

# Guía de consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab

A. Obrador<sup>a</sup>, A. López San Román<sup>b</sup>, P. Muñoz<sup>c</sup>, J. Fortún<sup>d</sup> y M.A. Gassull<sup>e</sup>, en nombre del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU)

<sup>a</sup>Servicio de Digestivo. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España. <sup>b</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>c</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España. <sup>d</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>e</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

## INTRODUCCIÓN

Diversas fuentes han alertado en los últimos tiempos sobre la aparición de casos de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab. Destacan las advertencias de las Agencias Europea y Española del Medicamento y algunas publicaciones científicas que se detallan más adelante.

La utilización de infliximab en la enfermedad de Crohn está instaurada en España. Dado que, al mismo tiempo, nos encontramos en un ámbito cuya prevalencia de tuberculosis es relativamente alta para el nivel socioeconómico existente, GETECCU ha creído prudente elaborar unas recomendaciones para que la prescripción de infliximab y el seguimiento de los pacientes tratados con este fármaco se ajusten a la buena práctica clínica (anexo I). Los resultados esperados son:

- Disminuir los casos de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab.
- Detectar de manera temprana los casos que pudieran producirse a pesar de las precauciones tomadas.

Este documento nace de reuniones de miembros de GETECCU y expertos en Enfermedades Infecciosas. El documento inicial se presentó en la reunión de GETECCU que coincidió con el congreso de la SEPD (Madrid 2001), invitándose a todos los asistentes a revisarlo y aportar sugerencias o enmiendas. Una segunda revisión realizada por expertos y miembros de GETECCU se sometió a su vez a la consideración de los asistentes en la reunión de GETECCU de Madrid, en diciembre de 2001. Las dudas y comentarios surgidos en la misma fueron recogidos y plasmados en esta versión final.

Aunque GETECCU ha realizado un esfuerzo para recoger y plasmar en un documento de recomendaciones los co-

nocimientos actuales sobre la tuberculosis y la utilización de infliximab, no puede hacerse responsable de los resultados de la aplicación de las mismas en la práctica clínica diaria.

## DIMENSIÓN DEL PROBLEMA. CASOS NOTIFICADOS DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES TRATADOS CON INFILIXIMAB

En su documento de finales del año 2000, las Agencias Europea y Española del Medicamento indicaron la existencia de 28 casos notificados de tuberculosis en pacientes que habían seguido tratamiento con infliximab. De ellos, nueve fueron pacientes tratados en los EE.UU. y 19 en Europa, siete de ellos en España.

El problema mereció la atención y difusión que demandaba, llegándose a modificar de la ficha técnica del fármaco. Recientemente, menos de un año después (octubre de 2001), se ha publicado en la revista *The New England Journal of Medicine* una revisión (referida más adelante) en la que se recogen 70 casos de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab. Aunque nos parece interesante recomendar su lectura completa, extraemos algunos datos importantes para comprender la dimensión del problema:

- Se han notificado en el mundo 70 casos de tuberculosis sobre un total de aproximadamente 147.000 pacientes tratados con infliximab.
- Estos casos se diagnosticaron durante el tratamiento o bien después del mismo, tras unas 12 semanas de media (rango, 1-52).
- La edad media de los pacientes afectados fue de 57 años (rango, 18-83), lo cual apunta a que se trate de una reactivación de la enfermedad más que de contagio.
- Un total de 52 pacientes recibieron el tratamiento por artritis reumatoide y de otros tipos, frente a 18 por enfermedad de Crohn.
- Un total de 55 de los 70 pacientes recibían o habían recibido otros inmunodepresores, destacando a este respecto los esteroides, el metotrexato y, en menor grado, la azatioprina.

Correspondencia: Dr. M.A. Gassull.  
 Coordinador de GETECCU.  
 Servicio de Aparato Digestivo.  
 Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.  
 Carretera del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.  
 Correo electrónico: mgassull@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 17-7-2002; aceptado para su publicación el 18-7-2002.

