

Infecção latente por tuberculose durante uso de imunobiológicos no tratamento de psoríase moderada a grave

Latent tuberculosis infection during immunobiologic modulating agents use in the treatment of moderate to severe psoriasis

Vitoria Ayumi de Almeida **KOGA**¹ Anelise Rocha **RAYMUNDO**¹, Vitor Loureiro **DIAS**¹ Adriane Reichert **FARIA**¹.

RESUMO

Introdução: A classe dos imunobiológicos, compostos por anti interleucina e anti TNF, são opção terapêutica aos pacientes com psoríase moderada a grave.

Objetivo: Analisar dados de pacientes com psoríase moderada a grave em uso de medicamentos imunobiológicos.

Método: Estudo transversal observacional de pacientes em uso de imunobiológicos acompanhados em ambulatório de psoríase. Todos apresentaram falha ou possuíam contraindicação ao uso de metotrexato, acitretin, fototerapia e/ou ciclosporina.

Resultados: Foram analisados dados de 68 pacientes. O ustekinumabe foi o imunobiológico mais utilizado e a média de tempo de utilização foi de 51,3 meses. Do total, realizaram de um a três tratamentos com imunobiológicos prévios. A causa mais comum de troca foi perda de eficácia.

Conclusão: É necessário atentar-se para as doenças oportunistas que podem acometer pacientes em uso de terapia com anti TNF- α , sendo que a principal delas é a tuberculose. Há necessidade da criação de diretriz e vigilância ativa nos pacientes em uso desse imunobiológicos.

PALAVRAS-CHAVE: Psoríase. Tuberculose. Tuberculose latente. Inibidores do fator de necrose tumoral. Teste tuberculínico.

ABSTRACT

Introduction: The class of immunobiologicals, composed of anti interleukin and anti TNF, are a therapeutic option for patients with moderate to severe psoriasis.

Objective: To analyze data from patients with moderate to severe psoriasis using immunobiological drugs.

Method: Cross-sectional observational study of patients using immunobiologicals followed up at a psoriasis outpatient clinic. All failed or had contraindications to the use of methotrexate, acitretin, phototherapy and/or cyclosporine.

Results: Data from 68 patients were analyzed. Ustekinumab was the most used immunobiological and the average time of use was 51.3 months. Of the total, they performed one to three treatments with previous immunobiologicals. The most common cause of switching was loss of efficacy.

Conclusion: It is necessary to pay attention to the opportunistic diseases that can affect patients using anti-TNF- α therapy, the main one being tuberculosis. There is a need to create guidelines and active surveillance in patients using these immunobiologicals.

KEYWORDS: Psoriasis. Tuberculosis. Latent tuberculosis. Tumor necrosis factor inhibitors. Tuberculin test.

INTRODUÇÃO

Uma opção terapêutica para psoríase são os imunobiológicos. Essa classe possui boa resposta terapêutica. Eles são divididos entre inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e inibidores interleucinas. Contudo, é preciso ter cautela com o risco de reativação de tuberculose latente durante terapia com anti TNF- α . Além disso, deve-se atentar também para infecção primária de tuberculose (TB), visto que é a principal doença oportunista que acomete pacientes em uso de imunobiológicos.²

Sendo o Brasil um país endêmico para TB, a preocupação com reativação de casos latentes ou doença primária ativa é especialmente importante nesse contexto. O país está entre os 20 países com maior número absoluto de casos incidentes de TB, apresentando, aproximadamente, 46 casos a 100.000 habitantes e 81.951 casos novos e taxa de mortalidade de 4,9% em indivíduos não portadores de vírus da imunodeficiência humana (HIV) e 1,8% em pessoas vivendo com HIV³. Essa alta incidência afeta a forma de triagem e a recomendação do tratamento de infecção latente por tuberculose (ILTb).

