

CERTIFICAT DEL DIRECTOR/CERTIFICADO DEL DIRECTOR.

Carles Bravo Masgoret, Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, Metge adjunt del Servei de Pneumologia.

FA CONSTAR,

que el treball titulat **Comparació de la prova de la tuberculina i la prova del Quantiferón en la detecció de l'infecció tuberculosa latent en pacients candidats a immunodepressió** ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat **Maria Asunción Seminario Ruiz**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2010-2011), a la convocatòria de Setembre.

Barcelona, 3 de Setembre de dos mil dotze.

INDICE

Certificado del director.....	1
Resumen.....	3
Introducción.....	4
Material y métodos.....	7
Resultados.....	10
Discusión.....	13
Conclusión.....	16
Bibliografía.....	17
Abreviaturas.....	19

RESUMEN

La aparición de nuevos métodos para la detección de la infección tuberculosa latente (IGRAS) obliga a evaluar la utilidad de los mismos y a establecer una comparación con la que ha sido hasta ahora la única prueba utilizada con este fin, la prueba de la tuberculina.

Por otra parte el número creciente de candidatos a inmunodepresión celular inducida por fármacos (candidatos a ser incluidos en programas de trasplante de órgano sólido y candidatos a recibir terapias anti-TNF) hace especialmente importante la detección de la infección tuberculosa latente en este grupo de pacientes, ya que es conocido que la administración de quimioprofilaxis antituberculosa disminuye enormemente el riesgo de desarrollar tuberculosis en situaciones de inmunodepresión.

El objetivo del presente estudio es comparar la prueba de la tuberculina y los IGRAS (concretamente la prueba del Quantiferón) en dicho grupo de pacientes. Se evalúan 139 pacientes candidatos a inmunodepresión, de los cuales se obtiene un mayor número de resultados positivos para la prueba de la tuberculina. La conclusión inicial, por tanto, es que esta prueba es la más sensible, a pesar del sesgo conocido provocado por la ausencia de una prueba “gold standard” en la detección de infección tuberculosa latente. No se pueden obviar, sin embargo los casos en que resultados negativos de la prueba de la tuberculina que fueron positivos en la prueba del Quantiferón, por lo que se concluye que ambas pruebas son útiles y necesarias en la detección de la infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a inmunodepresión

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad tuberculosa (TBC) fue en el año 2000 la octava causa de muerte a escala mundial. Lejos de controlarse, se estima que entre 2002 y 2020, aproximadamente 1000 millones de personas se infectarán, alrededor de 150 millones enfermarán y 36 millones morirán por esta causa. En el año 2000 se notificaron 3.671.973 casos en todo el mundo (61 casos/100.000 habitantes). En Europa, se declararon en el año 2000 unos 369.935 casos (42 casos/100.000 personas/año). Según los datos de la OMS, España es, después de Portugal, el país de la Unión Europea con la incidencia de TBC más alta, con de más de 20 casos/100.000 personas/año. Sin embargo, existe una subnotificación de los casos, por lo que se asume que la incidencia real es mayor. Se estima que en torno a un 25% de la población general española se encuentra infectada (9)

Es conocido que los pacientes inmunodeprimidos (PINMD) tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis (TBC). Incluido en el grupo de PINMD existe un subgrupo especial: aquel que engloba a los pacientes candidatos a recibir terapias farmacológicas inmunosupresoras, ya sea porque son incluidos en un programa de trasplante de órgano sólido (TOS) o bien porque se encuentran afectados de enfermedades tributarias de ser tratadas con las llamadas terapias biológicas (anti-TNF) (7)

Dentro del grupo de candidatos a recibir terapias farmacológicas inmunosupresoras es muy importante identificar a las personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*, pues éstas serán las que presentaran un mayor riesgo de desarrollar TBC ya que se sabe que un porcentaje alto de las TBC desarrolladas en PINMD se debe a reactivación de infección tuberculosa latente (ITL) antigua (3) Asimismo, la identificación de este subgrupo de pacientes es un mecanismo efectivo de control de la TBC en países de baja prevalencia. Está demostrado que el tratamiento con quimioprofilaxis en pacientes infectados por *Mycobacterium tuberculosis* disminuye el riesgo de desarrollar TBC en situaciones de inmunodepresión (4)

En España, una revisión realizada por el Grupo de Estudio de Infecciones en el Trasplante (GESITRA), la incidencia global de la TBC fue del 0,8%

entre 6326 pacientes receptores de órganos sólidos (3, 8); lo que representa una incidencia aproximadamente veinte veces mayor que la del resto de la población española.

