

INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE Y ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

NICOLÁS BRITOS¹, PABLO SZWARSTEIN¹, MARÍA FLORENCIA TRULLAS¹, MAURICIO MACHADO RIVIS², DÁMARIS
ÁLVAREZ², MARÍA PÍA IZAGUIRRE², MARTÍN SÍVORI¹, EDUARDO KERZBERG²

¹Unidad de Neumotisiología, ²División de Reumatología, Hospital General de Agudos
José M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Nicolás Britos, Hospital General de Agudos Dr. José M. Ramos Mejía, Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina

E-mail: jorgebritos23@gmail.com

Recibido: 30-IV-2025

Aceptado: Aceptado: 2-VI-2025

Resumen

Introducción: La inmunosupresión provocada por el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) se asocia con un mayor riesgo de tuberculosis (TB). El objetivo es determinar la incidencia de tuberculosis latente (ILTB) y TB en una cohorte de pacientes con AR con tratamiento inmunosupresor e identificar con qué fármacos se produce mayor viraje tuberculínico o la enfermedad.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se examinó una cohorte de pacientes con AR de un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires entre 2020 y 2024, a quienes se les realizó screening de ILTB para determinar quiénes realizaron viraje tuberculínico o tuvieron TB. Además, se determinó con qué fármaco estaban siendo tratados al diagnóstico.

Resultados: Se analizaron 438 pacientes. El 14.2% (n=62) de los pacientes fue diagnosticado con ILTB, 24.2% (n=15) estaba tratados con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad convencionales (DMARDc) solo, 38.7% (n=24) con DMARDc combinados, 14.5% (n=9) con DMARDc asociado a corticoides, 17.7% (n=11) con DMARDc y DMARD biológico, y 4.8% (n=3) con corticoide solo en altas dosis. La mayor incidencia de ILTB se observó en aquellos tratados con DMARDc, lo cual fue estadísticamente significativo ($p=0.0006$). Se detectó TB en el 2.3% (n=13) de los pacientes.

Discusión: Si bien diversos estudios demostraron que el riesgo de ILTB es mayor bajo tratamiento con DMARD

biológico, en nuestro estudio observamos mayor riesgo en aquellos tratados con DMARDc. Por esto es fundamental reevaluar y repetir el screening de ILTB en forma estricta en pacientes tratados con inmunosupresores por tiempos prolongados.

Palabras clave: tuberculosis latente, artritis reumatoidea, quimioprofilaxis, DMARD, inhibidores del factor de necrosis tumoral

Abstract

Incidence of latent tuberculosis and disease in patients with rheumatoid arthritis

Introduction: Immunosuppression in rheumatoid arthritis (RA) treatment is associated with an increased risk of tuberculosis (TB). The objective was to determine the incidence of latent tuberculosis (LTBI) and TB in a cohort of RA patients receiving immunosuppressive therapy and to identify which drugs cause the tuberculin test conversion or the disease.

Materials and methods: Retrospective observational study. A cohort of RA patients from a public hospital in the Autonomous City of Buenos Aires between 2020 and 2024 was examined. They underwent LTBI screening to determine who underwent tuberculin conversion or had TB. The drug they were being treated with at diagnosis was also determined.

Results: A total of 438 patients were analyzed. The 14.2% (n=62) was diagnosed with LTBI, 24.2% (n=15) were treated with conventional disease modifying antirheumatic drugs (cDMARD) alone, 38.7% (n=24) with combined cDMARD, 14.5% (n=9) with cDMARD associated with corticosteroids, 17.7% (n=11) with cDMARD and a biological DMARD, and 4.8% (n=3) with high-dose corticosteroids alone. The highest incidence of LTBI was observed in those treated with cDMARD, which was statistically significant ($p=0.0006$). TB was detected in 2.3% (n=13) of the patients.

Discussion: Although several studies have shown that the risk of LTBI is higher under treatment with biologic DMARD, in our study we observed a higher risk in those treated with cDMARD. Therefore, it is essential to rigorously reevaluate and repeat LTBI screening in patients treated with immunosuppressants for long periods of time.

