

Original

Ignacio Pérez Catalán¹
Celia Roig Martí¹
María Gil Fortuño²
Patricia Torrent Ramos³
Paloma Albiol Viñals⁴
Mario Carballido Fernández³
Rosa María Larrea³
Carmen Ortín Martín³
Jorge Usó Blasco⁵
José Manuel Ramos Rincón⁶

Concordancia entre la prueba de la tuberculina y el Interferon Gamma Release Assay-IGRA en pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad

¹Medicina Interna, Hospital General Universitario de Castellón.

²Microbiología, Hospital General Universitario de Castellón.

³Medicina Preventiva, Hospital General Universitario de Castellón.

⁴Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

⁵Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Castellón.

⁶Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante.

Article history

Received: 26 February 2019; Revision Requested: 13 April 2019; Revision Received: 28 May 2019; Accepted: 4 June 2019

RESUMEN

Introducción. Las terapias inmunosupresoras en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad (EIMI) predisponen a la tuberculosis, por lo que el cribado de infección tuberculosa latente (ITL) y su tratamiento reduce la probabilidad de progresión a tuberculosis activa. El objetivo del estudio fue analizar la concordancia entre la prueba de la tuberculina (PT) e "Interferon Gamma Release Assay-IGRA" en relación con el tipo de EIMI y tratamiento inmunosupresor (IS).

Material y métodos. Estudio transversal en pacientes con EIMI candidatos o en tratamiento IS remitidos para cribado de ITL, de Abril del 2017 hasta Mayo del 2018. Variables resultado fueron PT e IGRA. Variables explicativas: EIMI, IS, edad, sexo, vacunación BCG previa y factores de riesgo de tuberculosis.

Resultados. Se estudiaron 146 pacientes (33 [22,6%] vacunados con BCG, 1 [0,7%] con diagnóstico previo de tuberculosis y 22 [15,1%] originarios de país endémico). Índice de Kappa (k) fue de 0,338 entre PT e IGRA para la totalidad de la muestra. Menor concordancia en pacientes con enfermedad de Crohn (k=0,125), en los tratados con corticoides (k=0,222), vacunados con BCG (k=0,122) y en pacientes procedentes de países endémicos de tuberculosis (k=0,128).

Conclusiones. La concordancia entre la PT y el IGRA se ve afectada en pacientes con EIMI y en mayor medida en la enfermedad inflamatoria intestinal, con la corticoterapia, con la vacunación con BCG o en los procedentes de países endémicos.

Palabras clave: tuberculosis, interferon gamma Release Assays, Tuberculin test, Latent Tuberculosis Infection, Autoimmune Diseases, Immunosuppressive Agents.

Correspondencia:
Ignacio Pérez Catalán
Medicina Interna, Hospital General Universitario de Castellón.
Avda. Benicassim s/n, Castellón, España.
E-mail: nachocs13@gmail.com

Concordance between the test of the tuberculin and Interferon Gamma Release Assay-IGRA in patients with immune-mediated inflammatory diseases

ABSTRACT

Introduction. The immunosuppressive therapies in the treatment of the immune-mediated inflammatory diseases (EIMI) predispose individuals to the tuberculosis, so the screening of latent tuberculosis infection (ITL) and the treatment reduces the likelihood of a progression to an active tuberculosis. The aim of the study was to analyze the concordance between the test of the tuberculin (PT) and "Interferon Gamma Release Assay-IGRA" in relation to the type of EIMI and the immunosuppressive treatment (IS).

Material and methods. Transversal study of patients with EIMI candidates or in treatment IS forwarded to the ITL screening, from April 2017 until May 2018. The outcome variables were PT and IGRA. The explicative variables were: EIMI, IS, age, gender, prior BCG vaccination and tuberculosis risk factors.