Por otra parte, a raíz de la generalización del uso de los fármacos anti-TNF se han realizado diversos estudios y metanálisis para evaluar el aumento de riesgo de reactivación de ITL. En 2003, Gomez-Reino et al publicaron el análisis de BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biológicos de la Sociedad Española de Reumatología) de los pacientes en tratamiento con infliximab y etanercept. Se registraron 17 casos de TBC en pacientes tratados con anti-TNF, lo que representa una incidencia de TBC superior a la de la población española (7)

Hasta hace algunos años el único método disponible para detectar la infección tuberculosa era la prueba de la tuberculina (PT). Prueba ésta ampliamente extendida pero con limitaciones importantes, tales como la escasa especificidad en pacientes con potencial contacto previo con micobacterias ambientales (el extracto antigénico inoculado no es exclusivo del *Mycobacterium tuberculosis*), las variaciones de la prueba en caso de vacunación previa con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y falta de sensibilidad en los pacientes considerados anérgicos (aquellos cuyos linfocitos CD4 han perdido su capacidad para reaccionar específicamente a un antígeno al cual estaban previamente sensibilizados)(13)

Durante los últimos años se ha generalizado el uso de nuevas técnicas diagnósticas de infección tuberculosa, basadas en la cuantificación de la respuesta inmunitaria celular específica contra *Mycobacterium tuberculosis* (BK). Estas técnicas, denominadas en su conjunto Interferon Gamma Release Assays (IGRAS) se basan en el principio de que las células T sensibilizadas de los individuos infectados producen interferón-gamma (IFN- γ) al reencontrarse con los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. La liberación de IFN- γ se puede cuantificar mediante ELISA (Quantiferon-TB Gold in Tube) o ELISPOT (T-SPOT.TB) tras la estimulación in vitro de los linfocitos con los antígenos micobacterianos. Una elevada cantidad de IFN- γ indica infección tuberculosa (11)

En pacientes inmunocompetentes los IGRAS parecen ser más específicos que la PT y al menos igual de sensibles (11,14 ,15).En PINMD existen, sin embargo, dudas sobre su sensibilidad (2,16)

Los pacientes candidatos a TOS o candidatos a recibir tratamiento con anti-TNF suelen ser ya, bien por la enfermedad que sufren, o bien por otros fármacos recibidos, pacientes inmunodeprimidos antes de recibir estas terapias.(6)

El objetivo del presente trabajo de investigación es comparar los resultados de la PT y de Quantiferon-TB Gold In-Tube en este grupo de pacientes, con la intención de evaluar la capacidad de la prueba del Quantiferón para sustituir o complementar a la PT.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Entre Marzo de 2010 y Abril de 2011 en el Hospital de la Vall d'Hebrón se realizó un estudio prospectivo que incluyó a un total de 154 pacientes. Durante ese período se incluyeron tres tipos de pacientes: 1) Pacientes valorados como posibles candidatos a recibir un trasplante pulmonar (TP), 2) Paciente candidatos a su inclusión en el programa de trasplante renal (TR) y 3) pacientes que iban a recibir terapias anti-TNF por encontrarse afectos de enfermedades autoinmunes tributarias de dicho tratamiento (enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, psoriasis etc....)

