - Sulfazalazina: NO/SI
 - Hidroxicloroquina: NO/SI
 - Ciclofosfamida: NO/SI
 - Ciclosporina: NO/SI
 - Azatrioprina: NO/SI
 - Mofetil-micofenolato: NO/SI
- TIEMPO TRANSCURRIDO CON ANTI-TNF α HASTA LA REALIZACIÓN DE PPD: <1 año/ entre 1-2 años/ >2 años
- RESULTADO DE PPD POSTERIOR AL INICIO DE ANTI-TNF α :
NEGATIVA/POSITIVA

- CLÍNICA RESPIRATORIA:
 - Disnea: NO/SI
 - Tos con o sin expectoración: NO/SI
 - Rales: NO/SI
 - Roncus: NO/SI
 - Sibilancias: NO/SI
- RADIOGRAFÍA DE TÓRAX (POSTERIOR A INICIO DE INHIBIDOR DE TNF α): Normal/ Intersticiopatía/ Cavitación/ Patrón micronodular/ Condensación/ Vidrio esmerilado/ Fibrosis/ Derrame pleural/ Adenomegalias

Reactivos:

Para la realización de la PPD en el Hospital Provincial del Centenario, se utilizan reactivos producidos por el instituto ANLIS “Dr Carlos Malbran” (PPD LM-08) a dosis de 0.1 ml (2 UT).

Análisis estadístico:

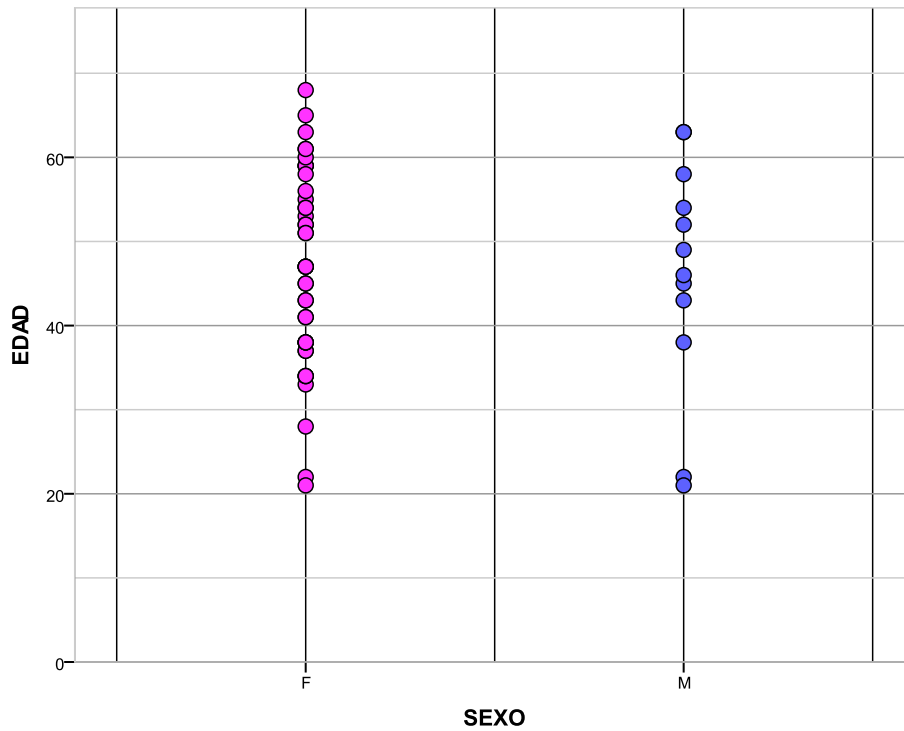
- Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software IBM SPSS Statistics v.19.0.0.
- Las variables cualitativas se expresaron como n (número de casos) y porcentajes
- Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media \pm desvío estándar

Aspectos éticos:

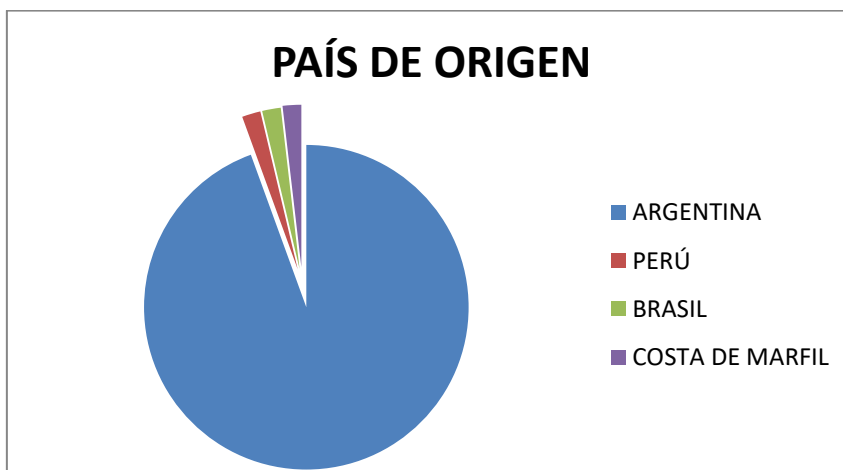
El presente estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de docencia del Hospital Provincial del Centenario de la Ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina. N° Expediente 001136.

RESULTADOS:

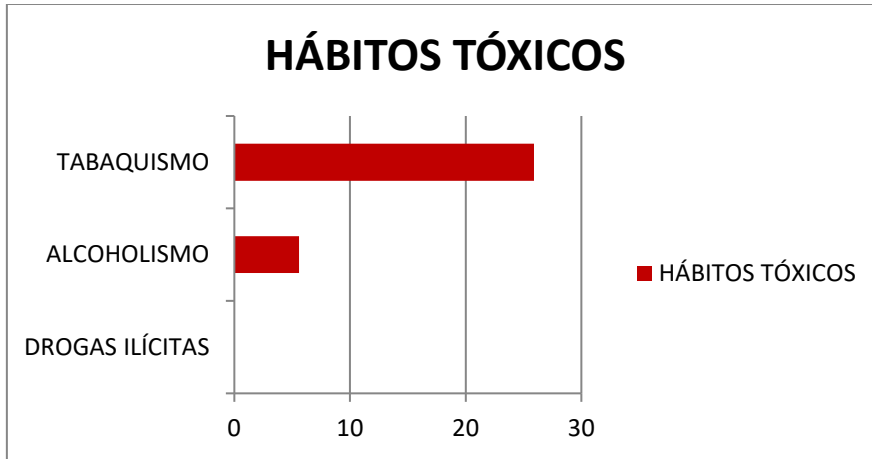
La n total de la muestra comprendió 54 pacientes de los cuales 42 (77.8%) resultaron mujeres y 12 (22,2%) hombres. La edad promedio fue de $46,7 \pm 12$ años (mín. 21, máx. 68 años).



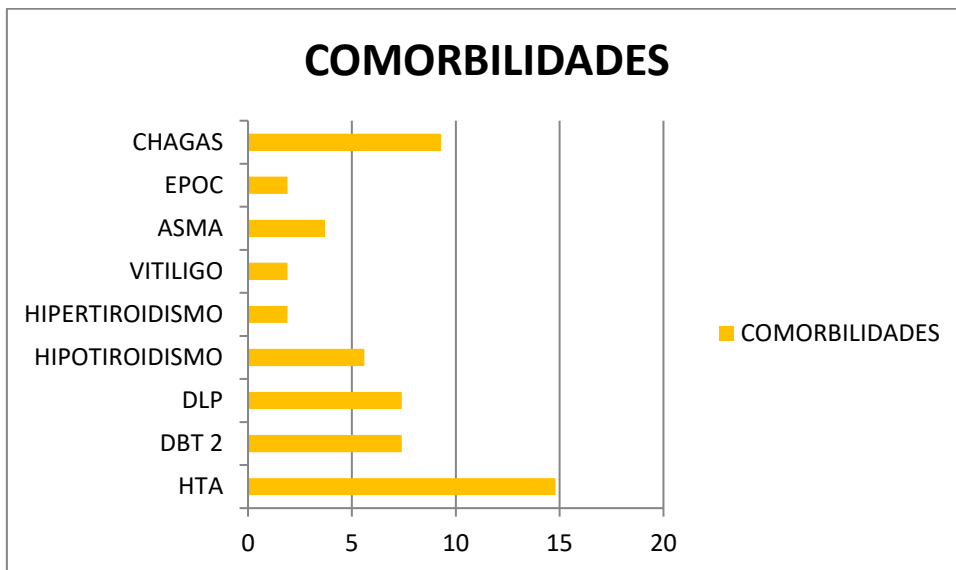
En cuanto al país de origen, 51 pacientes nacieron en Argentina, 1 en Perú, 1 en Brasil y 1 en Costa de Marfil.



