

## DESPISTAJE DE LA TUBERCULOSIS EN LA EII

Sabino Riestra  
Ruth de Francisco  
Isabel Pérez-Martínez

Unidad de EII. Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).  
Oviedo. Asturias

La OMS considera que la tasa de incidencia mundial de TB ha alcanzado su pico alrededor de 2002. En el año 2009 se produjeron 9,4 millones de nuevos casos de TB en el mundo, con una prevalencia de 14 millones y casi 1,7 millones de muertes. El 85% de los casos fueron en Asia y África<sup>1</sup>.

En España, en el año 2009, se notificaron 7.592 casos de TB activa, con una tasa de incidencia, prevalencia y mortalidad de 17, 19 y 0,7/100.000 habitantes, respectivamente. La distribución entre las distintas comunidades autónomas no es uniforme, dependiendo de factores poblacionales y de los sistemas de vigilancia y control; así, las tasas más altas se observaron en Ceuta, Melilla y Galicia, si bien por número de casos destacan Cataluña, Andalucía y Madrid. En nuestro medio, un 32% de los casos incidentes ocurren en población inmigrante<sup>2</sup>. En Asturias la tasa de incidencia de TB en el año 2008 fue de 24/100.000 (pulmonar 17), el 8% en inmigrantes<sup>3</sup>. Con todos estos datos queremos mostrar que la TB aun es frecuente en nuestro medio y que hay diferencias locales significativas, que pueden hacer necesario el desarrollo de nuevas estrategias para su prevención.

La infección tuberculosa se adquiere habitualmente por la inhalación de gotitas de aerosol a partir de otra persona infectada. Se asume que un 50-70% de los individuos infectados pueden eliminar la infección bien a través de la inmunidad innata o mediante mecanismos de inmunidad adaptativa; el resto van a evolucionar la gran mayoría (95%) hacia la latencia o contención de la infección o hacia la enfermedad activa en un 5%; a lo largo de la vida, un 10% de los pacientes con TB latente reactivarán y desarrollarán

una enfermedad activa<sup>4</sup>. El concepto dicotómico de latencia y de actividad es práctico desde el punto de vista del manejo clínico de los paciente, pero erróneo desde el punto de vista patogénico pues se sabe que existe un amplio espectro de formas entre una y otra. Existen muchos factores conocidos que aumentan el riesgo de reactivación de la TB latente, algunos de los cuales están presentes en nuestra población de pacientes con EII (corticoides, antiTNF, malnutrición, tabaquismo)<sup>5</sup>.

### RIESGO DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON EII

El riesgo de tuberculosis en pacientes con EII, antes del uso de los fármacos antiTNF, era mayor que el de la población general, en relación a dos factores: uso de corticoesteroides y tabaquismo<sup>6</sup>. En el año 2001, Keane et al<sup>7</sup> publicaron una serie de 70 casos de TB activa comunicados voluntariamente a la FDA y desarrollada durante el tratamiento con IFX, (10 casos de España). La mayoría de los casos ocurrían tras 3 o menos infusiones de IFX, en los primeros 6 meses de tratamiento, por lo que se dedujo que eran reactivaciones de TB latentes. Desde un punto de vista clínico estas formas de TB activa son predominantemente extrapulmonares, y diseminadas. Este trabajo mostró como en los pacientes tratados con IFX desaparecían los granulomas de las lesiones, probablemente por pérdida de su estructura debido al bloqueo del TNF. No obstante, probablemente existen otros mecanismos alterados que explicarían este aumento de riesgo de reactivación de la infección.

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF) es clave en la activación de los macrófagos y el reclutamiento de