De los pacientes incluidos en el estudio se recogieron datos demográficos, antecedentes de enfermedad tuberculosa o de vacunación con bacilo de Calmette-Guérin. Fueron excluidos aquellos menores de 18 años o afectos de tuberculosis activa.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a las siguientes pruebas:

Prueba de la tuberculina (PT)

La prueba de la tuberculina se realizó según la técnica de Mantoux, mediante la inyección intradérmica en la cara ventral del antebrazo de extracto antigénico de *Mycobacterium tuberculosis* (Tuberculin purified proteína derivative (PPD) Evans Laboratories) 2UT tuberculina/0,1ml. En todos los casos, la PT fue realizada y leída por personal cualificado y experimentado en la técnica. La prueba fue considerada positiva cuando el diámetro transversal de la pápula indurada fue de 5 mm o mayor a las 48-72 hrs de la inoculación. En el caso de los pacientes vacunados con BCG el resultado del PPD se consideró positivo con una pápula mayor de 10 mm de diámetro, de acuerdo con las guías y consensos nacionales e internacionales sobre diagnóstico de infección tuberculosa. En caso de resultado negativo, se realizaba una segunda PT tras una semana a 15 días después de la realización de la primera para la detección del llamado “efecto booster”.

Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada (PCHR)

La anergia se define como el estado del organismo donde los linfocitos CD4 han perdido su capacidad para reaccionar específicamente a un antígeno al cual estaban previamente sensibilizados (denominado antígeno de recuerdo).

Para la detección de aquellos pacientes considerados anérgicos se realizaron las siguientes pruebas:

- Candidina: inoculación de extracto de *Cándida Albicans* (Candidine-Leti laboratorios 1:100) en cara ventral del antebrazo.
- Tricofitina: inoculación de extracto de *Trycophiton* (Trycophiton-Leti laboratorios 1:100) en cara ventral del antebrazo.

Según estudios realizados en nuestro centro cerca del 100% de los adultos están sensibilizados a *Cándida Albicans* o *Trycophiton*.

La lectura de ambas pruebas se realizó simultáneamente a la lectura de la PT. En estas dos pruebas la aparición de cualquier mínima induración se considera positiva. Por tanto, se considera anérgico a aquel paciente que presenta resultado negativo en la PT y en las dos PCHR.

Interferon- γ release assays (IGRAS)

La prueba del Quantiferon-TB Gold in Tube se realizó de acuerdo con las normas de la empresa suministradora (Cellestis). La técnica consiste en extraer tres tubos de sangre al paciente, cada uno de ellos con 1 mL. Uno de los tubos sin antígeno (el tubo control), un tubo con antígenos específicos para tuberculosis (ESAT-6, CFP-10 y TB7-7) y un tubo con fitohemaglutinina (control positivo) Las muestras fueron analizadas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Vall d'Hebrón. Los resultados de la prueba del Quantiferon-TB Gold in Tube fueron considerados positivos (niveles sanguíneos de Interferon- γ mayores de 0.35 UI/ml) negativos (niveles sanguíneos de Interferón- γ menores de 0.35 UI/ml con resultado positivo en el tubo de control positivo) e indeterminado (niveles sanguíneos de Interferon- γ menores de 0.35 UI/ml con resultado negativo en el control positivo) La extracción sanguínea para la realización de la prueba del Quantiferón-TB Gold in Tube se realizó de forma simultánea a la realización de la prueba de la tuberculina.

Análisis estadístico

Se realizó una tabla de contingencia para evaluar resultados los resultados de PPD frente a IGRA mediante el test de chi (cuadrado) La concordancia entre los resultados de la prueba de la tuberculina y los resultados de la prueba del Quantiferón-TB Gold in tuve fueron evaluados usando el índice κ donde $\kappa > 0,7$ significa una concordancia excelente, 0,4-0,7 representa una concordancia correcta y $\kappa < 0,4$ representa una pobre concordancia.

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa estadístico STATA

RESULTADOS

Características de la población estudiada

Se incluyeron inicialmente en el estudio 154 pacientes estudiados durante los meses de Marzo de 2010 a Abril de 2011. Los pacientes, todos ellos potenciales receptores de terapia inmunosupresora fueron agrupados en función de su procedencia: 71 (45%) eran candidatos a ser incluidos en el programa de trasplante pulmonar, 30 (19,4%) candidatos a trasplante renal y 54 (35%) candidatos a recibir terapias anti-TNF.

De los 154 pacientes iniciales, 15 (9,7%) o bien no fueron sometidos a la prueba del Quantiferón-TB Gold in Tube o bien ésta no se realizó de forma simultánea a la prueba de la tuberculina y los pacientes fueron eliminados del estudio.