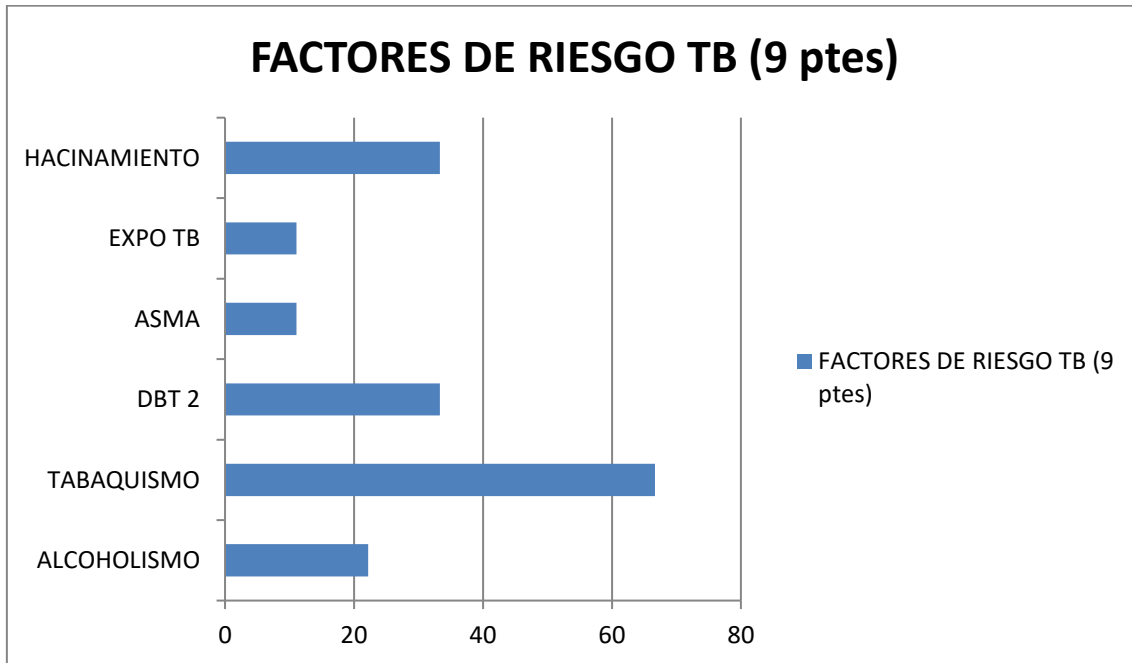
Con respecto a hábitos tóxicos se observó que 3 (5,6%) pacientes ingerían mayor cantidad de alcohol de la recomendada por la OMS para hombres y mujeres. El tabaquismo estuvo presente en 14 (25,9%) de los pacientes y ninguno abusaba de drogas ilícitas.



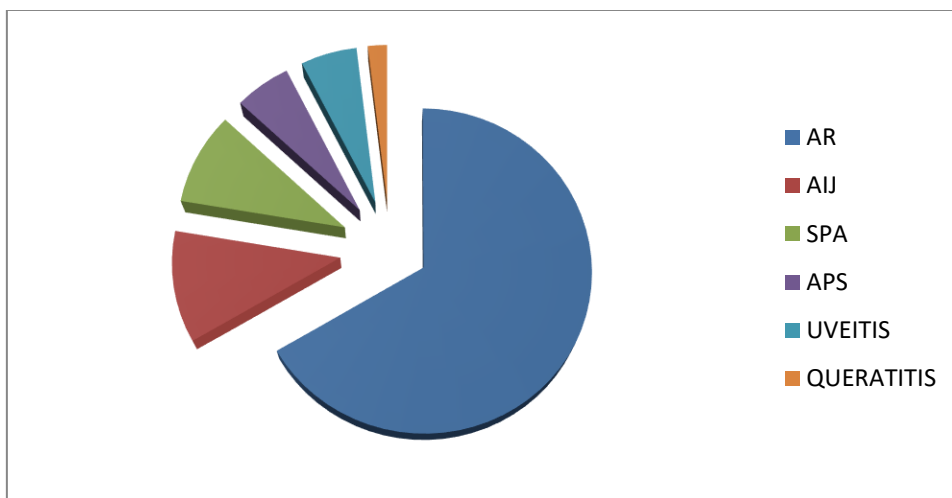
Las comorbilidades más frecuentemente halladas fueron hipertensión arterial (8; 14,8%) chagas (5; 9,3%) y diabetes tipo 2 junto con dislipemia (4; 7,4% c/u).



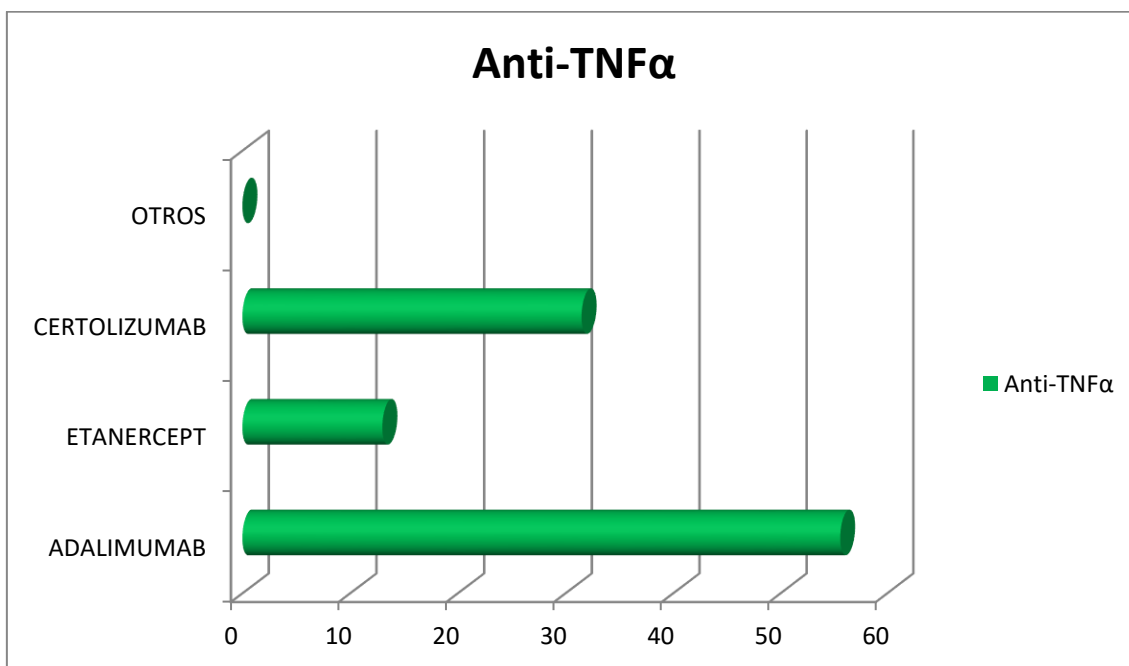
De los 9 pacientes en los que se logró recabar información acerca del total de factores de riesgos investigados en el presente trabajo 5 (55,5%) tenían 1 factor de riesgo para TB, 3 (33,3%) 3 factores y 1 (11,1%) de ellos 2 factores de riesgo.