células del sistema inmune al granuloma; su inhibición farmacológica modifica la actividad de los linfocitos CD4, altera la capacidad fagocítica y bactericida de los macrófagos y, como consecuencia, disminuye la capacidad de formar granulomas, pudiendo incluso provocar la regresión de los mismos<sup>8</sup>. La mayoría de los estudios que han cuantificado el riesgo de TB en pacientes tratados con antiTNF son en enfermos reumáticos; destacan los registros españoles<sup>9</sup>, francés<sup>10</sup> e inglés<sup>11</sup>; en todos ellos se observó un riesgo elevado en pacientes tratados con IFX y con ADA, frente a un bajo riesgo con etanercept. Otro aspecto es la relación temporal entre el inicio del tratamiento y la aparición de la TB; así, mientras que en el registro francés no se vieron diferencias en este aspecto, en el registro inglés se comprobó que la TB tras IFX aparece tras una mediana de 5 meses, tras etanercept de 11 meses y tras ADA de 14 meses. Estas diferencias en el riesgo entre los distintos fármacos antiTNF dependen de diferencias farmacocinéticas y en el mecanismo de acción, fundamentalmente a nivel de apoptosis o de bloqueo de TNF soluble o transmembrana<sup>12</sup>.

## RECOMENDACIONES DE CRIBADO DE TB LATENTE ANTES DEL USO DE ANTITNF

Existen múltiples recomendaciones, guías y consensos de sociedades científicas (Reumatología, Gastroenterología, Dermatología, Neumología) u organismos públicos, a lo largo de muchos países con distinta situación local de la TB. En ella, básicamente, se recomienda la realización de radiología de tórax y una prueba de la tuberculina (PT) o un test de interferón gamma (IGRA), solos o combinados (tabla 1).

**Tabla 1. Recomendaciones de despistaje de tuberculosis latente antes de iniciar tratamiento antiTNF.**

PAÍS	AÑO	RECOMENDACIÓN
USA	2010	PT o IGRA (los dos si uno negativo y alto índice sospecha)
CANADÁ	2010	PT; si negativo asociar un IGRA
AUSTRALIA	2010	PT (booster) o IGRA

UK	2008	PT o IGRA
ALEMANIA	2009	IGRA; si negativo o indeterminado asociar PT
POLONIA	2008	IGRA
SUIZA	2011	IGRA
ARABIA SAUDÍ	2010	PT; si negativo asociar IGRA
TBNET	2010	IGRA (o PT en no vacunados)

\* Rx tórax en todos los casos

En España, GETECCU, ya en el año 2003<sup>13</sup> publicó unas recomendaciones que, como todos sabemos, se basan en la anamnesis dirigida hacia factores de riesgo, radiología de tórax y PT (con refuerzo si se hace durante tratamiento inmunosupresor). La Sociedad Española de Reumatología (SER)<sup>14</sup>, en 2011, actualizó sus recomendaciones que, básicamente, son similares a las de GETECCU. En 2010, la Sociedad Española de Infecciones y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR)<sup>15</sup> incorporan los IGRA en caso de PT negativa e inmunosupresión (para mejorar la sensibilidad) y en casos de PT positiva en vacunados (para mejorar la especificidad).

## ¿CUAL HA SIDO EL IMPACTO DE LA APLICACIÓN DE ESTAS RECOMENDACIONES SOBRE EL RIESGO DE DESARROLLO DE TB EN PACIENTES QUE SIGUEN TRATAMIENTO ANTITNF?

Desde la publicación de las primeras guías se ha asistido a una disminución de los casos de TB durante el tratamiento anti-TNF. Así, el estudio español llevado a cabo por los reumatólogos en base a datos del registro BIOBADASER, demostró una disminución del 80% de la incidencia de casos de TB tras la publicación de las recomendaciones<sup>16</sup>. Los mismos autores demostraron, posteriormente, que este descenso en el riesgo ocurría únicamente cuando se cumplían al 100% las recomendaciones de despistaje<sup>17</sup>.

## ¿POR QUÉ SE SIGUEN PRODUCIENDO CASOS DE TB ACTIVA DURANTE EL TRATAMIENTO ANTI-TNF EN PACIENTES CON EII?

Dos estudios españoles recientes, nos aportan datos sobre las posibles causas de TB activa en pacientes con EII que reciben tratamiento anti-TNF. Uno de ellos es una serie de 20 casos, procedentes de 10 centros<sup>18</sup>, y el otro es la serie del Hospital Clinic de Barcelona<sup>19</sup>. Así, hasta un 30% de los casos se deben al no seguimiento correcto de la guía de GETECCU; el resto se debe a fallo de la quimioprofilaxis en un aproximado 10-12% y a fallo de las pruebas de cribado en un 60-87%, habitualmente por encontrarse bajo tratamiento inmunosupresor mientras se realizaba la PT.