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi trazer dados de uma amostra da população brasileira, em relação ao uso de terapia com anti TNF- α e possível reativação de tuberculose latente ou doença ativa, visando reforçar a importância da vigilância ativa nesse grupo de pacientes imunocomprometidos.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal observacional. Foram incluídos, entre 2017 e 2020, pacientes em uso de imunobiológicos, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, acompanhados pelo Ambulatório de Psoríase de Dermatologia do Hospital Santa Casa de Curitiba, Curitiba, PR, um centro terciário que realiza atendimento ao Sistema Único de Saúde (SUS). Todos os pacientes apresentaram falha ou possuíam contraindicação ao uso de metotrexato, acitretin, fototerapia e/ou ciclosporina. O critério de inclusão foi indicação para terapia com imunobiológico. As informações foram obtidas de prontuários das consultas médicas organizadas em uma tabela Excel. Foram excluídos os pacientes que interromperam o uso de imunobiológicos por diversas causas. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) com o número 80957617.4.0000.0020

Foi considerado como variável de exposição o uso de medicação das classes dos imunobiológicos, sendo divididos entre as drogas anti-TNF- α (infliximabe, etanercept e adalimumabe) e as anti-interleucinas (ustequinumabe, secuquinumabe e ixequizumabe). O desfecho observado era a frequência de provas tuberculínicas (PT) reatoras. O teste foi considerado reator quando a área de endurecimento apresentava um diâmetro superior ou igual a 5 mm. O fato de a PT ser considerada reatora pode sugerir reativação de

TB latente ou contato com o bacilo, o que deve ser investigado. Os testes eram feitos anualmente.

Foram analisados outros dados como sexo, idade, tempo de seguimento no ambulatório, data da última consulta, tratamentos prévios e comorbidades.

Análise estatística

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios-padrão, mediana, valores mínimos e máximos. Para variáveis categóricas foram apresentados frequências e percentuais. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0 Armonk, NY: IBM Corp.

RESULTADOS

Foram analisados dados de 68 pacientes. O ustequinumabe foi o imunobiológico mais utilizado nesta população (Tabela 1) e a média de tempo de utilização de imunobiológicos foi de 51,3 meses. Do total tinham realizado 1 (n=23), 2 (n=11) e 3 (n=5) tratamentos com imunobiológicos prévios. A causa mais comum de troca foi perda de eficácia.

TABELA 1 - Distribuição do uso de cada imunobiológico

Tratamento atual (imunobiológico)	n	%
Infliximabe (remicade)	5	10,2
Etanercept (Enbrel)	5	10,2
Adalimumabe (Humira)	9	18,4
Ustequinumabe (Stelara)	20	40,8
Secuquinumabe (Cosentyx)	9	18,4
Ixequizumabe	1	2,0
Total	49	100,0

De toda amostra analisada, 13,2% (n=9) apresentavam PT reatora ao início do tratamento e 11,8% (n=8) realizaram tratamento de ILTB e 1 já havia tido TB e realizado tratamento adequado. Durante o curso de imunobiológico, 6 que possuíam PT não reatora, apresentaram PT positiva. Dois tiveram aumento de medida da PT, e um repetiu tratamento de ILTB (PT foi de 13 mm para 19 mm e com intervalo de 4 anos, considerado reexposição pelo infectologista e pneumologista); e outro paciente durante investigação foi diagnosticado TB. Entre os pacientes com PT reatora, o imunobiológico em uso mais frequente foi o adalimumabe (Tabela 2). A média do tempo de uso de imunobiológico até a positividade foi de 29±24,9 meses.