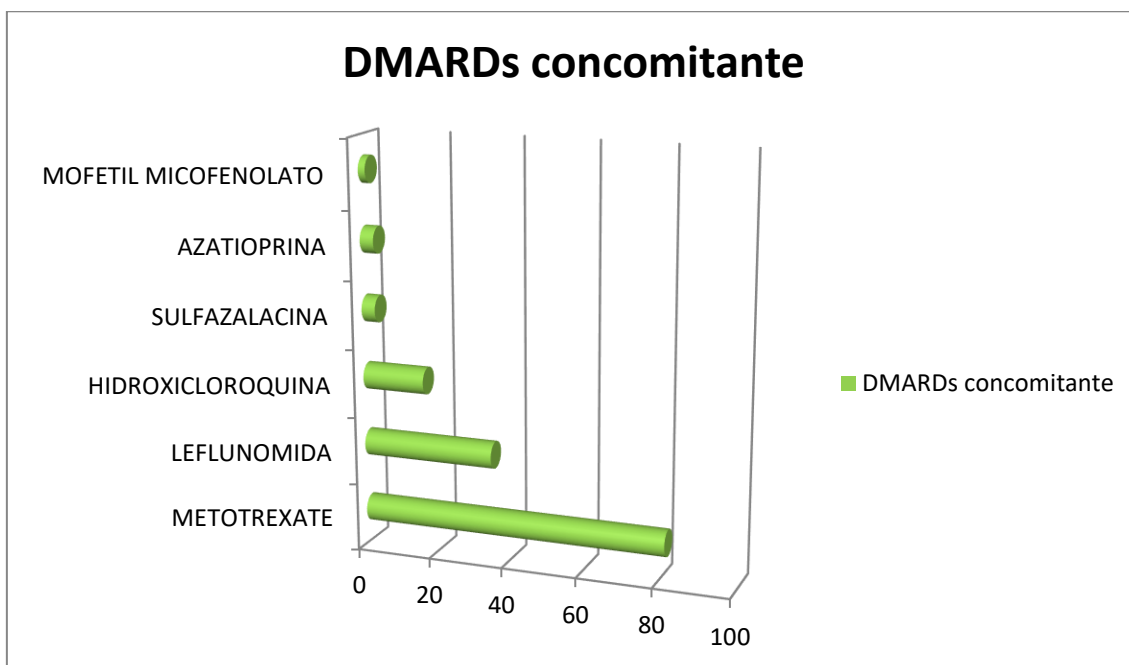
Las enfermedades reumatológicas padecidas con mayor frecuencia fueron la artritis reumatoidea (36; 66,7%), seguida de artritis idiopática juvenil (6; 11,1%) y espondilitis anquilosante (5; 9,3%), seguidos de artritis psoriásica (3; 5,6%) y uveítis (3; 5,6%). Solo un paciente presentó queratitis intersticial; El tiempo medio de diagnóstico de las enfermedades fue de $11.4 \pm 7,8$ años (mín. 2, máx. 40 años).



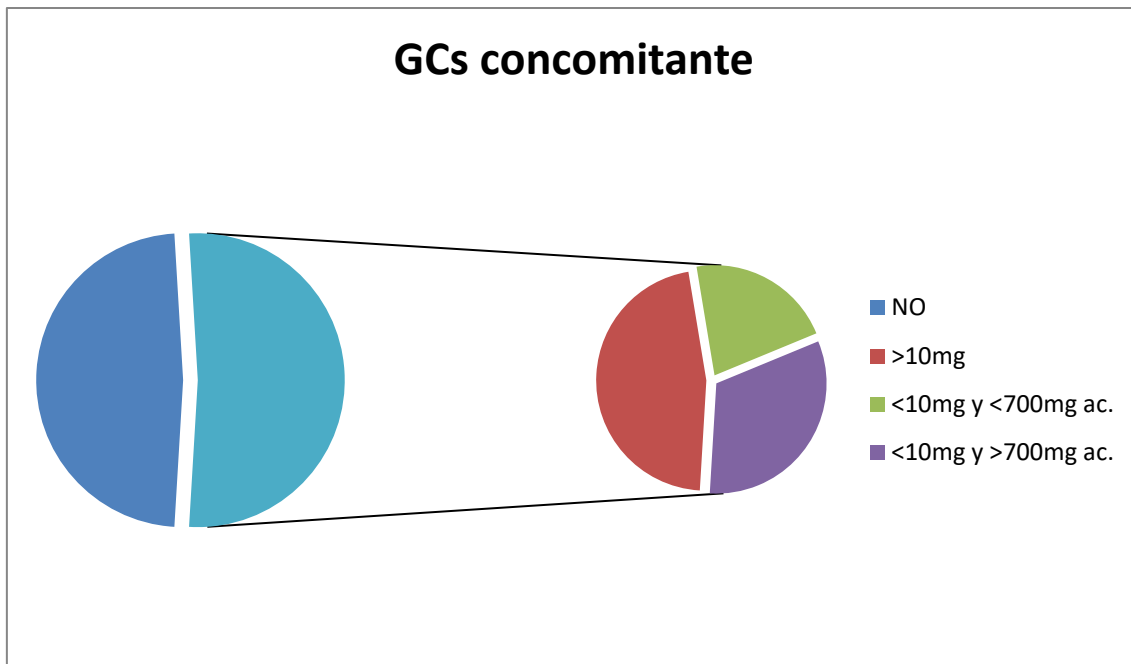
El anti-TNF α más frecuentemente utilizado fue el adalimumab (30; 55,6%), seguido de certolizumab (17; 31,5%) y de etanercept (7; 13%). El tiempo medio de uso de antiTNF fue de 3 ± 2.2 años (mín. 3 meses, máx. 11 años)



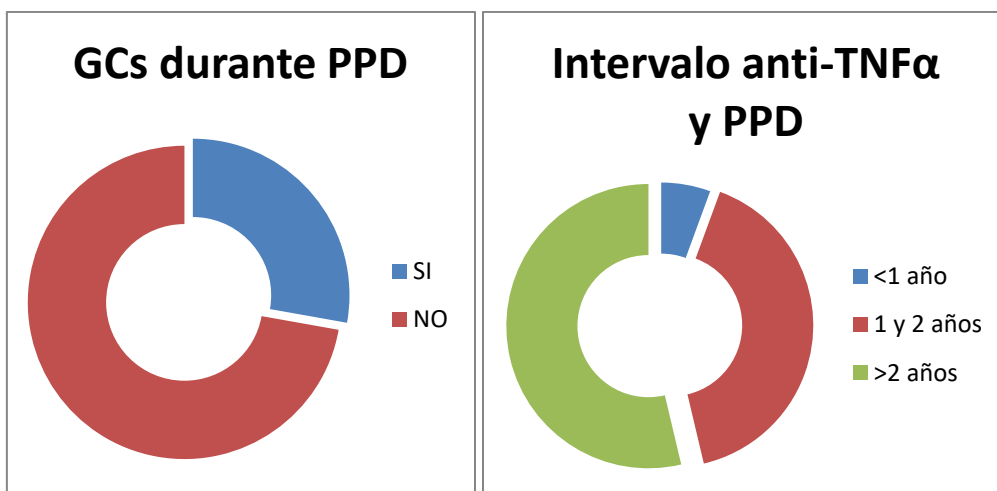
Además se utilizaron concomitantemente con los anti-TNF α los siguientes DMARDs: metotrexate (44; 81,5%); leflunomida (19; 35,2%); hidroxicloroquina (9; 16,7%); sulfasalazina y azatioprina (2; 3,7% c/u); micofenolato (1; 1,9%).



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, 9 (16,7%) superaron los 700 mg acumulativos de prednisona.



La conversión de la PPD tuvo lugar en 1 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). Del total de PPDs registradas, 15 (27,8%) estaban recibiendo glucocorticoides en el momento de la prueba; El tiempo transcurrido desde el inicio del anti-TNF α hasta la realización de la PPD registrada fue <1 año en 3 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 (94,4%) pacientes, mientras que en 3 (5,6%) de ellos se observaron signos compatibles con intersticiopatía.

Ningún paciente presentó tuberculosis activa.

No se pudo evaluar la relación entre la vacunación con BCG y el resultado de la PPD ya que todos los pacientes estaban vacunados.

DISCUSIÓN:

Edad y sexo:

La población estudiada mostró un claro predominio de mujeres jóvenes. Éste fue un resultado esperado debido a la epidemiología de la artritis reumatoidea (patología predominante en mujeres y adultos jóvenes, cuya prevalencia es mayor que el resto de las enfermedades autoinmunes en las cuales se utilizan anti-TNF α). En comparación con otras publicaciones referentes al uso de anti-TNF α , los resultados en cuanto a sexo y edad son similares **(25, 27, 28)**

País de origen:

En cuanto al país de origen, la totalidad de los pacientes fueron latinoamericanos, con una amplia mayoría, cercana al 100%, de pacientes nacidos en Argentina. Este hecho nos permitió hacer una evaluación relativamente homogénea de la población con respecto a la exposición al bacilo de TB según región geográfica.