El grupo de los 139 restantes estaba formada por 79 hombres (57%) y 60 mujeres con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años. De ellos 5 había presentado tuberculosis antigua tratada correctamente y curada.

Resultados de la prueba del Quantiferón y el PPD

De los 139 pacientes finalmente incluidos en el análisis del estudio 52 (37%) presentaron PT positiva. De ellos 22 (42%) presentaron prueba del Quantiferón (QF) positiva, siendo 28 (53%) negativos y 2 (5%) indeterminados.

Presentaron PT negativa 87 pacientes (63% del total) en los cuales se pudo evaluar la anergia (mediante la realización de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada) únicamente a 71 (82% del total de los PT negativas) De ellos resultaron ser anérgicos 28 (39%) de los cuales 26 (93%) presentaron QF negativa y 2 (7%) prueba del Quantiferón positiva, sin obtenerse ningún resultado indeterminado en este caso.

Los pacientes PT negativos no anérgicos fueron 43, la realización de QF mostró 40 pacientes con resultado negativo (93%) y 2 con resultado positivo (5%) con un único resultado indeterminado.

Finalmente hubo 16 pacientes PT negativos (18% del total de PT negativos) a los que no se pudo evaluar la anergia, todos ellos presentaron QF negativa (VER DIAGRAMA 1)

Con respecto a los cinco pacientes incluidos en el estudio que habían presentado tuberculosis antigua tratada y curada , dos de ellos presentaron PT y QF positivos, mientras que sólo uno (afecto de silicosis) presento ambos resultados negativos. Los dos restantes presentaron PT negativa y QF positiva.