TABELA 2 - Imunobiológico utilizado quando positivou prova tuberculínica

Imunobiológico em uso	n	%
Infliximabe (remicade)	1	14,3
Etanercept (Enbrel)	1	14,3
Adalimumabe (Humira)	3	42,9
Ustequinumabe (Stelara)	2	28,6
Total	7	100,0

DISCUSSÃO

O TNF- α é citocina chave na patogênese da psoríase. Ela faz ligação específica nos receptores p55 e p75, promovendo cascata inflamatória de citocinas que inibe a apoptose, induzindo o queratinócito a hiperproliferar na pele, causando inflamação e dano articular.⁴ Nos pacientes com psoríase, os níveis de TNF- α são elevados nas placas de psoríase, no plasma e no líquido sinovial.⁴ Sua concentração tem relação direta com a gravidade da doença.⁴

Em condições fisiológicas, o TNF- α também exerce função essencial na formação e manutenção do granuloma que combate infecções por micobactérias, como a TB.⁵ Essa doença é causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo das mais antigas e importante causa de morte em todo o mundo.⁵ Estima-se que 2 bilhões de pessoas estão infectadas, 9 milhões desenvolverão a doença e 2 milhões morrerão anualmente em todo o mundo.⁶ No Brasil, em 2018, foram diagnosticados 72.788 casos novos de TB, correspondendo incidência de 34,8 casos a cada 100 mil habitantes, superior ao coeficiente entre 2014 e 2016.⁷ No Paraná, foram 2.248 casos novos em 2018 (19,7/100 mil habitantes) do período de 2009 a 2018.⁷ Na população estudada, 13,2% dos pacientes tiveram diagnóstico de ILTB na investigação prévia ao uso de imunobiológicos. Em humanos, estudos baseados em vigilância pós comercialização sobre efeitos farmacológicos adversos e imunobiológicos, demonstraram risco consistente de reativação de ILTB em pacientes utilizando terapias com anti TNF- α .⁴ No Brasil, a incidência de infecções ativas por micobactérias em indivíduos com artrites inflamatórias crônicas, utilizando inibidores de TNF- α e com pesquisa inicial negativa para ILTB, é de 86,93/100.000 pessoas-ano.⁸ Na nossa população, a positividade foi de 11,8% e os pacientes utilizavam, respectivamente: adalimumabe (n=3), ustekinumab (n=2), infliximabe (n=1) e etanercept (n=1). Estudos prévios indicam a maior ocorrência concomitante ao uso de Adalimumabe e Infliximabe, ambos anticorpos monoclonais.^{4,8,9}

A transmissão ocorre principalmente por disseminação de aerossóis produzidos pelos pacientes com TB pulmonar infecciosa, principalmente aqueles com escarro contendo bacilo ácido-álcool resistente (BAAR) visíveis à microscopia.⁵ Cada episódio de tosse pode conter até 3 mil núcleos infecciosos.⁵ Uma das formas facilitadoras de transmissão é a aglomeração em locais pouco ventilados, visto que isso aumenta a intensidade de contato com um caso.⁵ Enquanto o risco de aquisição da infecção por *M.tuberculosis* é determinada, majoritariamente, por fatores exógenos – demora da procura de um doente à atendimento médico e no diagnóstico e contatos, por exemplo -, o risco de desenvolvimento da doença depende, principalmente, de fatores endógenos. São as defesas imunológicas inatas e não imunológicas do indivíduo, assim como o nível em que a imunidade mediada por células (IMC) está funcionando isoladamente.⁵

Se a doença clínica ocorrer diretamente após a infecção, ela é classificada como TB primária, sendo mais comum em crianças nos primeiros anos de vida e indivíduos imunocomprometidos.⁵ Quando é adquirida tardiamente durante a vida, a probabilidade de que o sistema imune maduro possa contê-la, pelo menos temporariamente, é maior.⁵ Todavia, os bacilos latentes podem persistir durante anos antes de serem reativados, produzindo TB secundária (ou pós-primária).⁵ Pode também ocorrer reinfecção por TB.⁵ O risco de desenvolver a doença é maior em casos de: infecção recente (menor que 1 ano), lesões fibróticas (cicatrização espontânea), infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), silicose, insuficiência renal crônica/hemodiálise, diabetes melito, uso de drogas intravenosas, tratamento imunossupressor, inibidores de TNF- α , gastrectomia, derivação jejunoileal, período pós-transplante (renal, cardíaco), tabagismo, desnutrição e peso acentuadamente baixo.⁵ Um outro fator de risco para infecção latente da TB (ILTB) no Brasil é ser profissional da saúde da atenção primária, em razão da exposição ocupacional ao *M.tuberculosis*.¹⁰ Neste estudo, o único paciente que desenvolveu forma ativa da doença enquadrava-se nessa categoria profissional e fazia uso de medicação anti TNF- α (adalimumabe).