Hábitos tóxicos:

Al evaluar los hábitos tóxicos de nuestra población, el que se observó con mayor frecuencia fue el tabaquismo, presente en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes. Este dato resulta relevante considerando que el tabaco aumenta a más del doble las probabilidades de infección tuberculosa y de padecer TB recurrente. Además, la probabilidad de enfermarse de TB aumenta con el número de cigarrillos que se fuman por día así como con los años en los que se consume. Una de cada cinco muertes por TB podría ser evitada si los pacientes dejaran de fumar. Evitar la exposición al humo de tabaco ajeno también es importante para controlar la TB **(29)**. Debe tenerse en cuenta también que el consumo de tabaco afecta al sistema inmune, produciendo una respuesta inflamatoria y afectando tanto la respuesta inmune humoral como la celular y es capaz de tener efectos pro inflamatorios como inmunosupresores a través de distintos mecanismos. Por esto, el tabaco se puede relacionar con el desarrollo y expresión de enfermedades autoinmunes, incluyendo la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Graves y la cirrosis biliar primaria **(30)**. Estudios posteriores demostraron que el riesgo es mayor en hombres que en mujeres y que se vincula más a los años de fumador que a la cantidad de consumo diario **(31)**. En relación a la expresión clínica de la enfermedad, en los fumadores, la AR tiene presentación más temprana, mayor actividad lesional y más síntomas extraarticulares. Además, en los fumadores, se comprobó peor respuesta al tratamiento. La menor respuesta al metotrexate estaría relacionada con interferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas del tabaco, mientras que la mala respuesta a los biológicos (antagonistas del factor de necrosis tumoral) estaría vinculada al aumento de mediadores inflamatorios **(32)**. Por dichas razones en éstos pacientes muchas veces se requieren dosis mayores de inmunosupresión.

En frecuencia le siguió el alcoholismo. El consumo de alcohol en cantidades >40 g/día es un factor de riesgo independiente para infección tuberculosa (33, 34, 35). Según un metaanálisis realizado por Imtiaz S. et al. en 2017 el abuso de alcohol incrementa el riesgo de contraer TB en un 35% (36). Sin embargo este hábito se halló en una proporción menor al tabaquismo, probablemente debido a la selección de pacientes previo al inicio de antiTNF α , es decir, intentando reducir al mínimo las complicaciones por falta de adherencia al tratamiento, dificultades con la aplicación de los mismos, así como la aparición de efectos adversos relacionados con el etilismo. También se debe considerar que a todos los pacientes con enfermedades inmunomediadas, se recomienda cesar o reducir al mínimo el consumo de alcohol, sobre todo a aquellos pacientes a los que se les indican drogas hepatotóxicas, como en el caso del metotrexate y la leflunomida (que se utilizan habitualmente en combinación con los anti-TNF α alfa para así reducir la inmunogenicidad de dichos fármacos biológicos (37). Es probable también que exista subregistro acerca del consumo de alcohol debido a negación del hábito por parte del paciente, además de la limitación generada por el carácter retrospectivo del estudio.

Comorbilidades:

En relación a las comorbilidades, las más frecuentemente halladas no presentan relación directa con la infección por el bacilo de la tuberculosis, con excepción de la diabetes, que se observó en aproximadamente una décima parte de la población. En ninguno de estos casos se evidenció conversión de la PPD, clínica respiratoria, ni alteraciones en los controles radiográficos.

La relación entre diabetes mellitus y TB se ha conocido por más de 2000 años. En el siglo XIX, la TB fue reconocida como la principal causa de muerte en pacientes diabéticos. La mayor prevalencia de TB en pacientes diabéticos puede explicarse por el deterioro de la respuesta inmunitaria en dichos pacientes. Como se mencionó anteriormente, la infección por Mycobacterium tuberculosis causa respuesta del tipo Th 1 (activación de macrófagos y fagocitosis del germen); asimismo, existe evidencia de respuesta Th 2 (producción elevada de IL-10 en linfocitos periféricos, con producción de anticuerpos y concentraciones bajas de IFN γ). Dichas respuestas inmunitarias se ven alteradas en pacientes diabéticos. Además, la PPD puede ser utilizada para medir de manera indirecta la función de los linfocitos T (38). Esto, tiene influencia en el presente trabajo debido a que por un lado, la diabetes es un factor de riesgo para LTBI, pero al mismo tiempo es una causa de falsa negatividad de la PPD. A pesar de esto, en la actualidad, en Latinoamérica, se utiliza la PPD para detección de TB y LTBI en este grupo de pacientes. Un ejemplo de ello es un estudio publicado por Méndez J. et al. en 2017, donde se observó una elevada tasa de positividad (35%) de PPD utilizando 5 UT leída a las 72 horas, aún considerándose positiva una induración mayor de 10 mm (39). Se destaca además, la baja tasa de dislipemia observada en el trabajo, teniendo en cuenta su asociación conocida con los anti-TNF α (40).

Factores de riesgo para TB:

Se logró cuantificar la totalidad de los factores de riesgo para TB descritos en materiales y métodos del presente trabajo en una baja proporción de pacientes. El motivo de esto fue que no todos ellos se encontraban registrados en las historias clínicas consultadas. Pero pudimos observar que de éstos (quienes presentaban características demográficas similares al resto de la población), más de la mitad presentaban al menos un factor de riesgo de infección tuberculosa.

Enfermedad reumatológica padecida:

La artritis reumatoidea fue la enfermedad reumatológica observada con mayor frecuencia, seguido de artritis idiopática juvenil, las espondiloartropatías y finalmente uveítis y queratitis intersticial. Esto coincide con lo publicado en otros trabajos y lo descrito en la bibliografía:

La prevalencia de AR varía de acuerdo con la población de estudio pero se encuentra en un rango entre 0,2% y 5% en el mundo con una relación femenino:masculino 2-4:1. En Latinoamérica hay estudios de prevalencia realizados en Argentina y en Brasil donde esta ha sido reportada en el 0,9 y el 0,45%, respectivamente **(41, 42)**. Respecto de la AIJ, estadísticas de UNICEF establecieron una incidencia global estimada en 1.7 a 8.4 millones de niños en el mundo. En Latinoamérica un estudio realizado en Costa Rica comunicó una incidencia de 31.4/100000 niños/año y prevalencia de 6.8/100.000 habitantes **(43, 44)**. En el caso de la espondilitis anquilosante, la prevalencia es de 0.2% en la población general, 2% de la población que expresa el B27 y en el 20% de los sujetos con B27 y un familiar afectado. Además hay un predominio masculino de la enfermedad, con un cociente hombre:mujer de 2,5:1 a 5:1. **(45)**. La prevalencia de APs oscila del 0,02 al 0,42% en la población general y en pacientes con psoriasis varía del 6 al 42% **(46, 47)**. Comparativamente, los resultados del presente trabajo son coincidentes con la literatura y con otros trabajos en los que se evalúa la utilización de anti-TNF α .

Resulta primordial recordar que se ha reportado que la tasa de positividad de la PPD fue mucho más baja en pacientes con AR que en la población general (La anergia a pruebas de hipersensibilidad retardada pareciera ser responsable de la baja tasa de positividad en PPD en pacientes con AR) **(48)**.

Anti-TNF α :

Si bien se conoce que todos los anti-TNF α aumentan el riesgo de TB, la elevación del riesgo es mayor para los anticuerpos monoclonales anti-TNF infliximab y adalimumab que para la proteína de fusión del receptor soluble etanercept **(49, 50, 51)**. El riesgo asociado con los nuevos agentes monoclonales certolizumab y golimumab no se ha establecido en estudios poblacionales ni se ha comparado con los otros agentes. Sin embargo, se han informado casos de tuberculosis con el uso de estos agentes, y se presume que su riesgo es similar al de otros agentes monoclonales anti-TNF α **(52, 53)**. En nuestro trabajo la mayoría de los pacientes utilizaba adalimumab, sin embargo,

ninguno de estos pacientes presentó conversión de la PPD, clínica, ni alteraciones radiográficas sospechosas de TB.

DMARDs:

El DMARD más frecuentemente observado, fue el metotrexate, probablemente debido a su indicación como droga de primera línea de tratamiento tanto en artritis reumatoidea como en artritis psoriásica, así como su utilización en otras de las enfermedades estudiadas como por ejemplo para el tratamiento de las manifestaciones periféricas de la espondilitis anquilosante (54).