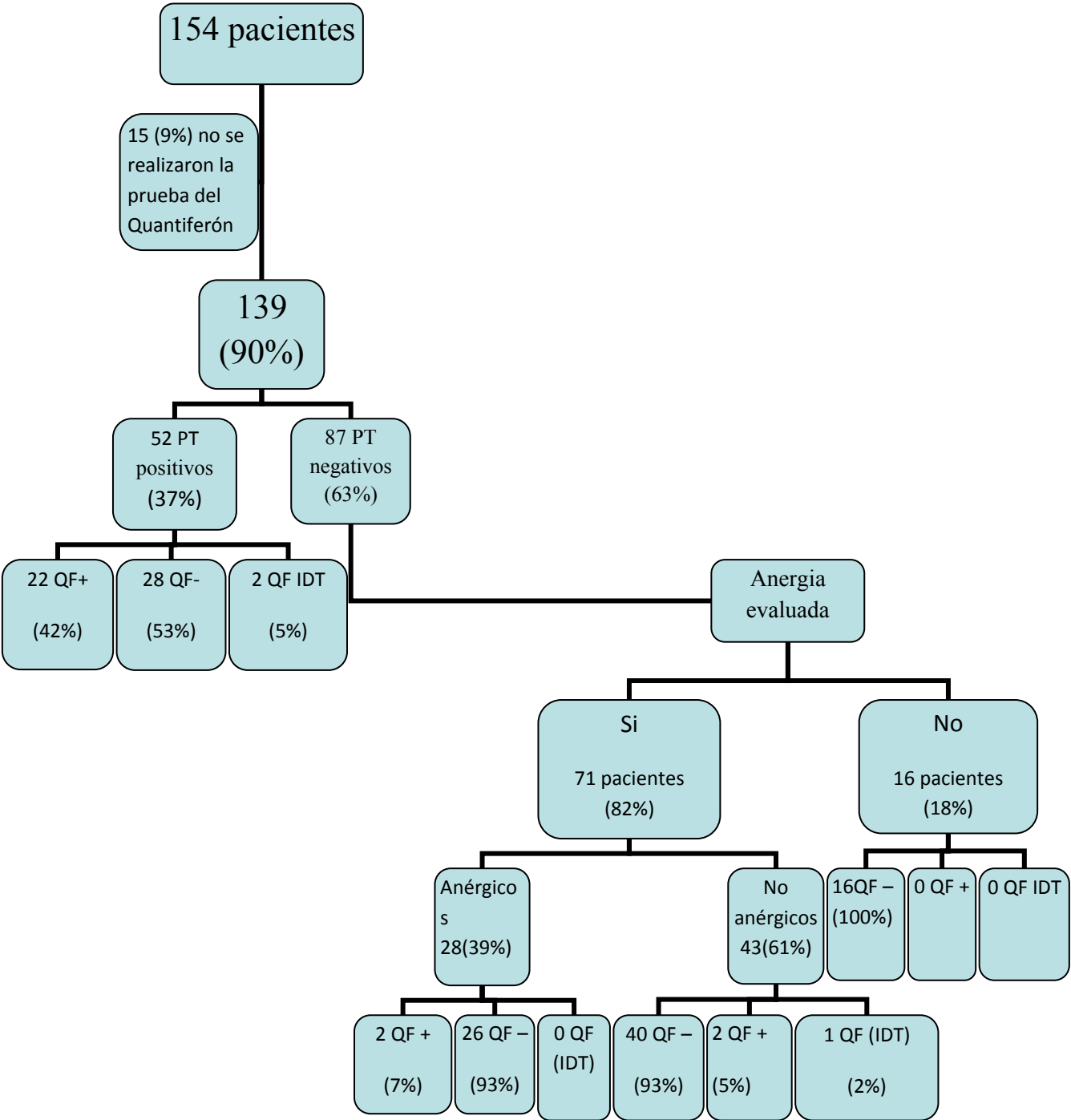


DIAGRAMA 1

Los resultados comparados se muestran en la tabla 2.

	QF NEGATIVO	QF POSITIVO	QF INDETERM.	TOTAL
PT POSITIVO	28(54%)	22(42%)	2(2%)	52
PT NEGATIVO ANÉRGICO	26(93%)	2(7%)	0(0%)	28
PT NEGATIVO NO ANÉRGICO	40(93%)	2(5%)	1(2%)	43
PT NEGATIVO ANERGIA NO EVALUADA	16(100%)	0	0	16
TOTAL	110	26	3	139

TABLA 2

Se realizó entonces la comparación entre los resultados de la prueba del Quantiferón y los pacientes no anérgicos con PPD negativo (Tabla 3)

	QF NEGATIVO	QF POSITIVO	TOTAL
PT NEGATIVO NO ANÉRGICOS	40 (95%)	2(5%)	42
PT POSITIVO	28(56%)	22(44%)	50
TOTAL	68 (74%)	24(26%)	92(100%)

TABLA 3

La concordancia entre la prueba del Quantiferón y la PT fue del 67,39%, $\kappa=0,37$ con $P<0,05$, una vez descartados los pacientes anérgicos (o aquellos en los que no se evaluó anergia) y los pacientes con resultado indeterminado en la prueba del Quantiferón.

DISCUSIÓN

La importancia clínica del presente estudio radica en el riesgo aumentado de desarrollar TBC a partir de ITL en los tres grupos analizados.

Desde la aparición de los IGRAS son muchos los estudios que han comparado PT e IGRAS en población general, niños y pacientes de países con alta y baja incidencia de tuberculosis. Los resultados han sido dispares, con un entusiasmo inicial a favor de los IGRAS, en un principio considerada la prueba diagnóstica llamada a sustituir a la ya más que centenaria prueba de la tuberculina (6) Posteriormente se objetivó que los IGRAS, a pesar de ser teóricamente más específicos, presentaban varias limitaciones: tales como los resultados indeterminados y una menor sensibilidad en pacientes inmunodeprimidos (2)

Son pocos los estudios realizados en pacientes candidatos a inmunodepresión, aquellos en los que es especialmente importante conocer si se encuentran afectos de ITL. Existen publicados algunos estudios en candidatos a trasplante hepático (1,5, 6), otros muy recientes en candidatos a trasplante renal (19) otros en pacientes afectos de artritis reumatoide candidatos a recibir terapia anti-TNF (7,17), y varios en pacientes hemodializados (2) No hemos encontrado estudios en candidatos a trasplante pulmonar.