Por tanto, para disminuir los casos de TB deberíamos, en primer lugar, cumplir correctamente las recomendaciones, y en segundo lugar debemos de evaluar cual es el papel que los nuevos test IGRA pueden aportar a la PT para mejorar la sensibilidad de los test de cribado. Algo no recogido en estos estudios es la posibilidad de una primoinfección TB durante el tratamiento anti-TNF, lo cual puede no ser excepcional en algunos medios sociales o profesionales, por lo que se están iniciando estudios de despistaje durante el tratamiento biológico y no sólo al inicio del mismo.

### MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN TB

#### • Prueba de la tuberculina (PT)

La prueba estándar para el diagnóstico de la infección tuberculosa es la PT. Actualmente el tipo de antígeno que se utiliza en la tuberculina es el PPD y la técnica es la intradermorreacción Mantoux. El individuo infectado por *Mycobacterium tuberculosis* (MT) reacciona a la PT con una respuesta de hipersensibilidad retardada celular, apareciendo a las 48-72 horas una induración en la zona de la inyección.

Los falsos positivos de la PT se deben fundamentalmente a que el PPD contiene proteínas que son comunes a MT, al bacilo de la vacuna BCG y a algunas micobacterias ambientales. La influencia real de la vacunación en la PT va a depender de la distinta inmunogenicidad de la cepa de BCG o de la pauta vacunal usada. Así, la vacunación al nacimiento no causa apenas falsos positivos de la PT a los 10 años de la vacunación, mientras que cuando esta se practica después del primer año de vida hay hasta un 20% de falsos positivos<sup>20</sup>. En España, la vacunación BCG fue universal al nacimiento, entre 1965 y 1981; por otra parte, hasta la década de los años 90 se siguió ofreciendo por parte de algunos pediatras, como vacunación voluntaria en recién nacidos y, en el País Vasco sigue siendo obligatoria al nacimiento. Debido a este tipo de pauta vacunal, pensamos que la vacunación BCG no es causa significativa de falsos positivos de la PT, en nuestro medio.

Otro problema de la PT es la existencia de falsos negativos; en general estos se asocian a situaciones de inmunosupresión o a problemas con la tuberculina utilizada (almacenamiento o diluciones inapropiadas, contaminación), el método de administración (inyección profunda o superficial, en cantidad insuficiente) o con su lectura (inexperiencia, error en interpretación). Así, en los pacientes con EII es frecuente la anergia frente a antígenos que estimulan la inmunidad celular (PPD, *Candida*, tétanos, etc.), y esta se asocia sobre todo al uso de inmunosupresores y/o corticoides<sup>21</sup>. Por otra parte, en nuestra experiencia, hemos visto que de un 16% de positividad de la PT se pasó a un 26% al hacer la técnica siempre la misma enfermera entrenada para ello; es importante, por tanto, el tener en cuenta todas estas factores a la hora de explicar diferencias en los resultados de la PT entre distintos estudios.

#### • Test de interferón gamma (IGRA)

IGRA es el acrónimo de interferon gamma release assays, y son métodos diagnósticos basados en la cuantificación *in vitro* (*ex vivo*) de la respuesta inmune celular frente a MT, al detectar la

producción de interferón-gamma por las células T sensibilizadas. Los antígenos utilizados en los IGRA son péptidos sintéticos procedentes de las regiones de diferencia 1 y 11 del MT (ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7). Estos antígenos están ausentes en *Mycobacterium bovis* BCG y en la mayoría de las micobacterias ambientales.

Hay comercializados dos test IGRA: el QuantiFERON-Gold in tube (QF) mide mediante un ELISA los niveles de interferón gamma liberado por linfocitos T específicos estimulados por los péptidos sintéticos; el T-SPOT.TB (T-spot) mide el número de linfocitos T específicos que están produciendo interferón gamma.

Las ventajas de los IGRA serían: la no interferencia con la vacuna BCG, la no subjetividad en la interpretación de los resultados, el que evitan la visita de lectura y que, al disponer de un control positivo, evita los falsos negativos en situaciones de inmunodepresión.