Key words: latent tuberculosis, rheumatoid arthritis, chemoprophylaxis, DMARD, tumor necrosis factor inhibitors

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La artritis reumatoidea y su tratamiento inmunosupresor aumentan el riesgo de tuberculosis. La mayoría de los estudios se enfocan en drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad biológicas (DMARDb), con escasa evidencia sobre el impacto de drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad convencionales (DMARDc) en la incidencia de tuberculosis latente y tuberculosis activa.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Este estudio evidencia una mayor incidencia de tuberculosis latente en pacientes con artritis reumatoidea tratados con DMARDc en Argentina, y tasas comparables de tuberculosis activa entre DMARDc y DMARDb. Además, resalta la necesidad de realizar vigilancia activa en todos los esquemas terapéuticos inmunosupresores.

La tuberculosis (TB) es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, con 10.8 millones de casos y 1.25 millones de muertes

en 2023¹. Las personas infectadas se clasifican como infección tuberculosa latente (ILTb), un estado clínico asintomático que no es transmisible, o enfermedad tuberculosa activa, caracterizada por la presencia de síntomas clínicos derivados de la infección que pueden ocurrir en distintos órganos².

Según el Boletín N° 8 de Tuberculosis y Lepra 2025, Argentina tiene una tasa de casos notificados de 35.4 cada 100 mil habitantes. Esto se traduce en 16647 casos notificados, teniendo la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) la segunda tasa de incidencia de TB más alta del país³.

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune generalizada de etiología multifactorial y de distribución mundial. Su prevalencia es de alrededor del 1% en la población adulta y es más frecuente en mujeres que en varones (de 2 a 3 mujeres por cada varón afectado). La mayor incidencia en mujeres ocurre entre los 40 y 60 años⁴.

El tratamiento de ésta se basa en la administración de drogas antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Estos son clasificados en dos grupos: los DMARD sintéticos convencionales (DMARDc) (metotrexato, leflunomida, hidroxiclороquina, sulfasalazina) y DMARD biológicos (DMARDb) (Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi), inhibidores de Janus cinasa (Jki)), que, según la actividad de la enfermedad, se puede requerir combinar los mismos. Como consecuencia se produce un aumento en el riesgo de infecciones relacionado a la enfermedad y al uso de estos medicamentos⁵.

Sumado al uso de DMARD, los glucocorticoides (GC) constituyen otro grupo de fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores empleados en el manejo de la AR. Su administración conjunta con DMARDc suele ser habitual en pacientes con enfermedad activa, especialmente en las fases iniciales o durante brotes⁵.

El mecanismo inmunosupresor que producen las terapias instauradas en esta enfermedad se asocia con un aumento de las infecciones oportunistas, como la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (MT), aumentando el riesgo de contraerla de 2 a 30 veces. Por eso se recomienda realizar *screening* con la técnica de Mantoux (PPD 2UT) antes de iniciar dicha terapéutica⁵. La PPD es una forma sencilla e inofensiva de identificar si una persona ha sido infectada con TB o no, midiendo

en el sitio de aplicación la reacción producida^{6,7}. El Consenso Argentino de Tuberculosis determina para la población general un valor ≥ 10 mm, y en caso de pacientes inmunocomprometidos y contactos de alto riesgo un valor ≥ 5 mm⁸.

El objetivo de este estudio fue determinar la incidencia de ILTBI y TB en una cohorte de pacientes con diagnóstico de AR tratados con inmunosupresores en un hospital público de CABA en el período 2020 - 2024 e identificar con qué fármacos se produce mayor incidencia del viraje tuberculínico y TB.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes con AR sometidos a *screening* de ILTB (radiografía de tórax y PPD) de una base de datos de la División de Reumatología del Hospital Ramos Mejía en el período 2020 - 2024, incluyéndose pacientes que tenían una PPD negativa (< 5 mm) basal y una segunda PPD realizada durante su seguimiento clínico con un intervalo de tiempo entre ambas de 6 meses a 2 años. Se respetó este tiempo para evitar en el primer caso el efecto *booster* y en el segundo la pérdida del estímulo antigénico^{9,10}. Así mismo, se repitió el *screening* en caso de que el paciente estuviese en plan de iniciar DMARDb o presentase signos y síntomas compatibles con TB (tos crónica con o sin expectoración, fiebre o sudoración nocturna, pérdida de peso).

La prueba de PPD consistió en la inyección de 0.1 ml de PPD (equivalentes a 2 unidades de tuberculina), con posterior medición de la pápula a las 48-72 horas, medida de forma transversal al antebrazo. Se definió viraje como la variación mayor a 5 mm en el diámetro de la pápula con respecto a la primera prueba⁸.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de ILTB previa y los que tuvieran dos PPD realizadas fuera del tiempo del intervalo establecido.