No estágio inicial de interação hospedeiro-bactéria, antes do início de resposta IMC adquirida, o *M. tuberculosis* dissemina-se amplamente através do sistema linfático, para outros locais, nos pulmões e outros órgãos, passando por período de crescimento extenso dentro de macrófagos não ativados imaturos; outros macrófagos imaturos são recrutados para o granuloma inicial.⁵ Nesse período, geralmente assintomático, a interação do *M. tuberculosis*, com fagossomos e macrófagos do hospedeiro estimulam a elevação na secreção de TNF- α e recrutamento celular pró-inflamatório adicional.⁵ Após 2 a 4 semanas da infecção, surgem 2 respostas do hospedeiro: uma da IMC de ativação dos macrófagos e outra de lesão tecidual. É o equilíbrio entre essas 2 reações que determinam as formas de TB que surgirão, sendo o granuloma estrutura crucial para o combate.⁵ Tais respostas imunológicas dependem de TNF- α , que ativa células T antígeno específicas, recruta macrófagos e secreta citocinas inflamatórias.⁴ Em estudos prévios com modelos animais, a inibição do TNF- α levou à inabilidade de controle da infecção primária, desarranjo de granulomas e liberação de micobactérias, com rápida progressão para doença ativa, mostrando a importância dessa citocina para a defesa contra TB.⁴

No Brasil, a prova tuberculínica (PT) ainda é o exame mais importante para detecção de ILTB.¹¹ É indicada para investigação de ILTB no adulto e de ILTB e TB doença em crianças, além no uso de estudos epidemiológicos.¹¹ Ela é baseada em reação de hipersensibilidade tardia (tipo IV) cutânea após a aplicação intradérmica da tuberculina (dose de 0,1ml de PPD, no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, em ângulo de 5-15 graus), sendo a do Brasil

o PPD RT-23 (PPD - (PPD – *Purified Protein Derivative*, RT: *Reset Tuberculin*, 23: número da partida).^{4,11} A reação pode ser denominada de intradermoreação de Mantoux.¹¹ O fundamento do teste é reação do tipo antígeno-anticorpo, seguida de resposta dependente da reatividade celular de linfócitos T sensibilizados, que, após a reexposição às estruturas antigênicas do bacilo, tornam-se ativados, e, assim, expressam-se no local de aplicação da tuberculina.¹¹ A leitura válida é da área de endurecimento (não área eritematosa), em milímetros, realizada 48-72 h após aplicação, podendo ser estendido até 96 h.¹¹ Em pacientes assintomáticos maiores de 10 anos, quando a PT é igual ou maior que 5 mm (ou 10 mm para profissionais da saúde), deve-se prosseguir a investigação com radiografia de tórax.¹¹ Quando o exame de imagem é normal, deve-se tratar ILTB.¹¹ A PT é interferida pela vacinação com bacilo de Calmette-Guérin (BCG) e de micobactérias não tuberculosas, mas não sensibiliza os não infectados, mesmo que repetido várias vezes.¹¹ É possível realizar avaliação qualitativa da PT pois podem ocorrer 2 fenômenos: Koch e listeria.¹¹ O tipo Koch é associado à menor proteção ou à seqüela da TB e caracteriza-se por contorno delimitado, consistência firme e sensibilidade dolorosa da endurecimento.¹¹ Por sua vez, o tipo listeria está associado ao efeito protetor do BCG, com diâmetro menor, contorno impreciso, consistência macia e ausência de sensibilidade dolorosa à endurecimento.¹¹ Quanto à sensibilidade do teste, ela será maior e diagnosticará mais infectados por *Mycobacterium tuberculosis* quanto mais próximo de 5 mm se situar o ponto de corte.¹¹ Isso pode levar ao aumento de números de falsos-positivos, com perda de especificidade. O contrário ocorre quando o corte possui valores mais elevados: ocorre perda da sensibilidade, com elevação dos casos falso-positivos e ganho na especificidade.¹¹ É método diagnóstico com várias limitações, a exemplo: testes falsos negativos em imunossupressão avançada, vacina com vírus vivos, algumas infecções virais e manejo inadequado do PPD; reações cruzadas com outras micobactérias não tuberculosas e vacinação com BCG levando a falso positivo; baixa especificidade; necessidade de, ao menos, 2 visitas por testes; ser operador dependente e falta de consenso no valor de corte (no Brasil é de 5 ou 10 mm, mas outras agências internacionais consideram até 15 mm, por exemplo).^{4,11}