- Sólo en un 3% se recogía la exposición reciente a tuberculosis.
- La localización de la enfermedad fue atípica: extrapulmonar en el 56% de los pacientes y diseminada en el 24%.
- El método de diagnóstico más importante fue el cultivo (57% de los pacientes), seguido de la tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes de biopsias o esputo (23%).
- Un total de 45 de los pacientes procedían de Europa, 10 de ellos de España.
- De los 70 pacientes, 12 fallecieron tras el diagnóstico, y al menos cuatro de estas muertes pueden relacionarse directamente con la tuberculosis.
- Otras infecciones oportunistas diagnosticadas en pacientes tratados con infliximab parecen tener una menor incidencia: listeriosis (9 casos), neumonía por *Pneumocystis carinii* (9 casos), histoplasmosis (7 casos), candidiasis grave (7 casos), aspergilosis (6 casos).

En cuanto a la situación en España, no sólo no difiere de la europea, sino que incluso puede ser más preocupante. Hasta finales del año 2001 se habían aplicado unos 3.500 tratamientos con infliximab en España, de los cuales unos 1.000 correspondieron a pacientes con enfermedad de Crohn. Tras ellos se han notificado 19 casos de tuberculosis. De éstos, 17 han aparecido en pacientes con artritis reumatoide y dos en pacientes con enfermedad de Crohn. Si consideramos el total de pacientes tratados, resulta ser una incidencia muy alta, incluso si la comparamos con los 84 casos de tuberculosis tras la administración de infliximab aparecidos en el total de Europa.

El predominio relativo de pacientes con artritis reumatoide entre los afectados de tuberculosis (observado también en el resto de Europa) no se explica por el mayor uso de infliximab en esta enfermedad, ya que las prescripciones por artritis no son tanto más frecuentes que las prescripciones por enfermedad de Crohn. Probablemente sea reflejo de las mayores dosis empleadas en la artritis reumatoide, por un lado, y quizás de la menor edad media de los pacientes con enfermedad de Crohn.

#### RECOMENDACIONES DE GETECCU EN CUANTO A TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB Y TUBERCULOSIS

A. Como en todos los pacientes, indicar correctamente el tratamiento con infliximab, extremando el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Crohn y tuberculosis intestinal.  
B. Antes de iniciar el tratamiento con infliximab, hacer una anamnesis dirigida, interrogando acerca de:

- Procedencia de zonas endémicas o grupos de alta prevalencia (p. ej., cárceles).
- Exposición reciente o remota a tuberculosis, especialmente por datos sugestivos de tuberculosis no tratada (neumonía en la infancia, «pleuritis», tumor blanco).
- Existencia en la familia o el entorno de pacientes con prueba de la tuberculina (PPD) positiva, familiares con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), familiares con estancia en cárceles, viajes o procedencia de zonas endémicas, entre otros.

C. Obtener e interpretar radiografía de tórax.

- Valorar en zonas como España o de mayor prevalencia cualquier cambio, como sinequias o calcificaciones
- Interpretación experta de cualquier anomalía.

D. PPD inicial, interpretando los resultados como se detalla en el anexo II. En general, en un paciente con enfermedad de Crohn debe considerarse positiva la induración de 10 mm, e incluso la de 5 mm si ha recibido inmunodepresores, incluyendo glucocorticoides a dosis de 15 mg de prednisona o superiores durante un mes o más.

E. Si el PPD inicial es negativo, se empleará una nueva dosis (*booster*), con la misma interpretación.

F. Si los datos de contacto con tuberculosis son positivos, en casos seleccionados puede valorarse la toma de cultivos previamente a la administración de infliximab (esputo, hemocultivo para micobacterias si está indicado clínicamente, orina si hay alteraciones en el sedimento o datos clínicos de afección genitourinaria, heces –previo contacto con el servicio de microbiología– si se sospecha enfermedad intestinal).