Glucocorticoides:

Observamos que la mayoría recibió concomitantemente glucocorticoides durante el uso del anti-TNF α . Éstos compuestos tienen diversos efectos sobre varias líneas celulares del sistema inmune. En el caso de los linfocitos inducen linfopenia, disminución de la proliferación y migración de los linfocitos, limitan la citotoxicidad mediada por las células NK (*natural killers*), disminuyen la producción de linfoquinas (IL-2, TNF α , IL-12 e interferón- γ), alteran la función efectora fagocítica y la respuesta inmune celular, incluyendo la hipersensibilidad retardada. Producen, además, una reducción transitoria de los monocitos, alteran sus propiedades fagocíticas y de muerte oxidativa, disminuyen la quimiotaxis hacia sitios de inflamación, alteran la formación de óxido nítrico, bloquean la maduración de monocitos a macrófagos e inhiben la producción de citoquinas pro-inflamatorias. También afectan a los neutrófilos, alterando sus capacidades de fagocitosis, degranulación y estallido oxidativo, inhibiendo su producción de citoquinas, alterando también la formación de óxido nítrico y sus propiedades de quimiotaxis y extravasación al intersticio. Los glucocorticoides, afectan también la producción de prostaglandinas y la función presentadora de antígenos. A pesar de sus innumerables bondades clínicas, favorecen la aparición de diversas infecciones y limitan nuestra capacidad para reconocer las manifestaciones clínicas o radiológicas de éstas (55). Las infecciones oportunistas asociadas a glucocorticoides aparecen cuando se asegura una dosis umbral. En una revisión sistemática, Stuck y cols., analizaron el riesgo de infecciones en 71 trabajos randomizados que evaluaban en forma secundaria este riesgo y lograron estimar un riesgo relativo de 1,6 en forma global (IC95% 1,3 a 1,9), es decir, aproximadamente 60% de riesgo adicional. El riesgo resultó mayor en el subgrupo de pacientes neurológicos que recibieron corticoesteroides (RR 2,8; IC95 1,9 a 4,3). Notablemente, este riesgo aparece cuando se ha acumulado una dosis de 700 mg de prednisona o equivalente o cuando un usuario crónico utiliza > 10 mg de este compuesto o su equivalente en forma diaria (56). En nuestro caso, aproximadamente una tercera parte superó estos umbrales de dosis de glucocorticoides y más de una cuarta parte se encontraba recibéndolos en el momento en el que se repitió la PPD, pudiendo ser el causal de resultados falsamente negativos.

Conversión PPD:

En nuestro estudio se observó una frecuencia de conversión de PPD durante el tratamiento con anti-TNF α muy baja, 1/54 (1,9%).

Se trató de un paciente de sexo masculino, de 45 años de edad, etilista, tabaquista, con diagnóstico de espondilitis anquilosante (SpA) desde hacía 2 años para lo cual recibió tratamiento con certolizumab pegol, sin GCs concomitantes, DMARDs, ni otros inmunosupresores. La PPD se le realizó un año posterior al inicio del anti-TNF α resultando positiva con una pápula de 20mm de diámetro. Cabe destacar que el mismo no presentó sintomatología respiratoria y la radiografía de tórax al momento de dicho resultado de PPD no presentaba alteraciones, por lo cual se interpretó como LTBI, se inició tratamiento con isoniacida y se postergó el tratamiento con anti-TNF α .

Este resultado fue inferior al reportado por Osvaldo Luis Cerda et al en un estudio multicéntrico realizado también en Argentina, más específicamente en la ciudad Autónoma de Buenos Aires y ciudad de La Plata, provincia de Buenos Aires. Ellos investigaron la frecuencia de conversión de la PPD en pacientes con artritis reumatoidea, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica durante el tratamiento con biológicos obteniendo una frecuencia de conversión de 8/85 (9,4%). Si de éste último, consideramos únicamente los pacientes que recibieron anti-TNF α , la conversión de la PPD sigue siendo similar (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) (25).

Estudios que reportaron frecuencias de conversión de PPD y uso de anti-TNF α en el mundo:

En Barcelona, España, Noemí Busquets-Pérez et al. estimaron, en el año 2016, una frecuencia de conversión de PPD del 4.28%; 6/140 (57). En este caso también es importante mencionar que la incidencia de TB en España es de 10.59/100.000 habitantes, siendo Cataluña, donde se encuentra Barcelona, una de las comunidades autónomas que presentan 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) (58), y evaluando conversión de PPD en pacientes en tratamiento con anti-TNF α y con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), Carlos Taxonera et al. publicaron en la *Journal of Crohn's and Colitis* en Julio del 2018, un estudio de casos y controles donde se observó una conversión de 5.2%; 10/192 entre los que utilizaban anti-TNF α . (59) También en éstos dos 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 de la tasa general anual de casos de tuberculosis es de alrededor de 2,8-3/100.000 habitantes (60), Darren Tabechian et al.

publicaron a fines del 2018, en el congreso anual del *American College of Rheumatology*, una frecuencia de conversión de pruebas para diagnóstico de LTBI, en las que incluyeron además IGRAs, durante el tratamiento con anti-TNF α , de 0.89%; 25/2807 (26).

En Atenas, Grecia, (incidencia de 4,5/100.000 habitantes en 2018 y 5,2/100.000 habitantes en 2014) (60), Chrisoula Hatzara et al. realizaron un estudio en el 2014, donde el 12.9%; 9/70 presentó conversión de la PPD durante el tratamiento con inhibidores del TNF alfa. (27). Lo interesante de este estudio es que además compararon la PPD con otros métodos utilizados para detección de LTBI (Quantiferon y T-Spot) y vieron que la mayor tasa de conversión fue con la PPD (13%), seguido por el T-SPOT.TB (10%) y finalmente por el Quantiferon (7%). También se observó que solamente uno de los “conversores”, convirtió más de una de las pruebas (PPD + Quantiferon-G).

En contraste, en países con una elevada incidencia de TB, como es el caso de República de Korea (66/100.000 habitantes en 2019 y 94/100.000 habitantes en el año 2009) (60), se han publicado estudios con frecuencias mayores de conversión. Tal es el caso del estudio realizado en 2009 por Jeong Ha Park et al., en Seoul. Ellos mostraron una frecuencia 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 coreanas para detección de LTBI en usuarios de anti-TNF α vigentes en el momento del estudio, ellos consideraron conversión de la PPD cuando la pápula superó los 10mm. 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 que se obtienen de este trabajo realizado en Seoul son: que la tasa de conversión fue significativamente mayor en pacientes con SpA (50%) que con AR (17.5%); que en un análisis univariado se asoció negatividad de PPD en aquellos pacientes que se encontraban recibiendo 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 administrado (61).

BCG:

La totalidad de los pacientes enrolados en el presente trabajo estaban vacunados con la BCG, probablemente debido a que es una vacuna incluida en el calendario de vacunación de nuestro país (actualmente está indicada en todos los recién nacidos y hasta el año 2007 también se aplicaba una nueva dosis a los 6 años de edad). Se destaca este dato teniendo en cuenta que la vacunación con BCG está descripta como una de las causas probables de falsa positividad de la PPD y de todas maneras, un solo paciente presentó un resultado positivo de esta prueba. Si bien este fenómeno rara vez se produce pasados los 10 años desde la aplicación, como es el caso en los pacientes de nuestro estudio (21).

Booster:

La recomendación de la SAR para pacientes que iniciarán tratamiento biológico acerca de realizar la prueba “en 2 pasos”, es decir, buscando el efecto de empuje o booster, quedan relegadas a criterio del médico tratante ya que la evidencia no es concluyente en cuanto a este aspecto **(18)**. Otras sociedades recomiendan realizar la prueba en 2 pasos en aquellos pacientes en los cuales las probabilidades de un resultado falsamente negativos son superiores con respecto a la población general. Esto incluye, pacientes mayores de 65 años, personal de salud, pacientes con inmunosupresión debido a condiciones que deprimen el sistema inmunológico, fármacos inmunosupresores, entre otros **(62)**

PPD vs. Otros métodos para detección de LTBI durante el tratamiento con anti-TNF α :

En los últimos años se han investigado métodos diagnósticos basados en la cuantificación de la respuesta inmune celular. Estos métodos, denominados *interferon-gamma release assays* (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 FDA en 2001, medía la liberación de interferón-gamma en respuesta al PPD. En 2004 se aprobó la segunda generación del test, *quantiFERON-TB Gold*, que no emplea PPD sino antígenos más específicos, que no se encuentran en las cepas que contiene la BCG ni en la mayoría de 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 similar.