Results. A total of 146 patients were analyzed (33[22.6%] vaccinated with BCG, 1 [0.7%] with a pre-diagnosis of tuberculosis, and 22 [15.1%] from an endemic country). Kappa index (k) was 0,338 between PT and IGRA for the whole sample. A lower concordance was found in patients with the Crohn's disease (k=0.125), in the ones treated with corticosteroids (k=0.222), vaccinated with BCG (k=0.122) and in patients from tuberculosis endemic countries (k=0.128).

Conclusion. The concordance between PT and IGRA is affected in patients with EIMI, and to a greater extent to patients with the inflammatory bowel disease, with the corticotherapy, with the BCG vaccination, or in the ones from endemic countries.

Keywords: tuberculosis, interferon gamma Release Assays, Tuberculin test, Latent Tuberculosis Infection, Autoimmune Diseases, Immunosuppressive Agents.

INTRODUCCIÓN

El auge de las terapias biológicas en los últimos años ha supuesto una revolución en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad (EIMI). La farmacovigilancia ha evidenciado un aumento de los casos de tuberculosis (TB) asociada en este grupo de pacientes, especialmente aquellos que se encuentran en tratamiento con fármacos anti-factor de necrosis tumoral (TNF) [1, 2]. Por este motivo resulta de vital importancia el diagnóstico precoz de infección tuberculosa latente (ITL) y su tratamiento preventivo con el fin de reducir la posibilidad de progresión a TB activa.

En la actualidad, tal como se proponía en diferentes trabajos [3, 4], y tal cómo se recoge en el "Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la Tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico" [5], la práctica habitual en cuanto a cribado de ITL en estos pacientes consiste en la realización de las dos pruebas: la prueba de la tuberculina (PT) y las técnicas diagnósticas basadas en la liberación de interferón gamma ("*Interferon Gamma Release Assay*" [IGRA]), en serie o en paralelo. Cabe recordar que ambas pruebas son mediciones cuantitativas y que su clasificación en resultados positivos o negativos se define a priori para distintos puntos de corte. Se considera una PT positiva si ≥ 5 mm en pacientes inmunodeprimidos y una prueba IGRA se considera positiva si $\geq 0,35$ UI/ml (QuantIFERON®-TB Gold Plus), aunque se han considerado otros puntos de corte como 0,10 o 0,70 UI/ml, para los cuales variaría la sensibilidad de la prueba [6, 7].

Existe un número muy limitado de estudios que analicen el rendimiento conjunto de ambas pruebas en pacientes con EIMI candidatos a tratamiento IS y que analicen el efecto que pueden tener, tanto la EIMI como el tratamiento IS en el momento del cribado de ITL [6-19]. Existen resultados contradictorios aunque parece que la utilidad diagnóstica de ambas se ve disminuida en este grupo de pacientes comparado con la población sin EIMI [8, 9]. La concordancia de las pruebas es variable y puede verse afectada por la EIMI y el tratamiento IS, así como en determinadas poblaciones (edades extremas, personas vacunadas previamente con BCG) [20].

Por ello, nos proponemos como objetivo principal evaluar la concordancia del IGRA y PT en función de la EIMI y del tratamiento IS recibido. Como objetivos secundarios estudiaremos como varía la concordancia según diferentes puntos de corte de IGRA, según exista o no antecedente de vacunación con BCG, según el paciente sea o no originario de país endémico de TB y en función de la edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal sobre los pacientes con EIMI remitidos a la consulta del Servicio de Medicina Preventiva, de Abril del 2017 a Mayo de 2018 para cribado de ITL, candidatos o en tratamiento con IS. Se excluyen aquellos pacientes que estén en tratamiento con fármacos inmunosupresores en el momento de la valoración y que sean mal cumplimentadores.

Las variables resultados fueron: PT en milímetros y la prueba IGRA en UI/ml. Como variables modificadoras de la concordancia: EIMI, tratamiento IS, edad, sexo, vacunación con BCG previa, originario de área endémica de TB, diagnóstico/tratamiento previo de TB, infección por VIH y diabetes mellitus.