G. Si existe indicación de tratamiento de tuberculosis, proceder al mismo antes de administrar infliximab.

H. Incluir en la información que se facilita a los pacientes y a sus médicos de seguimiento la posibilidad de presentación de tuberculosis durante o después del tratamiento con infliximab. Asimismo, el paciente ha de ser advertido de que debe informar a su médico si aparecen signos y/o síntomas sugerentes de tuberculosis (p. ej., tos persistente, debilidad/pérdida de peso y febrícula).

I. Buscar activamente y con un alto índice de sospecha datos clínicos sugerentes de tuberculosis hasta un año después de la administración de infliximab.

J. El diagnóstico de tuberculosis durante el tratamiento con infliximab debe hacer interrumpir éste y notificar el acontecimiento a las autoridades sanitarias. Esto es válido también si la enfermedad aparece tras el tratamiento.

K. En pacientes con una alta dependencia de infliximab para su control clínico, puede valorarse, por personal experto, la posibilidad de iniciar o reanudar su administración cuando el tratamiento antituberculoso haya empezado y se espere que esté actuando.

L. Recuérdese la posibilidad de otras infecciones oportunistas (anexo III).

M. La vigilancia de tuberculosis no debe limitarse a pacientes tratados con infliximab, sino extenderse a todos los que reciban inmunodepresores.

#### ANEXO I. LA TUBERCULOSIS EN ESPAÑA

La situación de la tuberculosis en España no se corresponde con el desarrollo económico y sanitario del país. Se calcula una prevalencia de unos 240.000 enfermos tuberculosos, con una incidencia de entre 16.000 y 18.000 nuevos casos anuales. Esto supone unas tasas específicas de incidencia de 40-45 nuevos casos por cada 100.000 habitantes (algunas zonas concretas comunican entre 50 y 95), aunque las fuentes oficiales de datos sólo reconocen la mitad, al existir una marcada infradeclaración de la en-

TABLA I. Prevalencia de PPD positivo en España

Autor y referencia bibliográfica	Población	Número	Prueba	Criterio de positividad	Prevalencia de positividad
Moreno et al <sup>9</sup>	Empleados en un hospital de Murcia	665	Tuberculina en 2 pasos	Induración > 5 mm	60% de los vacunados BCG y 29% de los no vacunados
Esteban et al <sup>10</sup>	Estudiantes de enfermería de Madrid		–	–	18% de los varones y 5,7% de las mujeres
Vall et al <sup>12</sup>	Niños > 2 años de Ciutat Vella, Barcelona	415	Tuberculina en un paso	–	6,6% PPD positivos sin enfermedad (14% en los de 10-14 años)
Urbina et al <sup>15</sup>	Escolares de Guadalajara de edad 6-9 años	1.093	Tuberculina en un paso	–	3,53% a la edad de 9 años
Rivas et al <sup>16</sup>	Marroquíes en la Comunidad Autónoma de Madrid	80	Tuberculina en un paso	–	PPD > 5 mm 76%, > 10 mm 72,5%, > 15 mm 66,3%

fermedad. Las tasas en España son entre 4 y 8 veces superiores a las del resto de los países desarrollados y aproximadamente el doble de las tasas de incidencia de la Unión Europea. Según algunas estimaciones, la situación de la tuberculosis en España estaría próxima a los países europeos con una elevada endemia, como Portugal, Rumania y la antigua Yugoslavia. Las curvas de distribución etaria se acercan a las estimadas para los países en vías de desarrollo (predominio de la enfermedad en edades jóvenes). En la actualidad se estima que, en España, alrededor del 25-29% de la población está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* (mínimo de 10-13 millones), incrementándose la prevalencia a medida que aumenta la edad de la población (entre el 18 y el 56% en la población de 20-49 años). Este aspecto adquiere una especial relevancia con el advenimiento de la epidemia de sida, ya que no sólo nos encontramos en el país de Europa que tiene mayores tasas de sida y de coinfectados por el VIH y por *M. tuberculosis*, sino que, además, existe una clara confluencia de edades entre los grupos poblacionales infectados por cada uno de estos dos patógenos.