Tienen las ventajas, frente a la prueba de la tuberculina, de no verse afectados por la BCG y la mayoría de micobacterias no tuberculosas, requerir una sola visita, no originar efecto *booster*, por lo que puede ser preferible cuando se necesiten controles seriados, y ser menos sensibles a los sesgos inherentes a la lectura de la prueba de la tuberculina. Las desventajas principales son la necesidad de una muestra de sangre, que además debe procesarse en pocas horas, además del costo económico que es mayor al de la PPD.

En adultos, para el diagnóstico de la infección TB la sensibilidad y especificidad de estas pruebas es de más del 90%. Para el diagnóstico de la enfermedad activa, la sensibilidad es algo menor por la depresión inmunitaria que la propia enfermedad comporta. Un test negativo, al igual que una PPD negativa, no excluye con seguridad la presencia de LTBI o de TB activa. Los IGRAs tampoco permiten diferenciar entre LTBI y TB activa y, al igual que con el Mantoux, son necesarias otras pruebas para poder descartarla o confirmarla (63). Es importante resaltar además que los anti-TNF α (sobre todo infliximab) disminuyen de forma directa la respuesta de los IGRAs y que hay todavía muchos estudios longitudinales sobre el rescreening durante terapia con anti-TNF α ; y la tasa de conversión varía del 0% al 37% para la PPD, 4-12% para QFT-G y 0-10,5% para T-SPOT. (61)

LIMITACIONES:

- Algunos datos no pudieron ser evaluados por falta de registro de los mismos (estudio retrospectivo)
- No se pueden establecer conclusiones definitivas acerca de la verdadera incidencia de conversión de PPD y factores predisponentes a la misma debido a la baja cantidad de pacientes y a que solo uno de ellos presentó conversión
- A ninguno de los pacientes incluidos en el trabajo se les realizó Booster
- Falta de accesibilidad a otros métodos diagnósticos como los IGRAs (Quantiferon y T-Spot)

CONCLUSIÓN:

La frecuencia de conversión de PPD en pacientes con enfermedad reumatológica que recibieron tratamiento con inhibidores del TNF α fue muy baja en nuestro medio.

Sin embargo creemos que es de fundamental importancia continuar evaluando periódicamente a los pacientes en busca de infección tuberculosa latente y tuberculosis activa mientras se encuentren recibiendo este tipo de fármacos debido al elevado riesgo de reactivación, sobre todo en regiones endémicas como la nuestra. También consideramos resaltar la relevancia del juicio clínico del médico tratante a la hora de interpretar los resultados de los estudios complementarios, teniendo en cuenta la variabilidad de los mismos, sobre todo como consecuencia de la inmunosupresión.

ANEXO 1

Debido a que los datos se recolectaron según figuraban en la historia clínica de los pacientes, a continuación se detallan los distintos criterios y definiciones que considera el Servicio de Reumatología del Hospital Provincial del Centenario para cada condición/patología correspondiente:

- **Etilismo (64):**
 - Consumo regular de 20 a 40g diarios de alcohol en mujeres y de 40 a 60g diarios en varones

- **Diabetes (DBT) (65):**
 - Se establece diagnóstico de DBT en los siguientes casos:
 - Dos glucemias en ayunas realizadas en 2 días distintos, con valores mayores o iguales a 126mg/dL (7 mmol/L)
 - Presencia de síntomas de Diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia) más una glucemia medida al azar con valores mayores o iguales a 200 mg/dL (11 mmol/L)
 - Glucemia ≥ 200 mg% dos horas después de una carga oral equivalente a 75 g de glucosa en 375 ml de agua

- **Hipertensión arterial (HTA) (66):**
 - Clasificación de la presión arterial en consultorio, en mayores de 16 años

Categoría	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
PA normal	< 130	y/o	< 85
PA limitrofe	130-139	y/o	85-89
Hipertensión			
HTA nivel 1	140-159	y/o	90-99
HTA nivel 2	160-179	y/o	100-109
HTA nivel 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	Y	< 90

Sin tomar fármacos antihipertensivos y sin enfermedad aguda. Cuando las presiones sistólica y diastólica califican en categorías diferentes, se debe elegir la más alta, basados en el promedio de dos mediciones obtenidas en dos o más visitas luego del examen inicial.

- **Dislipemias (DLP) (67):**
 - Hipercolesterolemia
 - Col-t ≥ 200 mg/dL
 - LDL-c ≥ 130 mg/dL
 - HDL-c bajo (varones < 40 mg/dL o mujeres < 50 mg/dL)
 - Hipertigliceridemia: Triglicéridos ≥ 150 mg/dL

- **Hipo/hipertiroidismo (68):**
 - Hipotiroidismo: valores de TSH se encontraron entre $>4,5$

- Hipertiroidismo: valores de TSH <0,05mUI/L
- Asma (69):
 - Presencia de un patrón de síntomas característico y una limitación variable al flujo aéreo espiratorio, puesta en evidencia a través de pruebas de función pulmonar
 - Episodios recurrentes de falta de aire, sensación de pecho cerrado u oprimido, sibilancias o tos. Los síntomas empeoran por la noche y en las primeras horas de la mañana y/o se desencadenan por infecciones virales del tracto respiratorio, por la práctica de actividad física o por la exposición a alérgenos o irritantes. Mejoran con broncodilatadores o corticoides
 - Limitación variable al flujo aéreo espiratorio documentada por espirometría que demuestre un valor de VEF1 bajo, y una relación VEF1/CVF disminuida
 - Prueba de reversibilidad con broncodilatador que evidencie mejoría del VEF1 mayor o igual al 12% y mayor 200 ml, respecto del basal, tras una dosis de broncodilatador reglada (4 dosis por separado a intervalos de 30 segundos dosis total de 400 mcg de salbutamol o 160 mcg de ipratropio) y luego de 10 a 15 minutos para broncodilatadores b2 agonistas y 30 minutos para anticolinérgicos
 - Mejoría significativa de la función pulmonar después de 4 semanas de tratamiento: - Aumento mayor o igual al 20% de los valores del PFE o - Aumento mayor o igual al 12% y 200 ml del VEF1 en la espirometría
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (70):
 - La EPOC comprende la **bronquitis crónica obstructiva** caracterizada por tos productiva crónica de tres meses de evolución durante dos años consecutivos (previa exclusión de otras causas de tos crónica) y el **enfisema** definido por el agrandamiento anormal de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal acompañado de destrucción de las paredes y sin fibrosis evidente. Estas dos condiciones pueden presentarse solas o combinadas en un paciente, pero el diagnóstico de EPOC requiere de la demostración de obstrucción al flujo aéreo mediante espirometría (VEF1 /CVF menor a 0,70 postbroncodilatadores).
- Hacinamiento (71):
 - Hogares con más de tres personas por cuarto (sin considerar la cocina y el baño).
- Bajo peso (72):
 - Índice de masa corporal (IMC) <18,5 kg/m² (talla)

ANEXO 2

Criterios clasificación de Artritis Reumatoide ACR 1987 y ACR/EULAR 2010 (73-74)

Tabla III. Criterios de la American Rheumatism Association 1987 para la clasificación de AR	
Criterio	Definición
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina de al menos una hora de duración.
2. Artritis de tres o más áreas articulares	Al menos tres áreas articulares presentan simultáneamente tumefacción de partes blandas o derrame observados por un médico.
3. Artritis de las articulaciones de las manos	Tumefacción en al menos una articulación: muñeca, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales.
4. Artritis simétrica	Afectación simultánea de las mismas áreas articulares en los dos lados del cuerpo.
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas o superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares observados por un médico.
6. Factor reumatoide sérico	Demostración de aumento anormal del factor reumatoide sérico.
7. Cambios radiológicos	Cambios típicos de AR en la radiografía de manos y muñecas, que deben incluir erosiones o descalcificación ósea localizada en las articulaciones afectadas.

Un paciente es diagnosticado de AR si cumple cuatro de los siete criterios. Los criterios del 1 al 4 deben estar presentes al menos durante seis semanas.