En cada paciente se realizaron extracciones sanguíneas para realizar el test de IGRA QuantiFERON®-TB Gold Plus (QIAGEN, 40724 Hilden, Alemania) y se realizó simultáneamente la PT. Para ello, se inyectó en los pacientes 0,1 ml de tuberculina (2 unidades de tuberculina PPD) (Tuberculina PPD; Evans 2 UT, KREIDYPHARMA, S.L. Madrid, Spain), de acuerdo con las guías de la American Thoracic Society [21]. En cuanto al test de IGRA, se extrajo de cada paciente sangre en 4 tubos y se incubaron entre 16 y 24 horas a 37°C. Posteriormente se centrifugaron y se separó el plasma para determinar si se había producido IFN γ (mediante enzimoimmunoensayo) como reacción a los antígenos peptídicos.

Hay que recordar que ambas pruebas inmunológicas son mediciones cuantitativas y que su clasificación en resultados positivos o negativos se define a priori para distintos puntos de corte. En inmunodeprimidos la PT se define como positiva si el halo de la induración tras la intradermorreacción es ≥ 5 mm y para el IGRA se considera un resultado positivo si en el tubo TB1 o TB2 se produce una cantidad de IFN $\gamma \geq 0,35$ UI/l, aunque se han considerado otros puntos de corte como 0,10 o 0,70, para los cuales variaría la sensibilidad de la prueba [6, 7].

Se realiza análisis descriptivo de frecuencias con estimación de prevalencias de las distintas variables y se realiza test de Chi-cuadrado para comparar las variables con la positividad de ambas pruebas diagnósticas. Se estima la concordancia entre PT e IGRA como variables categóricas mediante el test Kappa de Cohen. Para ello, estratificamos según: EIMI, tratamiento IS o no y cuál, antecedente de vacunación con BCG previa, según sea originario o no de país endémico de TB y por grupos de edad. También se evalúa la concordancia de ambas pruebas según otros puntos de corte del IGRA (0,10 y 0,70 UI/ml). A tener en cuenta que la concordancia entre pruebas la estimaremos mediante el índice de Kappa (k), considerándose "pobre" si éste es $\leq 0,20$; "baja" si $0,20 < k \leq 0,40$, "moderada" si $0,40 < k \leq 0,60$, "sustancial" si $0,60 < k \leq 0,80$ y "óptima" si $k > 0,80$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestro centro. Se mantuvo la confidencialidad de los datos obtenidos, se siguieron los principios de la declaración de Helsinki (2013), las reglas de buenas prácticas clínicas y las leyes españolas aplicables a este tipo de estudios.

RESULTADOS

Estudio descriptivo. Se incluyeron en el estudio 146 pacientes, con una edad media de 45 años y 39 eran menores de 35 años (25%). De ellos, 64 (43,9%) eran varones, 33 (22,7%) contaban con el antecedente de vacunación por BCG, 22 (15%) eran originarios de países endémicos de TB, 9 (6,2%)

eran diabéticos y 74 (50,8%) estaban en tratamiento IS. La EIMI más frecuente fue la psoriasis (51), seguida de la artritis reumatoide (23) y la enfermedad de Crohn (21). En cuanto al tratamiento IS empleado, el más empleado fue la monoterapia corticoidea (30) seguido del metotrexato (21) y la asociación corticoides y metotrexato (5).

De los 146 pacientes, 43 presentaron una PT positiva (29,5%), frente a 17 casos de IGRA-positivo ($\geq 0,35$ UI/ml) (11,6%). En cambio, si establecemos el punto de corte para considerar una prueba IGRA-positivo en $\geq 0,10$ UI/ml 32 fueron positivos (21,9%) y una prueba IGRA-positiva $\geq 0,70$ UI/ml, 11 fueron positivos (7,5%) (tabla 1).

Tanto el sexo masculino, el ser diabético, tener 35 o más años de edad, contar con el antecedente de vacunación previa con BCG y el ser originario de país endémico se asocian estadísticamente en la muestra con la positividad de la PT. En cuanto a la positividad del IGRA, solo se observó asociación estadísticamente significativa el ser originario de país endémico para punto de corte de 0,35 UI/ml y el sexo masculino para punto de corte de 0,10 UI/ml (tabla 2).