Todavia, embora existam outros métodos para detecção de ILTB, a PT é um dos mais adequados para o Brasil visto que, aparentemente, é o teste de eleição em países com alta prevalência de TB, pois um teste positivo teria maior valor preditivo positivo.⁴ Além disso, a PT possui menor custo (R\$16,52 no SUS), tornando-o mais disponível.¹² Em contrapartida, os outros testes, baseados na liberação de interferon-gama (interferon gamma release assay – IGRA), tem custo de R\$ 67,99 no SUS e de R\$ 250-300 em laboratórios particulares.^{12,13} Os IGRAs são feitos por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) ou ensaio do ponto imune absorvente ligado à enzima (ELISPOT). Eles são mais específicos do que a PT pois

não possuem reação cruzada com cadeias da BCG ou com a maioria nas micobactérias não tuberculosas e são mais sensíveis, especialmente em pacientes imunocomprometidos.⁴ Pela maior especificidade e conveniência logística, os IGRAs parecem ser mais adequados a países com baixa prevalência de TB, alta taxa de vacinação por BCG e boa fonte de recursos econômicos.⁴ Porém, estudos indicam que não deve ser utilizado como forma única de descartar ILTB e o custo é grande limitador atualmente no Brasil.⁴

Confirmando diagnóstico de ILTB, no Brasil, existem 21 indicações para tratamento, sendo que uma delas é PT ≥ 5 mm ou IGRA positivo em uso de inibidor de TNF- α ou corticosteroides (> 15 mg de prednisona por mais de 1 mês). O tratamento pode ser feito com isoniazida (dose de 5 a 10 mg/kg de peso, até dose máxima de 300 mg/dia por 9-12 meses) ou rifampicina (dose de 10 mg/kg de peso, até dose máxima de 600 mg por dia por 4-6 meses).¹⁴ Grande parte dos estudos sugerem que se deve tratar apenas a ILTB por 1-2 meses e que, após isso, seria seguro iniciar os anti TNF- α .^{4,15} Metanálise de 2017, que incluiu um estudo no Rio de Janeiro, sugere que o efeito protetor do tratamento de ILTB dure 1 década.¹⁶ Todavia, é preciso atentar quanto à vigilância do paciente, principalmente durante e 6 meses após o tratamento de ILTB, pois pacientes com psoríase em uso de anti-TNF- α têm mais chances de apresentar manifestações atípicas de TB.⁴ Dados da literatura indicam que o maior risco de ativação de ILTB é nos primeiros 6 meses de uso de imunobiológicos⁸ e outro estudo prévio encontrou intervalos, respectivamente de 3 meses para infliximabe, 4-6 meses para adalimumabe e 11,5 meses para etanercept⁴. Na população estudada, o tempo médio entre início de imunobiológico e diagnóstico de ILTB foi de 25 meses. O paciente que teve diagnóstico de TB estava utilizando adalimumabe há 4 anos.