El tratamiento inmunosupresor en AR se definió como el uso de fármacos destinados a inhibir o modular la respuesta del sistema inmunológico con el objetivo de controlar la inflamación sistémica, reducir la actividad de la enfermedad, además de prevenir y reducir el daño articular. Esta estrategia terapéutica se basó en el uso de GC, DMARDsc y DMARDb, cuya elección y ajuste dependieron de la actividad inflamatoria, los factores pronósticos, las comorbilidades y la respuesta clínica previa⁵.

Se realizó quimioprofilaxis con isoniacida (H) en aquellos pacientes que tenían indicación de recibir DMARDb, altas dosis de GC (30 - 100 mg/día de meprednisona o sus equivalentes), edad < 35 años y/o virus de inmunodeficiencia humana (HIV) positivos¹¹.

Al ser un estudio de revisión de historias clínicas retrospectivo observacional, el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Ramos Mejía no consideró necesaria su intervención, pero debiéndose mantener la confidencialidad y el encriptamiento de la información de los pacientes.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas por su distribución no gaussiana, se utilizó la mediana como medida central y el rango intercuartilar 25%-75% (RIQ 25-75%) como medida de dispersión; para que tuvieran distribución gaussiana, se utilizó la media como medida central y el desvío estándar como medida de dispersión, y para las variables cualitativas el porcentaje. Se usó la prueba de Fisher para comparaciones de variables cualitativas. Se consideró significativo si la $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron 438 pacientes, de los cuales 383 eran mujeres (87.4%), con una mediana (RIQ 25-75%) de edad fue 56 (49-64) años, el sexo femenino fue el más prevalente 90.2% ($n=55$). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de AR hasta el de ILTB fue de 9 (5-15) años.

Del total, 14.2% ($n=62$) pacientes fueron diagnosticados con ILTB durante el tratamiento, con una incidencia de 131.6 casos cada 1000 pacientes con AR y una incidencia anual de 35.4 casos cada 1000 pacientes por año.

De los 62 pacientes, 24.2% ($n=15$) estaban tratados con DMARDsc solo, 38.7% ($n=24$) con DMARDc combinados, 14.5% ($n=9$) con DMARDsc asociado a GC, 17.7% ($n=11$) con DMARDc y DMARDb, y 4.8% ($n=3$) en tratamiento con GC solo en altas dosis. La mayor incidencia de ILTB se observó en pacientes tratados con DMARDc, ya sea en monoterapia o en combinación, lo cual fue estadísticamente significativo ($p=0.0006$) (Tabla 1). De los 62 pacientes diagnosticados con ILTB, el 47.5% ($n=29$) cumplió criterios para recibir profilaxis con H durante 9 meses, finalizando todos el esquema terapéutico. Solo uno de estos pacientes presentó activación de TB en su forma pulmonar.

Por otro lado, se detectó TB en el 3.0% ($n=13$) de los pacientes, con una incidencia de 29.7 casos cada 1000 pacientes y una incidencia anual de 7.4 casos cada 1000 pacientes por año; de estos, 10 fueron formas pulmonares, 1 diseminada, 1 pleuropulmonar y 1 pleural.

De los 13 pacientes con TB, 7 estaban con DMARDc (5 asociados a GC y 2 combinados) y 6 con DMARDb (3 con certolizumab, 2 con adalimumab y 1 con etanercept) (Tabla 2).

Discusión

En este estudio se observó que la incidencia de ILTB en pacientes con AR en tratamiento inmunosupresor fue de 131.55 casos cada 1000 pacientes y una incidencia anual de 35.39 casos cada 1000 pacientes por año. Además, se evidenció que la incidencia de ILTB es mayor con DMARDc que con DMARDb. Se detectó TB en el 2.97% con una incidencia de 29.7 casos cada 1000 pacientes y una incidencia anual de 7.43 casos cada 1000 pacientes por año.

Los datos sobre incidencia de ILTB en la población con AR son inconsistentes debido a distintos factores en los diferentes países: política de vacunación, incidencia y prevalencia de TB en la población general, detección de grupos de riesgo incluidos los pacientes con AR, metodología de diagnóstico de ILTB, etc. En áreas con una alta incidencia y prevalencia de TB, se diagnosticó ILTB en hasta el 33 % de los pacientes con AR^{12,13}, pero en Argentina no se dispone de datos para los que están tratados con DMARDc.