Análisis de la concordancia. En la totalidad de la muestra se obtuvo una concordancia baja entre la PT e IGRA, con un índice de Kappa (k) de 0,338. Según EIMI, se obtuvo

concordancia moderada en pacientes con psoriasis (k=0,473), baja en pacientes con artritis reumatoide (k=0,378) y colitis ulcerosa (k=0,308), y pobre en los que sufrían espondilitis anquilopoyética (k=0,186) y enfermedad de Crohn (k=0,125).

En función del tratamiento IS, la concordancia fue moderada en los pacientes que recibían tratamiento con metotrexato (k=0,588) y ésta era baja en aquellos pacientes tratados con corticoides en monoterapia (k=0,222). A destacar que los pacientes que en el momento del cribado de IITL no recibían ningún tratamiento IS, presentaron una concordancia baja (k=0,362) entre ambas pruebas diagnósticas. Para el resto de EIMI y tratamientos IS no se pudo estimar el índice k debido al pequeño tamaño muestral. El análisis de la concordancia detallado queda resumido en la tabla 3.

Además se analizó la concordancia entre ambas pruebas en función de diferentes variables: según si el paciente había recibido o no con anterioridad vacunación con BCG, siendo mayor en los que no (k=0,122 y k=0,483 respectivamente); según el origen del paciente, siendo menor en los que procedían de países endémicos de TB (k=0,128 y k=0,297 respectivamente); según la edad, siendo mayor en los pacientes menores de 35 años (k=0,393 frente a k=0,314 en los mayores de 35 años).

Test	Resultados de la prueba tuberculina (PT) y del Interferon Gamma Release Assay (IGRA)			
	PT	IGRA $\geq 0,35$ UI/ml	IGRA $\geq 0,70$ UI/ml	IGRA $\geq 0,10$ UI/ml
Total positivos, N	43	17	11	32
EIMI, N (%)				
Psoriasis	16 (31,4)	8 (15,7)	5 (9,8)	13 (25,5)
Enfermedad de Crohn	6 (28,6)	2 (9,5)	2 (9,5)	3 (12,3)
Artritis reumatoide	9 (39,2)	3 (13,0)	1 (4,3)	5 (21,7)
Colitis ulcerosa	2 (13,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	4 (26,6)
Espondilitis anquilopoyética	6 (42,9)	1 (7,1)	1 (7,1)	3 (21,4)
Lupus eritematoso sistémico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25%)
Hidrosadenitis	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)
Eritema nodoso	1 (50,0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)
Enfermedad de Behçet	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Paniculitis	1 (50,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tratamiento inmunosupresor, N (%)				
Sin tratamiento	26 (36,1)	9 (12,5)	7 (9,7)	16 (22,2)
Corticoides	6 (20,0)	5 (16,7)	3 (10,0)	9 (30,0)
Metotrexato	6 (28,6)	3 (14,3)	1 (4,8)	5 (23,8)
Corticoides y metotrexato	2 (40,0)	0 (0)	0 (0)	2 (40,0)
Ustekinumab	3 (75,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

EIMI: Enfermedad Inflamatoria Mediada por Inmunidad.

Tabla 2 Asociación de las distintas variables con la positividad de prueba tuberculina (PT) y del Interferon Gamma Release Assay (IGRA)