Por apresentarem risco maior de formas atípicas, graves e disseminadas, tanto pela psoríase como pelo tratamento com anti TNF- α ^{16,17}, esses pacientes devem ser pesquisados rotineiramente para ILTB. O impasse é que no Brasil não há ainda recomendação clara sobre a frequência na qual deve ser realizada pesquisa com PT e/ou IGRA. Alguns defendem que a realização periódica poderia gerar efeito *Booster*. Tal fenômeno ocorre por meio de reativação da resposta imunológica à tuberculina pelas células de memória, através de reforço do estímulo com intervalo de aplicação de 1-3 semanas.¹¹ É definido quando a segunda PT é ≥ 10 mm, com incremento de, no mínimo 6 mm em relação à primeira PT.¹¹ O intervalo estabelecido de 1-3 semanas, seria seguro realizar a PT anualmente, vista a possibilidade de reexposição ao agente.

CONCLUSÃO

É necessário atentar-se para as doenças oportunistas que podem acometer pacientes em uso de terapia com anti TNF- α , sendo que a principal

delas é a TB. Considerando o Brasil um país endêmico para ela, seria de importância a existência de diretriz bem estabelecida, além de vigilância ativa.

Trabalho realizado na

¹ Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Correspondência

Vitoria Ayumi de Almeida Koga

Email: vitoria_ayumi@hotmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Contribuição dos autores

Conceituação: Vitoria Ayumi de Almeida Koga

Metodologia: Anelise Rocha Raymundo

Supervisão: Vitor Loureiro Dias

Redação (revisão e edição): Adriane Reichert Faria

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso brasileiro de psoríase e guias de tratamento. SBD. 2012; [acesso 01 set 2020] P. 89–96
2. Rebellato PRO, Reichert-Faria A, Tarlé RG. Reativação de tuberculose no tratamento com imunobiológicos. JBM. 2012; v100
3. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
4. Kasiraman V, Atwan AA, Durojaiye OC, Kalavala M, Piguet V. Risk of tuberculosis with the use of anti-TNF medications in psoriasis: incidence, screening and management. Dermatol. Online J. 2014; doi_23525
5. LONG DL, et al. Medicina Interna de Harrison. 19 ed. Porto Alegre, RS: AMGH Ed., 2017. 2v: 1102-1122
6. Organização Pan-Americana da Saúde [internet]. Tuberculose, https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=429:tuberculose&Itemid=463 PAHO [acesso em 06 jun 2020]
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico 9. Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. mar 2019;v:50
8. Pinheiro MM, et al. Incidence of active mycobacterial infections in Brazilian patients with chronic inflammatory arthritis and negative evaluation for latent tuberculosis infection at baseline – A longitudinal analysis after using TNF α blockers. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015; 110(7):921-928
9. Doherty SDD, et al. National Psoriasis foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. J Am Acad Dermatol. 2008; V59: doi:10.1016/j.jaad.2008.03.023
10. Maciel ELN, et al. Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among primary health care workers in Brazil. Cad Saúde Pública. 2017; 33(12):e00154916
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica; 2014. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Relatório de recomendação do procedimento Teste de liberação interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. CONITEC. 2020
13. Medscape [internet]. Disponível em <https://portugues.medscape.com/verartigo/6500963#:~:text=%22Enquanto%20o%20PPD%20custa%20menos,Estado%22%2C%20destacou%20o%20m%C3%A9dico.> [acesso 23 set 2020]
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
15. Dominguez J, Latorre I, Santin M. Diagnóstico y abordaje terapéutico de la infección tuberculosa latente. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017 <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.11.014>
16. Beijing. Department of Dermatology. Friendship Hospital, Capital Medical, University Beijing, China. Screening for hepatitis B virus and tuberculosis infection in patients with moderate-to-severe psoriasis recruit for biological therapy in China. British Journal of Dermatology. 2019; 181:375-376
17. Nast A, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 2 – Special patient populations and treatment situations. J Dtsch Dermatol Ges. 2018 jun; 16(6):806-813 doi 10.1111/ddg.13538