Este trabajo, en nuestro conocimiento, es el primer estudio que muestra incidencia de ILTB en pacientes con AR en nuestro país que están en tratamiento con DMARDc y trata de identificar con que fármacos se produce el viraje tuber-

Tabla 1 | Tratamiento con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad convencionales y biológicas al diagnóstico de tuberculosis latente

Fármaco utilizado	Total de pacientes con ILTB (62)
Metrotexato, % (n)	21 (13)
Leflunomida, % (n)	1.6 (1)
Hidroxicloroquina, % (n)	1.6 (1)
Corticoide solo, % (n)	3.8 (3)
Metrotexato + leflunomida, % (n)	22.6 (14)
Metrotexato + hidroxicloroquina, % (n)	11.5 (7)
Leflunomida+ hidroxicloroquina, % (n)	1.6 (1)
Metrotexato + hidroxicloroquina + leflunomida, % (n)	3.3 (2)
Metrotexato + corticoide, % (n)	11.5 (7)
Metrotexato + leflunomida + corticoide, % (n)	3.3 (2)
Metrotexato + TNFi, % (n)	9.7 (6)
Leflunomida + TNFi, % (n)	1.6 (1)
Corticoide + TNFi, % (n)	3.3 (2)
Metrotexato + leflunomida + TNFi, % (n)	3.3 (2)

TNFi: inhibidores del factor de necrosis tumoral; ILTB: infección tuberculosa latente

Tabla 2 | Tratamiento con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad convencionales y biológicas al diagnóstico de tuberculosis enfermedad

Fármaco utilizado	Total de pacientes con TB (13)
TNFi, % (n)	38.5 (5)
Inhibidor de células T, % (n)	7.7 (1)
Metrotexato + leflunomida, % (n)	7.7 (1)
Metrotexato + corticoide, % (n)	23.1 (3)
Leflunomida + corticoide, % (n)	7.7 (1)
Metrotexato + hidroxicloroquina, % (n)	7.7 (1)
Metrotexato + leflunomida + corticoide, % (n)	7.7 (1)

TB: tuberculosis; TNFi: inhibidores del factor de necrosis tumoral

culínico. No obstante, hay trabajos donde muestran la incidencia de ILTB en pacientes tratados con DMARDb¹⁴. A diferencia de lo publicado, se evidenció que la incidencia de ILTB es mayor con DMARDc que con DMARDb ($p=0.0006$). La principal hipótesis de por qué los pacientes en tratamiento con DMARDc tendrían una mayor incidencia de LTBI se basaría fundamentalmente en el tiempo de exposición prolongado a estos fármacos, el mecanismo de acción de estos (modulando la inmunidad celular e inhibiendo la síntesis de interleucinas clave en la contención de MT) y en la prevalencia de TB en la población.

Los pacientes con enfermedades reumáticas tienen más probabilidades de contraer ILTB que la población general debido a la desregulación del sistema inmunológico y a la terapia inmunosupresora. En las últimas décadas, el tratamiento que incluye TNFi y JKi también se ha convertido en parte de la terapia para enfermedades reumáticas inflamatorias resistentes a la monoterapia o en combinación con DMARDsc o GC en altas dosis.

Brassard y col. sugieren un mayor riesgo de ILTB asociado con el tratamiento con algunos DMARDc (metotrexato y leflunomida) y GC, especialmente en mayores de 65 años¹⁵. Así mismo, otros estudios han demostrado que los pacientes con AR tienen un riesgo de ILTB entre 2 y 4 veces mayor sin terapia biológica, datos coincidentes a los hallados en nuestro estudio^{16,17}.

Los GC pueden aumentar el riesgo de ILTB al interferir con la inmunorregulación, debido a la inhibición en la expresión de IL-1 y TNF, pero también sobre la inmunidad celular. Jick y col. evaluaron el riesgo de infección de TB en pacientes tratados con GC y encontraron que el riesgo relativo de TB era de 4.9 (IC del 95%, 2.9-8.3) para una dosis equivalente a 15 mg de prednisona por día, y hasta 7.7 (IC del 95%, 2.8-21.4) con dosis más altas¹⁸. Según una declaración de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la terapia con GC en una dosis de prednisona ≥ 15 mg diarios (o equivalente) durante más de un mes representa un mayor riesgo de TB¹⁹.