Test	PT			IGRA \geq 0,35 UI/ml			IGRA \geq 0,70 UI/ml			IGRA \geq 0,10 UI/ml		
	Positivo, N (%)	Negativo, N (%)	P valor	Positivo, N (%)	Negativo, N (%)	P valor	Positivo, N (%)	Negativo, N (%)	P valor	Positivo, N (%)	Negativo, N (%)	P valor
Sexo masculino	26 (40,6)	38 (59,4)	0,009	9 (14,1)	55 (85,9)	0,342	7 (10,9)	57 (89,1)	0,193	20 (30,3)	40 (66,7)	0,031
Edad \geq 35 años	37 (34,6)	103 (70,5)	0,024	15 (14)	91 (85)	0,263	10 (9,4)	95 (89,6)	0,309	28 (27,2)	74 (71,8)	0,158
EIMI			0,687			0,359			0,562			0,321
Tratamiento inmunosupresor			0,373			1			1			0,995
Antecedente de vacunación BCG	20 (60,6)	13 (39,4)	0,000	3 (9,1)	30 (90,9)	0,638	3 (9,1)	30 (90,9)	0,700	7 (21,9)	25 (78,1)	0,698
Tto. o diagnóstico previo de TB	0 (0)	1 (100)	0,517	0 (0)	1 (100)	0,927	0 (0)	1 (100)	0,951	1 (100)	0 (0)	0,195
Diabetes mellitus	6 (66,7)	3 (33,3)	0,011	1 (91,1)	8 (88,9)	0,933	1 (11,1)	8 (88,9)	0,865	2 (25)	6 (75)	0,936
Originario país endémico	15(68,2)	7 (31,8)	0,000	6 (27,3)	16 (72,7)	0,041	4 (19)	17 (81)	0,091	9 (40,9)	13 (59,1)	0,098

EIMI: Enfermedad Inflamatoria, BCG: Bacilo Calmette-Gérin, TB: tuberculosis

Por otra parte, si estableciéramos en la totalidad de la muestra el punto de corte para considerar positivo el IGRA en 0,70 y 0,10 UI/ml, obtendríamos una concordancia inferior en ambos casos ($k=0,237$ y $0,281$ respectivamente).

Por último, realizamos un análisis de la concordancia excluyendo a los pacientes vacunados con BCG. A destacar que la concordancia entre la PT y el IGRA aumenta en los 113 pacientes que no habían sido vacunados con la BCG, siendo ésta moderada ($k=0,483$). En todas las situaciones analizadas en este apartado el índice kappa aumenta en relación a la totalidad de la muestra, excepto en los pacientes con enfermedad de Crohn, en los menores de 35 años y en los que tomaban corticoides (tabla 3).

DISCUSIÓN

Siguiendo las recomendaciones actuales propuestas en el año 2016 en el "Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la Tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico" [5], en nuestro centro se realiza tanto la PT como el IGRA en paralelo en el cribado de ITL en el paciente con EIMI candidato a tratamiento biológico o ya en tratamiento. Estas directrices surgen con el propósito de aumentar la sensibilidad del cribado de ITL.

Centrándonos en nuestro objetivo principal y a pesar de no poderse estudiar la concordancia para algunas EIMI y tratamientos IS concretos dado el pequeño tamaño muestral, sí que podemos destacar varios resultados interesantes. Por una parte, en la totalidad de la muestra obtenemos una concordancia "baja" entre ambas pruebas, ya observada en anteriores publicaciones [14, 16, 18], y ésta persiste siendo "baja" aún excluyendo a aquellos pacientes que ya han iniciado tratamiento IS, en contra de lo observado en otros trabajos [8]. Además como ya se había comentado en estudios previos, esta concordancia difiere según una serie de variables como son: la

EIMI (siendo mucho menor en las enfermedades inflamatorias intestinales) [22], el tratamiento IS empleado (menor con los corticoides), la vacunación previa con BCG [8, 20] y el origen del paciente (menor en originarios de países endémicos de TB).

Según esto, la concordancia entre ambas pruebas diagnósticas parece alterarse por la EIMI y por el régimen terapéutico inmunosupresor que cumple. En este aspecto sería interesante conocer con más exactitud como se comporta ésta según que EIMI sufra o que tratamiento tome el paciente, haciendo necesarios futuros estudios con mayor tamaño muestral.

Como intento de superar este defecto de concordancia, en otros estudios se ha propuesto modificar el punto de corte del IGRA hasta 0,70 o 0,10 UI/ml. Según nuestros resultados, esto empeoraría la concordancia entre ambas pruebas por lo que no parece ser una solución adecuada.