Ahora bien, los IGRA tienen varias limitaciones.

- Por una parte, están los llamados resultados indeterminados, que se producen cuando hay un alto nivel de interferón en el control negativo o un bajo nivel en el control positivo; estos resultados se han asociado a retraso en la incubación de la muestra, linfopenia, hipoalbuminemia, tratamiento inmunosupresor y, sobre todo, con el uso de corticoides. A mayor dosis de corticoides mayor porcentaje de resultados indeterminados y menor liberación de interferón en respuesta a mitógenos<sup>22-24</sup>.

- Por otra parte, dado que en el PPD hay antígenos contenidos en los test IGRA, se ha observado que existe un aumento de producción de interferón cuando se hace el IGRA más de 3 días después de una PT, por estímulo de linfocitos T específicos<sup>25</sup>. Por ello, se recomienda hacer las dos pruebas simultáneamente o en menos de tres días tras la PT.

- Otros aspectos pendientes de aclarar en el manejo de los test IGRA es la existencia de una menor respuesta de los linfocitos T a los antígenos

específicos del MT en pacientes bajo tratamiento antiTNF<sup>27</sup>, y así en algunos estudios se ha visto menos positividad de los IGRA durante el tratamiento antiTNF<sup>28-29</sup>.

- Por último, los IGRA detectan infecciones más recientes que la PT, dado que la estimulación durante 16 horas alcanza a los linfocitos T efectores, y con el PPD se llegan a estimular linfocitos T memoria. La incubación prolongada en los IGRA detectaría también infecciones remotas<sup>30</sup>.

### Estudios que usan conjuntamente la PT y test IGRA en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Sólo hay publicados 5 trabajos<sup>24,31-34</sup> que han estudiado la concordancia de la PT y de los IGRA y, en todos ellos esta es baja; probablemente están midiendo distintos aspectos de la inmunidad celular de la infección tuberculosa (tabla 2).

**Tabla 2. Estudios que han usado la prueba de la tuberculina y test IGRA en el despistaje de TB latent en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.**

AUTORES (año)	PAÍS	PACIENTES	VACUNADOS	IMS	PT+	QF+	TSPOT+	CONCORDANCIA
Schoepfer (2008)	Suiza	168	70 %	81 %	18 %	8,3 %		k: -0,0297
Belard (2011)	Dinamarca	93 (248)	34 %	67 %	10 %	0 %		k: 0,05
Papay (2011)	Austria	149	100 %	72 %	10 %	7,7 %		k: 0,21
Qumsey (2011)	USA	340	40 %	1,5 %	12,5 %	7,7 %		
Mariette (2012)	Francia	91 (392)	66 %	44 %	19,8 %	9,9 %	15,1 %	k: 0,14(QF) k: 0,23 (Tspot)

Un metanálisis reciente<sup>35</sup>, que incluyó 9 trabajos (5 en forma de abstracts), presenta grandes limitaciones dado lo heterogéneo de los estudios, tanto en cuanto

a la población estudiada como a los métodos de laboratorio empleados o a los criterios usados para considerar un test positivo: no obstante se concluyó que la concordancia entre la PT y los IGRA es del 72 al 85%, que hay un 5% de resultados indeterminados y que el tratamiento inmunosupresor influye tanto en la PT como en los IGRA.

Hemos podido estudiar 205 pacientes con EII en Asturias mediante dos test IGRA, Rx tórax y la PT con refuerzo<sup>36</sup>; nuestros resultados mostraron positividad de la PT, del QF y del T-spot en el 26,8%, 7,8% y 12,6% de los casos, respectivamente (tabla 3). La prevalencia de TB latente según los criterios clásicos radiológicos y de PT sería de un 32,2%, y si se añaden los dos IGRA del 38,2%. Lo más interesante es que los IGRA aumentan el número de diagnósticos únicamente entre los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor pero no en los que no reciben fármacos o están recibiendo aminosalicilatos.