En un estudio muy detallado realizado en Barcelona se ha podido comprobar que los pacientes con sida y los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) constituyen un reservorio importante de tuberculosis. La influencia del VIH como fracción etiológica de riesgo para la tuberculosis fue, en este estudio, del 92,7%, muy superior al porcentaje de los países en vías de desarrollo, que se sitúa alrededor del 30%, lo que se explica porque la tuberculosis en Barcelona afecta mucho más a los UDVP positivos para el VIH que a la población general. La transmisión de la tuberculosis a partir de los bacilíferos positivos para el VIH es relativamente frecuente. A partir de los datos de este estudio se ha calculado que en Barcelona, en el hipotético caso de que no hubiera habido epidemia por el VIH, el 90% de los casos de tuberculosis en individuos positivos para el VIH no se hubieran producido.

Otro de los problemas emergentes en relación con la tuberculosis es el de los emigrantes. Los expertos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) han advertido recientemente que el paulatino incremento de casos de tuberculosis relacionados con la población inmigrante podría condicionar el control de la enfermedad, ya que no descartan que el porcentaje de prevalencia de la enfermedad en ciudadanos que provienen de países subdesarrollados pudiese aumentar en un

futuro inmediato. En estos momentos, la proporción de tuberculosis entre los inmigrantes no es demasiado elevada y se sitúa en torno a un 10%.

*Consideraciones acerca de la prevalencia de PPD positivo y la toxicidad del tratamiento: ¿qué consecuencias puede tener el cribado de tuberculosis en estos pacientes?*

A la hora de valorar la aproximación al problema de la tuberculosis en la enfermedad de Crohn, es preciso buscar el dato inicial de cuántos de los pacientes con enfermedad de Crohn pueden haber tenido contacto con el bacilo tuberculoso. A este respecto, los datos de la bibliografía oscilan en España entre un 5 y un 30% de prevalencia de PPD positivo, siempre según los datos que se consideren para evaluar esa prueba (tabla I). Si nos centramos en una población típica de enfermedad de Crohn, como son los jóvenes en edad universitaria, la prevalencia puede estar entre un 6 y un 18%. La cifra de 30% corresponde a personas entre 18 y 65 años, trabajadores de hospital. En algunos colectivos muy puntuales (inmigrantes de África del norte), la prevalencia de PPD positivo puede llegar a cifras de hasta el 80%. Esto quiere decir que, de 100 pacientes con enfermedad de Crohn valorados, según se propone en nuestro documento, encontraríamos entre 5 y 30 PPD positivos, siendo probablemente la cifra de 15-20 una estimación realista.

Por otra parte, hemos de valorar el problema del tratamiento profiláctico antituberculoso en estos pacientes. Habría que valorar la posibilidad de que los efectos adversos clínicamente significativos del tratamiento antituberculoso fueran mayores que el peligro de la enfermedad, para justificar plenamente las recomendaciones. Asimismo, hay que tener en cuenta el coste de la evaluación de los pacientes y los costes indirectos determinados por la posibilidad de retrasar un tratamiento de alta eficacia (absentismo, necesidad de otras medicaciones, ingresos).