En los pacientes estudiados un 37% presentaron un resultado positivo para PT, valor este similar al de la población general española. De ellos sólo 22 (un 42%) presentaron prueba del Quantiferón positiva, lo que sugiere menor sensibilidad frente a la infección tuberculosa, o bien la presencia de un número no despreciable de falsos positivos en la PT. He aquí el gran problema de todos los estudios en los que se pretenden comparar ambas pruebas diagnósticas: la ausencia de un test diagnóstico que constituya un “gold standard”. Así las cosas, un mayor número de resultados positivos en la PT con respecto a la prueba del Quantiferón (QF) puede deberse a diversos motivos, entre ellos la menor especificidad del PT. Dadas sus características, la PT resulta menos específica para el diagnóstico de ITL, pues el extracto antigénico inoculado no es exclusivo de *Mycobacterium tuberculosis*, sino que es compartido por otras micobacterias no tuberculosas (las llamadas micobacterias ambientales, tales como *M.bovis*,

M.avium etc). Tampoco hay que olvidar los errores de realización de la técnica o de lectura de la prueba.

Por otra parte, de los pacientes estudiados, un 63% (87) resultaron PT negativo. A la vista de los resultados llama la atención el elevado número de pacientes que, anérgicos o no, presentaron QF negativo. Al revisar la experiencia publicada los resultados obtenidos son similares a los obtenidos en grupos de pacientes inmunocumprometidos, incluyendo en ellos a los candidatos a trasplante de órgano sólido (2 y 10)

La gran cantidad de resultados QF negativos puede explicarse al analizar con detalle a los pacientes. Nuestro estudio incluye tres grupos de pacientes con características bien definidas:

- Candidatos a ser incluidos en programa de trasplante pulmonar, todos ellos afectados de neumoopatías terminales y habitualmente sometidos a corticoterapia crónica (EPOC, neumoopatías intersticiales) sino a tratamiento con azatioprina (NIU).
- Candidatos a ser incluidos en programa de trasplante renal, afectados de insuficiencia renal crónica, factor de inmunodepresión, añadiéndose a éste el tratamiento con hemodiálisis.
- Candidatos a recibir terapias anti-TNF, éste el grupo más heterogéneo con pacientes afectados de artritis reumatoide o psoriasis grave tratados en su gran mayoría con corticoides o metotrexate, y afectados de enfermedad inflamatoria intestinal sometidos a corticoterapia crónica

Los tres grupos de pacientes, por tanto, presentan factores depresores de la inmunidad celular, lo que explicaría que los resultados obtenidos mostraran menor concordancia que la esperada entre ambas pruebas, situación esta mucho más frecuente en pacientes inmunodeprimidos.

Conocedores de este problema, se realizaron PCHR para evaluar potencial anergia a un 82% de los pacientes con PT negativa. No se objetivó sin embargo diferencia entre los resultados de QF de uno u otro grupo. Aunque hubo dos pacientes (7%) en el grupo de los anérgicos y otros dos en el grupo de los no anérgicos (5%) que presentaron QF positiva, por tanto en estos pacientes el resultado positivo QF fue el único indicativo de ITL. Es importante tener en cuenta este resultado, pues como ya hemos dicho un

paciente con ITL que será sometido a inmunodepresión presenta un riesgo aumentado de sufrir TBC, diversos estudios han demostrado que el seguimiento de un régimen de quimioprofilaxis disminuye este riesgo.

Los resultados indeterminados en QF constituyeron únicamente un 2% de todos los test realizados, un valor mucho menor éste al reflejado en la literatura (16)

Los resultados de nuestro estudio se resumen en una baja correlación entre ambas pruebas, una menor sensibilidad de la prueba del Quantiferón y un escaso número de resultados indeterminados.

CONCLUSIÓN

Ante estos resultados, consideramos que en la evaluación de pacientes candidatos a recibir un tratamiento inmunosupresor con alto riesgo de desarrollar TBC, es de vital importancia disponer de una test diagnóstico con alta sensibilidad para la detección de la ITL. Nuestros datos sugieren que la PT se mantiene como una test más sensible que la prueba del QF para el diagnóstico de ITL. Sin embargo, dada la ausencia de un “ gold standard” para el diagnóstico de ITL, la existencia de resultados positivos para la QF en pacientes en los que la PT había descartado ITL sugiere la conveniencia de realizar ambos test diagnósticos en este grupo de pacientes .