**Tabla 3. Resultados del despistaje de TB latente en 205 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en Asturias, usando la radiología de tórax, la prueba de tuberculina y dos test IGRA (QF y T-spot).**

	RX tórax	PT	QuantIFERON	T.Spot. TB*
Negativo	184 (89'8%)	150 (73,2%)	184 (89,8%)	162 (81,4)
Positivo	21 (10,2%)	55 (26,8%)**	16(7,8%)	25 (12,6%)
Indeterminado	-----	-----	5 (2,4%)	12(6%)

\* T.spot realizado en 199 pacientes

\*\* PT positiva tras refuerzo en 3 de los 55

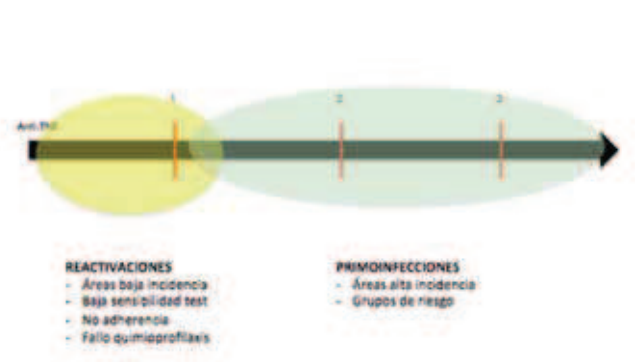
En nuestra serie, el análisis multivariante mostró que la existencia de alteraciones en la radiología de tórax se asoció significativamente a una PT y a un T-spot positivos, el tratamiento inmunosupresor a una PT negativa y un índice de masa corporal bajo a un QF negativo. Los resultados indeterminados se asociaron a hipoalbuminemia y toma de corticoides, al igual que en otras series<sup>22-24</sup>.

## MONITORIZACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO ANTITNF

Un aspecto novedoso y aun no recogido en las guías es la monitorización de la infección TB durante el tratamiento antiTNF. Así, durante los primeros meses se producirían, en áreas de baja incidencia, reactivaciones de TB latente, por lo que habría que incidir en la adherencia a las recomendaciones, y habría que tener en cuenta la baja sensibilidad de los test en situaciones de tratamiento inmunosupresor y la posibilidad de fallo de la quimioprofilaxis.

Ahora bien, sobre todo en áreas de mayor incidencia de TB, a partir de los 12 primeros meses se pueden producir primoinfecciones, siendo el principal factor de riesgo el contacto con sujetos bacilíferos. Por tanto, en este caso habría que incidir en la educación de los pacientes (conocer grupos de riesgo y síntomas o signos de la infección TB) y en la monitorización mediante PT y/o IGRA (tabla 4).

**Tabla 4. Monitorización durante tratamiento anti-TNF: riesgos a lo largo del tiempo**



Ahora bien, cuando hablamos de monitorizar, la primera pregunta es con qué (PT y/o IGRA). Se ha visto positividad de la PT durante el tratamiento antiTNF, tanto en pacientes reumáticos como con EII; probablemente mejora la respuesta inmunitaria y salen a la luz PT falsamente negativas basales<sup>37-41</sup>.

Con IGRA hay menos estudios, pero también se ha visto positivizaciones sobre todo con T-spot y QF de tercera generación<sup>33,37,40</sup>. Realmente interesantes

son dos estudios llevados a cabo en China que han realizado simultáneamente PT e IGRA, y en ellos se ha visto que la PT positiviza en un porcentaje importante de casos, pero solo en los que se asocia un IGRA positivo se desarrolla TB; además, también hubo sujetos que solo positivizaron el IGRA y desarrollaron TB. No obstante, son necesarios más estudios, en otras áreas geográficas, que confirmen estos últimos resultados.

### COMO CONCLUSIONES PODEMOS DECIR QUE:

- debe hacerse el despistaje al diagnóstico de la EII, cuando aun no se está bajo tratamiento inmunosupresor.

- cuando se está bajo tratamiento inmunosupresor debe asociarse un IGRA a la PT, dada la baja sensibilidad de esta última en estas circunstancias.

- probablemente deba repetirse cada cierto tiempo las pruebas durante el tratamiento antiTNF, sobre todo en áreas de incidencia elevada de TB.