Se puede considerar que la hepatotoxicidad global del tratamiento de la tuberculosis es del 16,5%, desglosada en un 13% de formas leves y un 3,5% de formas graves (se entiende que son las que obligan a modificar tratamientos o causan morbimortalidad). Otro dato interesante es que el 1,5% de los pacientes tiene una toxicidad lo suficientemente importante como para cambiar el tratamiento. La

TABLA II. Gradación de los pacientes en relación con la tuberculosis. Modificado de la Asociación Torácica Americana

	Grado 0	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Anamnesis	No	Sí	Sí o dudosa	Sí o dudosa	Sí o dudosa
PPD*	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo o negativo	Positivo
Datos de enfermedad (radiografía, otros)	No	No	No	Activa	Inactiva, antigua
Actitud	Nada	Vigilar** o tratamiento de TBC latente si es inmunodeprimido	Tratamiento de TBC latente*** («profilaxis») si es menor de 35 años u otro factor comentado	Tratamiento completo	Tratamiento de TBC latente*** («profilaxis») o tratamiento completo

\*Booster si ha recibido tratamiento inmunodepresor y en todos los pacientes con PPD negativo.

\*\*Seguimiento intensivo.

\*\*\*Tuberculosis latente: a) isoniacida 300 mg/día durante 9 meses; b) rifampicina 600 mg/día + piracinamida 20 mg/kg/día durante 2 meses, y c) rifampicina 300 mg/día durante 4 meses

\*\*\*\*Grado V: paciente en evaluación.

mortalidad del tratamiento tuberculostático es del 0,08%. La malnutrición es un factor de riesgo para la hepatotoxicidad.

Así, debemos considerar que:

- De cada 100 pacientes cribados, probablemente encontremos unos 15-20 en los que va a ser necesario administrar profilaxis antituberculosa.
- De estos 20, en 3-4 pacientes encontraremos toxicidad por el tratamiento tuberculostático, que será leve en la inmensa mayoría de los casos.
- Sólo en 1-2 de cada 100 pacientes tratados con tuberculostáticos, la toxicidad será lo suficientemente importante como para cambiar el tratamiento.
- La producción de efectos graves (incluyendo mortalidad) será, afortunadamente, excepcional y su probabilidad disminuye con un seguimiento adecuado.

## ANEXO II. INFLUENCIA DE LA INMUNODEPRESIÓN CONVENCIONAL SOBRE LA TUBERCULOSIS. RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Entre los pacientes con alto riesgo de desarrollar tuberculosis se encuentran los infectados por el VIH, los individuos con contactos recientes, los que tienen una radiografía de tórax con restos de enfermedad granulomatosa antigua, pacientes con trasplantes de órganos o inmunodeprimidos, y entre éstos, cualquier paciente que reciba más de 15 mg de prednisona durante más de un mes. Estos pacientes de alto riesgo de tuberculosis, en el caso de presentar positividad para la prueba de la tuberculina (PPD), y aunque no presenten enfermedad clínica ni exposición manifiesta, son candidatos a recibir tratamiento de la tuberculosis latente.

La interpretación de la intradermoreacción PPD debe ajustarse al paciente. Unas normas generales podrían ser las siguientes:

- La inyección debe ser intradérmica, en el antebrazo.
- La lectura se hace a las 48-72 h.
- Se registrará la induración en eje transversal.
- La induración de 5 mm tiene significado positivo en pacientes con VIH, inmunodeprimidos, individuos con contactos recientes, radiografía de tórax patológica, trasplante de órgano sólido, tratados con inmunodepresores

(incluyendo una dosis igual o superior a 15 mg de prednisona diarios durante un mes al menos).

- La induración de 10 mm tiene significado positivo en inmigrantes recientes (menos de 5 años) de áreas de prevalencia elevada, UDVP, personal de laboratorio de microbiología, niños y adolescentes expuestos a casos activos, residentes y empleados de instituciones de alto riesgo (cárceles, asilos, hospitales, centros de metadona), personas con enfermedades debilitantes (diabetes, insuficiencia renal crónica, gastrectomizados, *bypass* intestinal, etc.).
- La induración de 15 mm tiene significado positivo en personas sin factores de riesgo evidentes.
- Todo paciente con PPD negativo, especialmente si es inmunodeprimido, debe recibir una semana después una segunda dosis igual de PPD, denominada *booster*, en el antebrazo contrario y para la cual se seguirán las mismas normas de lectura; esto catalogará como positivos hasta a un 15% de los inicialmente negativos.