No está muy claro si la duración del tratamiento o la dosis acumulada de GC es la responsable de aumentar el riesgo de TB. Cantini y col. sugieren una mayor incidencia de TB en todos los pacientes con uso crónico de GC en el tratamiento de la AR. Sin embargo, una dosis diaria

equivalente a 7.5 mg de prednisolona parece ser de bajo riesgo en la incidencia de TB¹⁹.

Según las recomendaciones del Ministerio de Salud, el tratamiento de la ILTB puede realizarse mediante uno de los siguientes esquemas: monoterapia con H de 6 a 9 meses a una dosis de 5 mg/kg/día, o monoterapia con rifampicina (R) durante 4 meses a una dosis de 10 mg/kg/día⁸.

La quimioprofilaxis para ILTB se indicó de acuerdo con las recomendaciones del Programa Nacional de Tuberculosis, realizándola aquellos pacientes cuyas indicaciones ya fueron descriptas¹¹.

Dependiendo del mecanismo de acción, los DMARDb se pueden dividir en dos grandes grupos: TNFi y JKi. El riesgo de TB es 2-4 veces mayor en pacientes tratados con TNFi que en la población general^{20,21}. El riesgo es mayor en el tratamiento con JKi (que se unen tanto a las formas solubles como a las unidas a la membrana del TNF) que con el TNFi que se une al receptor soluble del TNF. Se cree que diferentes mecanismos de unión son la causa de la diferencia: mientras que los JKi se unen al TNF transmembrana e inducen la apoptosis de células T necesaria para mantener la integridad del granuloma, los TNFi como receptor soluble no tiene dicha actividad. Otro mecanismo para potenciar la TB es la inhibición del IFN γ por los TNFi. Las evaluaciones del registro multicéntrico CORRONA revelaron un mayor riesgo de TB en pacientes tratados con monoterapia con metotrexato, monoterapia con TNFi y en terapia combinada para estas modalidades²².

Antes de la inserción del tratamiento biológico, varios estudios demostraron una mayor incidencia de TB en pacientes con AR. Carmona y col., mostraron que la razón de riesgo de incidencia de TB pulmonar en pacientes con AR fue de 3.68 (IC del 95%, 2.36-5.92) en comparación con la población general²³.

Según las recomendaciones actuales, es obligatorio realizar pruebas de detección de ILTB antes de iniciar el tratamiento con TNFi/JKi, así como controles neumológicos regulares⁵. La realización de un correcto *screening* previo al inicio del tratamiento ha conseguido disminuir hasta en 7 veces el riesgo de reactivación de la ILTB²⁴. En nuestro estudio solo 1 paciente con diagnóstico de ILTB posteriormente fue diagnosticado con TB, evidenciando un muy buen resultado del *screening* activo y una alta efectividad del esquema quimioprofiláctico.

Los ensayos clínicos y observacionales sugieren una mayor incidencia de TB, en particular en tratados con TNFi, como resultado de la acción de estos fármacos, sin embargo, en nuestro estudio fue similar para ambos tratamientos (7 con DMARDc y 5 con TNFi)²⁵. Cantini y col., mostraron un mayor riesgo de TB en los que recibían cualquiera de los tres fármacos TNFi, con un riesgo de 3 a 4 veces mayor asociado con adalimumab, pero en nuestro estudio observamos que el riesgo fue mayor con certolizumab²⁶.

En la población general la TB pulmonar representa el 80% de los casos, mientras que en los tratados con TNFi existe alta incidencia de casos de TB extrapulmonar. No obstante, en nuestro estudio, hay mayor incidencia de TB pulmonar (11 de 13 casos).

La H durante nueve meses es el tratamiento estándar más aceptado para la ILTB en pacientes que están bajo terapia biológica, aunque la OMS reconoce esquemas alternativos en países de baja incidencia, como: seis a nueve meses de H, tres a cuatro meses de H + R, tres a cuatro meses de R en monoterapia o tres meses de H + rifapentina en dosis semanales²⁷. Existen discrepancias sobre el tiempo mínimo de tratamiento antes de iniciar los DMARDb; la mayoría de las guías sugieren al menos un mes, aunque completar los tres meses en esquemas cortos es preferible si la situación clínica lo permite.