Tabla IV. Criterios de la American Rheumatism Association/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010 para la clasificación de AR	
Población diana: 1. Sinovitis (inflamación) confirmada en al menos una articulación 2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad Se precisa un índice $\geq 6/10$ para la clasificación de AR definida	
Afectación articular^a	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones (al menos una pequeña) ^b	5
Serología^c	
Anticuerpos anti-CCP y FR, ambos negativos	0
Anticuerpos anti-CCP o FR, ambos positivos (títulos bajos)	2
Anticuerpos anti-CCP o FR, ambos positivos (títulos altos)	3
Reactantes de fase aguda	
PCR y VSG normales	0
PCR o VSG elevados	1
Duración de los síntomas	
<6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

^a La afectación articular se refiere a cualquier articulación dolorosa o inflamada en la exploración que puede ser confirmada por pruebas de imagen. Las articulaciones interfalángicas distales, primeras carpometacarpianas y primeras metatarsofalángicas son excluidas de la valoración. Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos. Articulaciones pequeñas: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, segunda a quinta metatarsofalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas.

^b En esta categoría, al menos una articulación afectada debe ser pequeña. Puede incluir combinaciones de grandes y pequeñas, así como otras articulaciones en distintas localizaciones (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

^c Se consideran títulos bajos valores ≤ 3 veces mayores que el límite superior de la normalidad. Títulos altos, valores >3 veces el límite superior de la normalidad. En caso de que solo conozcamos si el FR es positivo o negativo (y no su titulación), un resultado positivo se puntuará como positivo-bajo. Anticuerpos anti-CCP: anticuerpos antipeptidos citrilinados; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Artritis Idiopática Juvenil (Edmonton 2001) (75)

Subtipo	Definición	Exclusiones*
1. Artritis Sistémica	Artritis de una o más articulaciones con o precedida por fiebre diaria de al menos dos semanas de duración, documentada por al menos tres días y acompañada por alguno de los siguientes elementos: 1. Exantema evanescente, no fijo, eritematoso. 2. Adenomegalias generalizadas 3. Hepatomegalia o esplenomegalia. 4. Serositis	a, b, c, d.
2. Oligoartritis	Artritis que afecta de 1-4 articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad. Dos subcategorías: 1. Oligoartritis persistente. 2. Oligoartritis extendida.	a, b, c, d,e
3. Poliartritis FR negativo	Artritis que afecta cinco articulaciones o más durante los primeros seis meses de la enfermedad, test para FR negativo.	a, b, c, d,e
4. Poliartritis, FR positivo	Artritis que afecta cinco articulaciones o más durante los primeros seis meses de la enfermedad, asociada con test para FR positivos en dos ocasiones separadas por tres meses.	a, b, c,e
5. Artritis Psoriática	Artritis y psoriasis, o artritis y al menos dos de los siguientes: 1. Dactilitis 2. Puntillero ungueal u onicolisis 3. Historia familiar de psoriasis en al menos un pariente de primera línea.	b, c, d,e
6. Artritis relacionada con entesitis	Artritis y entesitis o, Artritis o entesitis, con al menos dos de los siguientes: (a) Presencia o historia de dolor a la palpación de la articulación sacroiliaca y/o dolor espinal inflamatorio. (b) Presencia de HLA-B27 positivo (c) Inicio de artritis en un varón mayor de 6 años de edad (d) Uveítis anterior aguda sintomática (e) Historia de espondilitis anquilosante, artritis relacionada a entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter, o uveítis anterior aguda en un familiar de primera línea.	a, d, e
7. Artritis indiferenciada	Niños con artritis de causa desconocida que persiste al menos por seis semanas en los que: 1. No se reúnen criterios diagnósticos para ninguna de las categorías anterior o 2. Se reúnen criterios diagnósticos para más de una categoría.	

*Exclusiones:

- Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primera línea.
- Artritis en un varón HLAB27 positivo que inicia después del sexto cumpleaños.
- Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome de Reiter, o uveítis anterior aguda, o historia de uno de estos desórdenes en un familiar de primera línea.
- Presencia de Factor reumatoide tipo IgM positivo en dos ocasiones separadas por al menos tres meses.
- Presencia de AIJ sistémica en el paciente.

Artritis Psoriásica (según criterios CASPAR) (76)

Tabla 1. Criterios CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis)⁵

1. Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis. Presencia actual de psoriasis se define como la psoriasis en la piel o en el cuero cabelludo evaluado por un experto en esta entidad^a
 - a. La historia personal de psoriasis es el antecedente de psoriasis que puede obtenerse del paciente, por un personal de salud entrenado para este diagnóstico.
 - b. La historia familiar de psoriasis es el antecedente de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado de acuerdo con lo referido por el paciente
2. Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicólisis, pitting e hiperqueratosis observados en la exploración actual
3. Test negativo para el factor reumatoide determinado por cualquier método excepto por látex. Es preferible mediante ELISA o nefelometría y los valores serán los del laboratorio local de referencia
4. Historia actual de dactilitis, definida como hinchazón de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo
5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación. Se trata de una osificación mal definida (excluidos osteofitos) observada en radiografías simples de las manos o los pies

^aLa presencia de psoriasis actual tiene una puntuación de 2; el resto de las características puntúan 1.

Para cumplir los criterios CASPAR el paciente tiene que tener enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica) con 3 o más puntos en cualquiera de las 5 categorías anteriores:

Espondilitis Anquilosante (según criterios ASAS axial o SpA periférico) (77)

Criterios de clasificación de espondiloartritis del <i>Ankylosing Spondylitis Assessment Study</i>	
Espondiloartritis axiales*	Espondiloartritis periféricas
<p>Pacientes con dolor lumbar < 3 meses de duración y edad de inicio < 45 años</p> <p>A. Criterios clínicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lumbalgia inflamatoria** 2. Artritis periférica 3. Entesitis 4. Dactilitis 5. Buena respuesta a AINEs 6. Antecedentes familiares de espondiloartritis, psoriasis, uveítis, ARE, EII 7. Uveítis anterior 8. Psoriasis 9. Enfermedad inflamatoria intestinal 10. HLA-B27 positivo 11. Aumento de PCR en presencia de dolor lumbar y tras exclusión de otras causas <p>B. Sacroileítis en imagen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sacroileítis radiológica definitiva según los criterios modificados de New York o inflamación aguda en RM sugestiva de sacroileítis <p>Predisposición genética (HLA-B27 positivo)</p>	<p>Artritis, entesitis o dactilitis (criterio necesario) y:</p> <p>≥ 1 de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uretritis/cervicitis o diarrea aguda en el mes previo 2. Sacroileítis (radiológica o por RM) 3. Uveítis 4. Psoriasis 5. Enfermedad inflamatoria intestinal 6. HLA-B27 <p>O, alternativamente, ≥ 2 de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Artritis 2. Entesitis 3. Dactilitis 4. Dolor lumbar inflamatorio 5. Antecedentes familiares de espondiloartritis

*Se clasifican como espondiloartritis axial si se cumple el criterio de imagen + 1 criterio clínico o la predisposición genética + 2 criterios clínicos; **si cumple ≥4 de los siguientes: 1) edad de inicio < 40 años; 2) inicio insidioso; 3) mejoría con el ejercicio; 4) no mejoría con reposo; 5) dolor nocturno (con mejoría tras levantarse); AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; Are: artritis reactiva; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética

Uveítis no infecciosa (según The SUN Working Group Anatomic Classification of Uveitis) (78)

Queratitis intersticial no infecciosa (79)

La queratitis intersticial es una afección grave en la cual los vasos sanguíneos crecen en la córnea.

TABLE 1. The SUN* Working Group Anatomic Classification of Uveitis		
Type	Primary Site of Inflammation†	Includes
Anterior uveitis	Anterior chamber	Iritis
		Iridocyclitis
Intermediate uveitis	Vitreous	Anterior cyclitis
		Pars planitis
		Posterior cyclitis
Posterior uveitis	Retina or choroid	Hyalitis
		Focal, multifocal, or diffuse choroiditis
		Chorioretinitis
		Retinochoroiditis
		Retinitis
Panuveitis	Anterior chamber, vitreous, and retina or choroid	Neuroretinitis

*SUN = Standardization of uveitis nomenclature.
†As determined clinically. Adapted from the International Uveitis Study Group anatomic classification in reference 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruce Kirkham, BA, MD, FRCP, FRACP. UpToDate. [Online].; 2019 [cited 20 Enero 23]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-an-overview-of-adverse-effects?search=tnf%20overview%20adverse%20effects&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
2. 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 Septiembre; 9(72)
3. Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24:285.
4. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098.
5. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:717.
6. 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; 60:1884.
7. 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; 69:522.
8. 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; 74:2107.
9. 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:e1.
10. Juan Carlos Bossio, Hugo Fernandez, Sergio Arias et al. La tuberculosis en números. *Boletín sobre tuberculosis en Argentina*. 2019 Marzo; 2(2): p. 12-22.
11. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16076.
12. Menzies D. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2020 [cited 22 January 2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults?search=ltbi&source=search_result&selectedTitle=2~120&usage_type=default&display_rank=2
13. WHO. World Health Organization (WHO) [Online].; 2018 [cited 23 January 2020]. Available from: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>.