El estudio cuenta con varias limitaciones importantes. En primer lugar, el pequeño tamaño muestral impide analizar la concordancia para cada EIMI y cada tratamiento IS. Sería interesante conocer cómo se comporta la concordancia entre los tests para cada uno de ellos. Por otra parte, este trabajo presenta las propias limitaciones del resto de estudios realizados sobre esta cuestión y que son secundarias al hecho de no existir una prueba de referencia en el diagnóstico de ITL. Por último, el efecto negativo de la vacunación con BCG en la concordancia de ambas pruebas podría ser un factor de confusión, dado que aumenta el número de falsos positivos de la PT [18, 20]. Por ello decidimos además realizar un segundo análisis de la concordancia excluyendo a los pacientes que contaran con dicho antecedente (tabla 3). Aunque en líneas generales mejora la concordancia (de hecho se alcanza el nivel de "moderada" para los 113 pacientes no vacunados), en nuestra opinión sigue sin ser óptima y queda aún por descubrir que otros factores pueden estar influyendo en ello.

Como conclusión, los resultados de este trabajo sugieren

Tabla 3	Concordancia entre la prueba tuberculina(PT) e Interferon Gamma Release Assay (IGRA)			
	Concordancia		Concordancia excluyendo pacientes vacunados BCG	
	N	k	N	k
Totalidad de la muestra	146	0,338	113	0,483
Según EIMI				
Psoriasis	51	0,473	42	0,634
Artritis reumatoide	23	0,378	15	0,762
Enfermedad de Crohn	21	0,125	17	- 0,970
Colitis ulcerosa	15	0,308	14	0,451
Espndilitis anquilopoyética	14	0,186	10	0,412
Eritema nodoso	2	1	-	-
Según tratamiento IS				
Sin tratamiento IS	72	0,362	55	0,524
Corticoides	30	0,222	26	0,114
Metotrexato	21	0,588	14	1
Según origen				
País no endémico	124	0,297	101	0,371
País endémico	22	0,128	12	0,676
Según edad				
<35 años	39	0,393	34	0,292
≥35 años	107	0,314	79	0,510
Según punto de corte de IGRA				
≥0,70 UI/ml	146	0,237	113	0,311
≥0,10 UI/ml	146	0,281	113	0,395
Según antecedente de BCG				
No	113	0,483	-	-
Sí	33	0,122	-	-

EIMI: Enfermedad Inflamatoria Mediada por inmunidad, IS: inmunosupresor, BCG: Bacilo Calmette-Gérin, k: índice Kappa

que la concordancia entre la PT y el IGRA en el diagnóstico de ITL se ve afectada en pacientes con EIMI y en mayor medida en aquellos sometidos a corticoterapia, padecen alguna enfermedad inflamatoria intestinal, cuentan con antecedente de vacunación con BCG o provienen de áreas endémicas de TB. Dicha concordancia empeoraría al modificar el punto de corte del IGRA de 0,35 a 0,70 o 0,10 UI/ml y mejoraría (aunque no hasta valores óptimos) al excluir a los pacientes vacunados con BCG.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a todo el Servicio de Medicina Preventiva, al de Microbiología Clínica y a la Unidad de

Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Castellón por su inestimable ayuda durante el desarrollo de este estudio, sin los cuales no hubiera sido posible.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098–1104. DOI:10.1056/NEJMoa011110.
2. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Martín Mola E, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2122–2127. DOI:10.1002/art.11137
3. Muñoz L, Casas S, Juanola X, Bordas X, Martínez C, Santin M, et al. Prevention of anti-tumor necrosis factor-associated tuberculosis: a 10-year longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 349–356. DOI: 10.1093/cid/ciu796
4. Santin M, García-García JM, Rigau D, Altet N, Anibarro L, Casas I, et al. Sumario ejecutivo de la guía de práctica clínica sobre el uso de las pruebas de liberación de interferón-gamma para el diagnóstico de infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol* 2016; 9: 477–481. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.02.020
5. Mir Viladrich I, Daudén Tello E, Solano-López G, López Longo FJ, Taxonera Samso C, Sánchez Martínez P, et al. Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. *Arch Bronconeumol* 2016; 52: 36–45. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.04.016.
6. Maeda T, Banno S, Maeda S, Naniwa T, Hayami Y, Watanabe M, et al. Usefulness and limitations of QuantiFERON-TB Gold in Japanese rheumatoid arthritis patients: proposal to decrease the lower cutoff level for assessing latent tuberculosis infection. *Mod Rheumatol* 2010; 20:18–23. DOI: 10.1007/s10165-009-0226-5
7. Maeda T, Banno S, Maeda S, Naniwa T, Hayami Y, Watanabe M et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold and the tuberculin skin test for detecting previous tuberculosis infection evaluated by chest CT findings in Japanese rheumatoid arthritis patients. *J Infect Chemother* 2011; 17:842–848. DOI:10.1007/s10156-011-0250-1
8. Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, López C, Padilla S, Robledano C et al. Negative effect of immunosuppressive therapy in the performance of the QuantiFERON Gold In-Tube test in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Exp Med*. 2013;13:177–186. DOI:10.1007/s10238-012-0192-7
9. Sunny H Wong, Quinyan Gao, Kelvin K F Tsoi, William K K Wu, Lai-shan Tam, Nelson Lee et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2015;71:64–72. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-207811.
10. Sellam J, Hamdi H, Roy C, Baron G, Lemann M, Puechal X et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1610–1615. DOI: 10.1136/ard.2007.069799.
11. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, Giacomelli P, Santoro G, Balato N et al. Performance of two commercial blood IFN- γ release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti-TNF- α treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:907–913. DOI:10.1007/s10096-008-0519-1.
12. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, Schaffer T, Mueller S, Nicod L et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 2799–2806. DOI:10.1111/j.1572-0241.2008.02050.x
13. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol* 2008;35:776–781. PMID:18398944.
14. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthr Rheum* 2008;59:800–806. DOI:10.1002/art.23705.
15. Martin J, Walsh C, Gibbs A, McDonnell T, Fearon U, Keane J et al. Comparison of interferon gamma release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor alpha blockade in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:181–185. DOI:10.1136/ard.2008.101857.
16. Inanc N, Aydin SZ, Karakurt S, Atagunduz P, Yavuz S, Direskeneli H et al. Agreement between Quantiferon-TB gold test and tuberculin skin test in the identification of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36:2675–2681. DOI:10.3899/jrheum.090268.
17. Chiu HY, Hsueh PR, Tsai TF. Clinical experience of QuantiFERON® -TB Gold testing in patients with psoriasis treated with tumour necrosis factor blockers in Taiwan. *Br J Dermatol* 2011;164:553–559. DOI:10.1111/j.1365-2133.2010.10137.x.
18. Bèlard E, Semb S, Ruhwald M, Werlinrud AM, Soborg B, Jensen FK et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:2340–2349. DOI:10.1002/ibd.21605.
19. Qumseya BJ, Ananthakrishnan AN, Skaros S, Bonner M, Issa M, Zadornova Y et al. QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States. *Inflamm Bowel Dis* 2011;7:77–83. DOI:10.1002/ibd.21329.
20. Bellido-Blasco JB, Pardo-Serrano F, Romeu-García MA, Moreno-Muñoz MR, Meseguer-Ferrer N, Vizcaino-Batlles et al. Tuberculina y QuantiFERON®-TB: concordancia, correlación cuantitativa y riesgo de exposición en estudio de contactos de tuberculosis. *Enferm Emerg* 2017;16:11–22.
21. American Thoracic Society: Centers for Disease Control and Prevention (2000) Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Car Med* 161:1376–1395. DOI:10.1164/ajrccm.161.4.16141.
22. Abreu C, Afonso J, Dias CC, Ruas R, Sarmiento A, et al. Serial Tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF- α therapy. *J Crohns Colitis* 2017;11:1223–1229. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx080.