Por último, los pacientes con ILTB que no puedan recibir quimioprofilaxis deben mantenerse bajo estrecha vigilancia ante cualquier síntoma respiratorio, especialmente durante los primeros dos años, periodo en el cual existe mayor riesgo de progresión o reactivación de la enfermedad.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, al ser observacional retrospectivo de una base de datos, puede presentar

sesgo de muestreo (ya que solo se evaluó a pacientes que están vivos y además al ser un registro hospitalario puede no representar a la población en general) y sesgo de clasificación errónea (si una enfermedad o exposición no se diagnosticó bien en los registros, puede haber errores en los datos).

En segundo lugar, los pacientes solo realizaron *screening* con PPD y no se dispuso de IGRA cuantiferon (o prueba de liberación de interferón gamma) debido a la falta de disponibilidad en Argentina. Esta prueba mide cómo reacciona el sistema inmunitario cuando una pequeña cantidad de sangre se mezcla con las proteínas de MT. La CDC recomienda la prueba IGRA cuando: la persona recibió la *vacuna contra la tuberculosis*, también llamada bacilo de Calmette y Guérin (BCG) y/o tiene dificultades para regresar a una segunda cita²⁸.

En conclusión, si bien diversos estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar ILTB es mayor en pacientes con AR que reciben tratamiento inmunosupresor, particularmente con DMARDb, con tasas de incidencia estimadas entre 105 y 120 por cada 100 000 habitantes, en nuestro estudio observamos que dicho riesgo es mayor en aquellos tratados con DMARDsc.

No obstante, el tratamiento con DMARDb continúa siendo uno de los factores de riesgo más importante para desarrollar TB.

Por esto consideramos fundamental el trabajo multidisciplinario de neumonólogos, infectólogos y reumatólogos en el abordaje de estos pacientes para prevenir el desarrollo de TB, debiéndose reevaluar y repetir el *screening* de ILTBI en forma estricta cuando se encuentran tratados con inmunosupresores por tiempos prolongados.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Geneva: WHO; 2024. En: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/; consultado marzo 2025.
2. Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7:845-55.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín N° 8 Tuberculosis y Lepra en Argentina. Argentina; 2025. En: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/boletin_epidemiologico_tb_2025_ndeg8.pdf; consultado mayo 2025.
4. Hochberg MC, Spector TD. Epidemiology of rheumatoid arthritis: update. *Epidemiol Rev* 1990; 12:247-52.

5. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. 2018. En: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-de-Pr%C3%A1ctica-Cl%C3%ADnica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>; consultado Marzo 2025.
6. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1649-57.
7. Carmona L, Gómez-Reino J, González-González R. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación a 14 de enero de 2005. *Reumatol Clin* 2005; 1:95-111.
8. Abbate E, Ballester D, Barrera L, et al. Consenso Argentino de Tuberculosis. *Rev Arg Med Resp* 2009; 9:61-9.
9. Ahmed AR, Blose DA. Delayed-type hypersensitivity skin testing: a review. *Arch Dermatol* 1983; 119:934-45.
10. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests: boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:15-21.
11. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Control de Tuberculosis, Normas Técnicas 2013. Argentina; 2013. En: <https://iah.msal.gov.ar/doc/Documento155.pdf>; consultado marzo 2025
12. Anton C, Soubrier M, Antunez A, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol* 2019; 45:e20190023.
13. Song GG, Bae SC, Lee YH. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2013; 16:279-83.
14. Cerda OL, Correa MA, Granel A, et al. Viraje tuberculínico en pacientes con artritis inflamatorias crónicas y terapia biológica. *Rev Arg Reumatol* 2016; 27:31-6.
15. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, et al. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum* 2009; 61:300-4.
16. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1212-7.
17. Askling J, Foré CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1986-92.
18. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55:19-26.
19. Cantini F, Niccoli L, Capone A, et al. Risk of tuberculosis reactivation associated with traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs and non-anti-tumor necrosis factor biologics in patients with rheumatic disorders and suggestion for clinical practice. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18:415-25.
20. Baronnet L, Barnetche T, Kahn V, et al. Incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011; 78:279-84.
21. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, et al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:1872-85.
22. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. CORRONA Investigators. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:380-6.
23. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1436-9.
24. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, 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.
25. Homolka J. Risk of tuberculosis in patients treated with biological medicines. *Bratisl Med J* 2016; 117:11-4.
26. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol* 2014; 91:47-55.
27. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO; 2018. En: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>; consultado marzo 2025.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Testing for Tuberculosis: Blood Test. Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and Tuberculosis Prevention. En: <https://www.cdc.gov/tb/es/testing/prueba-de-sangre.html>; consultado marzo 2025.