14. 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:S221.
15. 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.
16. Duboczy Bo, Brown Bt. Multiple readings and determination of maximal intensity of tuberculin reaction. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84:60.
17. 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.
18. Dra. Andrea D'Orazio, Dra. María Verónica Lencina. Agentes Biológicos Anti-Factor de Necrosis Tumoral Alfa. In SAR. Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea Sociedad Argentina de Reumatología 2013. Buenos Aires; 2013. p. 206-207.
19. Joven BE, Almodovar R, Galindo M, Mateo I, Pablos JL (2006) Does anti-tumour necrosis factor a treatment modify the tuberculin PPD response? *Ann Rheum Dis* 65:699
20. Cascante J. A., Pascal I., Eguía V. M., Hueto J.. Diagnóstico de la infección tuberculosa. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2007 [citado 2020 Ene 24]; 30(Suppl 2): 49-65. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400005&lng=es.
21. 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; 152:282
22. MENZIES D. Interpretation of Repeated Tuberculin Tests. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159 (1):15-21
23. Esmail H, Wilkinson R. Minimizing Tuberculosis Risk in Patients Receiving Anti-TNF Therapy. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(5):621-623
24. 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
25. 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
26. 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 [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70 Suppl

- 10 URL: <https://acrabstracts.org/abstract/incidence-of-conversion-of-screening-tests-for-m-tuberculosis-ppd-gif-release-assay-in-a-metropolitan-cohort-of-patients-treated-with-tnf-%CE%B1-inhibitors/>
27. 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
 28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.006> 1699-258X/© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología
 29. **MSAL:** <http://www.msal.gob.ar/tabaco/index.php/informacion-para-ciudadanos/efectos-del-tabaco-en-la-salud/113-articulo-02;> **OMS:** https://www.who.int/tobacco/resources/publications/es_factsheetbtobacco.pdf
 30. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.2004; 50: 3085-92
 31. Hernández Ávila M, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 1990; 1:285-91
 32. Lühning, S., & Buljubasich, D. (2013). Tabaco y artritis reumatoidea: un área donde es imprescindible intervenir. *Prevención Del Tabaquismo*, 15(3), 99-100
 33. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 289 doi:10.1186/1471-2458/8/289
 34. Rehm J, Samokhvalov AV, Popova S, Neuman M, Room R, Parry C, Lönnroth K, Patra J, Poznyak V. Alcohol consumption, alcohol use disorders and incidence and disease course of tuberculosis (TB) – is there a causal connection? *BMC Public Health* 2009, 9:450 doi:10.1186/1471-2458-9-450
 35. Viiklepp P, de Colombani P, Kurbatova A, Sandgren A, Lönnroth K. Collaborative action on tuberculosis and alcohol abuse in Estonia. First report of a demonstration project. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2013
 36. Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, et al. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700216 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00216-2017>]
 37. Strand, V., Balsa, A., Al-Saleh, J., Barile-Fabris, L., Horiuchi, T., Takeuchi, T., ... Marshall, L. (2017). *Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review*. *BioDrugs*, 31(4), 299–316. doi:10.1007/s40259-017-0231-8
 38. Villagrán F, Saab N, Jiménez N, Lozano Nuevo J, Guerra A. Reactividad al derivado proteínico purificado (PPD) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según tiempo de diagnóstico [Internet]. Medigraphic.com. 2020 [cited 17 March

- 2020]. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=6923>
39. Méndez, Jainer, Sánchez, Edgar, Saavedra, Alfredo, & García-Herreros, Plutarco. (2017). Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con diabetes mellitus en una institución hospitalaria en la ciudad de Bogotá, Colombia. Un estudio de corte transversal. *Acta Medica Colombiana*, 42(3), 165-171. Retrieved January 11, 2020, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482017000300165&lng=en&tlng=
 40. Pollono, E. N., Lopez-Olivo, M. A., Lopez, J. A. M., & Suarez-Almazor, M. E. (2010). A systematic review of the effect of TNF- α antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 29(9), 947–955. doi:10.1007/s10067-010-1405-7
 41. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, Messina O, Scheines E, Rillo O, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Argentina: A capture-recapture study in a city of Buenos Aires province. *J Clin Rheumatol*. 2010; 16:317–21
 42. Senna ER, de Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: A study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31:594–7; <http://www.scielo.org.co/pdf/rcre/v22n3/v22n3a01.pdf>
 43. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Mar 27;8(6):329-36. doi: 10.1038/nrrheum.2012.30. Advances and challenges in imaging in juvenile idiopathic arthritis. Magni-Manzoni S, Malattia C, Lanni S, Ravelli A. *Pediatria Ospedaliera, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Fondazione Policlinico S. Matteo, Viale Camillo Golgi 19, Pavia, Italy*
 44. Cuttica R, Cervetto V. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL [Internet]. Buenos Aires; 2011 [cited 17 February 2020]. Available from: https://www.reumatologia.org.ar/recursos/guia_artritis_idiopatica_2011.pdf
 45. Goldman L, Schafer A. *Tratado de medicina interna*. 25th ed. Barcelona: Elsevier; 2017.
 46. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2008; 35:1354-8
 47. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 2:ii14-7; http://revistasar.org.ar/revistas/2012/numero_3/art_original_prevalencia.pdf
 48. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Sanchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1360-1
 49. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098.; -

- ; Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:717.
50. 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; 60:1884
 51. 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; 69:522
 52. Hsia EC, Schluger N, Cush JJ, et al. Interferon- γ release assay versus tuberculin skin test prior to treatment with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2068
 53. Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:96
 54. Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización. Sociedad Española de Reumatología, Madrid. 2017
 55. Lionakis M S, Kontoyiannis D P. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362: 1828-38
 56. Fica, A. (2014). Infecciones en pacientes reumatológicos asociadas a corticosteroides y antagonistas del factor de necrosis tumoral α . *Revista Chilena De Infectología*, 31(2), 181-195
 57. Noemí 1. 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? 2020.
 58. 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.
 59. 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.
 60. Organización Mundial de la Salud, informe sobre Control mundial de la TB [Internet]. datos.bancomundial.org. 2020 [cited 17 January 2020]. Available from: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.TBS.INCD>
 61. 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

62. Pericas Bosch J. Cribado tuberculínico: prevención de la tuberculosis. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2011 Dic [citado 2020 Ene 21]; 13(52): 611-628. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113976322011000600012&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322011000600012>
63. CDC. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection-United States 2010. MMWR. 2010; 59 (RR05):1-25.
64. OMS - Anderson P, Gual A, Colon J. Alcohol y atención primaria de la salud: informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas. Washington, D.C.: OPS, © 2008)
65. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 Para el Primer Nivel de Atención. Ministerio de Salud de la Nación. 2012. Disponible en <http://www.msal.gov.ar>
66. Sociedad Argentina de Cardiología - Federación Argentina de Cardiología - Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Buenos Aires: HERNÁN C. DOVAL; 2018 p. 6.
67. Sociedad Argentina de Cardiología - Federación Argentina De Cardiología - Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Buenos Aires: HERNÁN C. DOVAL; 2018 p. 18
68. Urciuoli C, Abelleira E, Balonga M, Arevalo de Cross G, Schmidt A, Sala M et al. Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2016; 53(2):67-72.
69. Ministerio de salud de la nación. Protocolo de Orientacion Para el diagnóstico y Manejo del Asma en adultos: Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Respiratorias Crónicas componente: Servicios de Salud Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles; 2016.
70. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de práctica clínica Nacional de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades no Transmisibles; 2016
71. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina [Internet]. Indec.gob.ar. 2020 [cited 4 March 2020]. Available from: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Institucional-Indec-Glosario>

72. Mean Body Mass Index (BMI) [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 4 March 2020]. Available from: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi_text/en/
73. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24
74. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1589-95
75. Petty R., Southwood T., Manners P. et al : International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 31:390, 2004
76. Taylor TST, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants TST, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-73
77. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011, 70(1):25–31
78. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *American Journal of Ophthalmology.* 2005;140(3):509-516
79. Vasaiwala RA, Bouchard CS. Noninfectious keratitis. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019:chap 4.17