BIBLIOGRAFIA

1. O Manuel, A Humar, J Preiksaitis, K Doucette, S Shokoples,AY Peleg, I Cobos, D Kumar. Comparison of Quantiferon TB Gold with Tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. American Journal of Trasplantation. 2007; 7:2797-2803
2. Richeldi L, Losi L, D'Amico R, Luppi M. Performance of Test for Latent Tuberculosis in Different Groups of Immunocompromised patients. Chest 2009 ;136;198-204
3. Bravo Masgoret C. Tuberculosis en receptores de un trasplante pulmonary. Diagnóstico, profilaxis y tratamiento. Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.2004
4. Santín M. Diagnóstico y prevención de tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias. ¿alguna novedad? Reumatología Clínica 2008; 4;6.
5. Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada JP. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplantation recipients in an endemic area. Transplantation 2002 Nov 27; 74(10):1381-6.
6. Casas S, Muñoz L, Moure R, Castellote J. Comparison of the 2-Step Tuberculin Skin Test and the Quantiferon-TB Gold In-Tube Test for the Screening of Tuberculosis Infection Before Liver Transplantation. Liver Transplantation 2011; 17;1205-1211
7. Alonso,A.Infecciones en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos anti-TNF Reumatología Clínica.Volumen 4,.Número extra 3. Octubre 2008
8. Aguado JM, HerreroJA,Gavalda J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver and heart trasplant recipients in Spain. Spanish transplantation Infection Study Group. Trasplantation 1997; 63:1287-86.
9. Balagué M, Orcau A,Sánchez P, Tortajada C, Caylà Joan A. Programa de Prevención y Control de la TBC y Unidad de Investigación en TBC en Barcelona. Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona
- 10.Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Fukuda M, Miyashita N, Oka M. Clinical evaluation of Quantiferon TB-2g test for inmunocumpromised patients. Eur Respir J 2007; Epub ahead of print.

- 11.Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. Routine hospital use of a new comercial whole blood interferon assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172: 631-635
- 12.Martinez Marcos FJ, Marín Fernández Y, Rodríguez Gómez F. Utilidad de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada en la valoración de los pacientes con infección por el VIH. Capítulo 8. <http://saei.org/hemero/libros/c08.pdf>
- 13.Slovis BS,Plitman JD,Haas DW. The case against anergy testing as a routine adjunct to tuberculin skin testing. *JAMA* 2000 Apr 19;283 (15):2003-7
- 14.Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL et al. Comparison of a wholeblood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection. *JAMA* 2001; 286: 1740-1747
- 15.Soborg B, Andersen AB, Larsen HK et al. Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detected by M.tuberculosis specific IFN-gamma whole-blood test.*Scand J Infect Dis* 2007;554-559
- 16.Madhukar Pai, Lee W Riley, Coldford J. Interferon-assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review.
- 17.Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of the Quantiferon TB Gold test as a part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: The Newcastle experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46:1035-1036
- 18.Roland Diel MD, MPH; Robert Loddenkemper, MD, FCCP;Karen Meywald-Walter, MD; Rene Gottschalk, MD Comparative Performance of Tuberculin Skin Test, Quantiferon-TB-Gold In Tube Assay, an T-SPOT.TB Test in contact investigation for tuberculosis
- 19.Kim SY, Jung GS, Kim SK, Chang J, Kim YS, Kang YA, Joo DJ.Comparison of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Infection* 2012 Jul 17.

ABREVIATURAS

- **BCG:** bacilo de Calmette-Guérin
- **IGRAS:** Interferon Gamma Release Assays.
- **ITL :** infección tuberculosa latente.
- **PINMD:** pacientes inmunodeprimidos.
- **PPD:** prueba de la tuberculina.
- **PT:** prueba de la tuberculina.
- **QF:** prueba del Quantiferón Gold in Tube.
- **QF IDT:** prueba del Quantiferón Gold in Tube con resultado indeterminado.
- **TBC :** enfermedad tuberculosa.
- **TOS:** trasplante de órgano sólido.
- **TP:** trasplante pulmonar.
- **TR:** trasplante renal.