La interpretación de la radiografía de tórax varía según el medio. En España y otras áreas de prevalencia igual o superior, la mera presencia de sinequias o calcificaciones ya equivale a un PPD positivo.

La coincidencia de PPD positivo y calcificación en la radiografía hace que la edad no deba ser tomada en cuenta, y todos estos pacientes son tributarios de profilaxis.

Con los datos obtenidos, los pacientes, en cuanto a su relación con la tuberculosis, pueden ser clasificados en 6 subgrupos según la Asociación Torácica Americana (tabla II):

- El grado 0 lo constituyen los pacientes no expuestos a la tuberculosis y son PPD negativos.
- El grado I lo constituyen los pacientes que han tenido un contacto muy directo con pacientes infectados, pero que pueden tener el PPD negativo inicialmente. Requieren vigilancia o profilaxis si se trata de un inmunocomprometido.
- El grado II es para los pacientes con PPD positivo, sin enfermedad clínica. Requieren profilaxis (tratamiento de la tuberculosis latente) si son menores de 35 años, o si concurre cualquiera de los factores predisponentes que se han comentado.
- El grado III se corresponde con la tuberculosis activa y precisa tratamiento completo, con independencia del resultado del PPD o del antecedente de contacto.

- El grado IV lo conforman las personas con datos de enfermedad antigua (radiografía de tórax sugestiva) y con PPD positivo. Estos pacientes deben recibir profilaxis con independencia de su edad o incluso en ocasiones tratamiento completo.
- El grado V se reserva para los pacientes en evaluación.

Las pautas de tratamiento de tuberculosis latente o de tratamiento completo requieren una evaluación individualizada que tenga en cuenta factores propios del individuo y del ámbito. Debe vigilarse la hepatotoxicidad, especialmente en la administración de isoniazida sola o de pirazinamida más rifampicina.

El tratamiento de las formas completas debe hacerse por expertos, a las dosis y el tiempo plenos.

Para el tratamiento de la tuberculosis latente, existen diversas pautas. Entre otras, se puede escoger una de las siguientes opciones:

- Isoniazida, 300 mg/día, durante 6-9 meses.
- Rifampicina, 600 mg/día, más pirazinamida, 20 mg/kg/día, durante 2 meses. Si se utiliza esta pauta hay que hacer un seguimiento muy estrecho de la hepatotoxicidad.
- Rifampicina, 300 mg diarios, durante 4 meses.

En todos los casos se avisará al paciente de los posibles efectos adversos, recomendándole que acuda a su médico para efectuar una analítica en caso de posible toxicidad.

### ANEXO III. OTRAS INFECCIONES OPORTUNISTAS

En estos pacientes que han recibido, en general, largos tratamientos inmunosupresores de forma concomitante o previamente al tratamiento con infliximab, podrían aparecer otras infecciones que se controlan con los mismos mecanismos inmunológicos con los que se controla la tuberculosis, en los que el TNF-alfa desempeña un importante papel.

En Europa meridional, cabría vigilar la posibilidad de listeriosis, leishmaniasis, nocardiosis, legionelosis o infecciones polimicrobianas (en la enfermedad de Crohn, quizás la gangrena de Fournier). En América es previsible que se presenten casos de micosis regional. En todo el mundo, según las condiciones epidemiológicas locales, puede presentarse neumonía por *Pneumocystis carinii*, que puede prevenirse de manera eficaz mediante administración oral de cotrimoxazol o inhalada de pentamidina. Conviene recordar la posibilidad de complicaciones por virus, como citomegalovirus, herpes simple o varicela zoster.

### AGRADECIMIENTO

A todos aquellos que han contribuido a la creación y modificación de este documento.

### BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

1. Caminero Luna JA. Proyecto de un programa nacional de control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1998;110:25-31.  
*Datos epidemiológicos imprescindibles para dimensionar el problema.*

2. Caylà JA, Galdós-Tangüis H, Jansà JM, García de Olalla P, Brugal T, Pañella H. Evolución de la tuberculosis en Barcelona (1987-1995). Influencia del virus de la inmunodeficiencia humana y de las medidas de control. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:608-15.
3. Bouza E. Prevención de infecciones concomitantes al tratamiento anti-TNF. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:84-5.  
*Interesante para aquellos que manejamos pacientes inmunodeprimidos.*
4. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a TNF-alpha neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.  
*Artículo de lectura indispensable.*
5. Gavira R, Gómez F, Otero MJ, Barrueco M, Domínguez-Gil A. Seguimiento del tratamiento antituberculoso. *Rev Clin Esp* 1994;194:677-81.  
*Una guía al estilo «instrucciones de uso» en la cual se establece la monitorización necesaria de los tratamientos antituberculosos.*
6. Mitchell I, Wendon J, Fitt S, Williams R. Antituberculous therapy and acute liver failure. *Lancet* 1995;345:555-6.  
*Pequeña nota acerca de la posibilidad e importancia de hepatotoxicidad grave por tuberculostáticos.*
7. Vidal Pla R, de Gracia X, Gallego B, Alguero C, Bravo C. Hepatotoxicidad del tratamiento de la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1991;97:481-5.  
*Revisión completa acerca de este problema. Junto con el artículo de Gavira, deben estar al alcance de los que tratan pacientes con tuberculostáticos.*
8. Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to antituberculous therapy. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:211.  
*Aunque de un ámbito diferente al nuestro, son interesantes los datos cuantitativos que se ofrecen.*
9. Moreno S, Blázquez R, Novoa A, Carpena I, Menasalvas A, Ramírez C, et al. The effect of BCG vaccination on tuberculin reactivity and the booster effect among hospital employees. *Arch Intern Med* 2001;161:1760-5.  
*Espléndida serie en la que se analiza la prevalencia de PPD en un grupo de nuevos empleados en un hospital y el efecto de la vacunación previa sobre su interpretación.*
10. Esteban J, Gadea I, Fernández-Roblas R, Granizo JJ, Soriano F. Tuberculous infection in student nurses in Madrid, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:583-4.
11. Salgueiro Rodríguez M, Zamarron C, González Barcala J, et al. Estudio epidemiológico sobre la tuberculosis en el área de salud de Santiago de Compostela en 1995, 1996, 1997 y 1998. *Ann Med Interna* 2001;18:20-3.
12. Vall Mayans M, Besora R, Estabanell A, Abril E, Cruz C. High rates of tuberculosis infection among children from Ciutat Vella District, Barcelona, 1996-1997. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:92-5.
13. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico para Investigación en Tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 2001;116:167-73.
14. Incidencia de la tuberculosis en España. Resultados del proyecto multicéntrico para Investigación en Tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 2000;114:530-7.
15. Urbina Torija J, García Salazar M, Ruiz Pérez R, Cecilia Villamor A, Martínez Pérez J, Sinde Masa J. Prevalencia de la tuberculosis en edad escolar en Guadalajara, España. *Gac Sanit* 2000;14:110-6.
16. Rivas Clemente FP, Nacher Conches M, Corriero Martín J, García-Herreros Madueno MT. Prevalencia de infección tuberculosa en inmigrantes magrebíes. *Med Clin (Barc)* 2000;114:245-9.
17. www.thoracic.org/statements. Recomendaciones de la American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Tuberculosis Infection.  
*Acceso libre a las recomendaciones de esta sociedad, adoptadas en todo el mundo.*
18. www.aafp.org/afg/20000501/2667.html. American Society of Family Physicians. Tuberculosis. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/20000501/2667.html>  
*Excelente página que comprende todo lo básico acerca del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis.*
19. www.chestnet.org/publications.  
*Página que también trata en profundidad la interpretación del PPD*