- y, por último, la educación sanitaria al paciente puede prevenir o permitir el diagnóstico precoz de la infección tuberculosa durante el tratamiento antiTNF.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Global TBC control 2010. WHO. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2010/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html).
2. Centro Nacional de Epidemiología. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2008. Madrid, 2010.
3. Informe de la tuberculosis en Asturias. Características de los casos de tuberculosis de Asturias de los años 2007 y 2008. Dirección General de Salud Pública y Participación. Servicio de Vigilancia y Alertas Epidemiológicas.
4. Dheda K, HEDA, Schwander SK, Zhu B, Van Zyl-Smit RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. *Respirology* 2010;15:, 433–450.
5. Horsburgh CR, Rubin EJ. Latent Tuberculosis Infection in the United States. *N Engl J Med* 2011;364:1441-8.

6. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for Active Tuberculosis in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1070-1075.
7. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor a-neutralizing agent. *N. Engl. J. Med.* 2001;345: 1098–1104.
8. Lin PL, Myers A, Smith LK et al Tumor Necrosis Factor Neutralization Results in Disseminated Disease in Acute and Latent Mycobacterium tuberculosis Infection With Normal Granuloma Structure in a Cynomolgus Macaque Model. *Arthritis Rheum* 2010;62:340-350.
9. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122–2127.
10. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884–1894.
11. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69:522–528.
12. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement *Eur Respir J* 2010; 36: 925–949.
13. A. Obrador, A. López San Román, P. Muñoz J. Fortún y M.A. Gassull, en nombre del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) Guía de consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 29-33.
14. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin* 2011;7:284-298.
15. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:255–274.
16. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Martín Mola E et al. Effectiveness of Recommendations to Prevent Reactivation of Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-1772.
17. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo MA and BIOBADASER group. Risk of Tuberculosis in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists Due to Incomplete Prevention of Reactivation of Latent Infection. *Arthritis Rheum* 2007;57:756-761.

18. Carpio D, Barreiro-de Acosta M, de Francisco R, Sierra M, Hervías D, Botella B et al: tuberculosis in antiTNF treated IBD patients despite preventive measures. UEGW 2011
19. Jáuregui-Amezaga A, Turon Masferrer F, Ricart E, Ordás I, Gallego M, Feu F et al. El cribado convencional de tuberculosis no elimina el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosis durante el tratamiento con antiTNF en la enfermedad inflamatoria intestinal. AEG 2012.
20. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1192–1204
21. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, and Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:309–13.
22. Herrera V, Yeh E, Murphy K, Parsonnet J, Banaei N: immediate incubation reduces indeterminate results for QuantiFERON-TB Gold in tube assay. *J Clin Microbiol* 2010;48:2672-6.
23. Papay P, Eser A, Winkler S, Frantal S, Primas C, Miehsler W et al. Predictors of indeterminate IFN- $\gamma$  release assay in screening for latent TB in inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Invest* 2011;41:1071-1076.
24. Belard 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.
25. Van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J et al. Within-subject Variability and Boosting of T Cell IFN- $\gamma$  Responses Following Tuberculin Skin Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 49–58. et al, *AJRCCM* 2009.
26. Andersen P, Doherty M, Pai M, Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol Med* 2007;13:175-182.
27. Hamdi H, Mariette X, Godot V, et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R.
28. Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadiola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: Performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis* 2008;67:84–90.
29. Del Tedesco E, Roblin X, Laharie D, Peyrin Biroulet L. Does Anti-TNF Therapy Influence the Performance of Mycobacterium tuberculosis Antigen-specific Interferon-gamma Assays? A French Multicenter Experience. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1824.
30. Butera O, Chiacchio T, Carrara S, Casetti R, Vanini V, Meraviglia S et al. New tools for detecting latent tuberculosis infection: evaluation of RD1-specific long-term response *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:182
31. 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.
32. Papay P, Eser A, Winkler S, Frantal S, Primas C, Miehsler W, et al. Factors impacting the results of interferon - gamma release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:84–90.
33. Qumseya BJ, Ananthakrishnan AN, Skaros S, Bonner M, Issa M, Zadvornova Y et al. QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:77–83.
34. Mariette X, Baron G, Tubach F, Lioté F, Combe B, Miceli-Richard C et al. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon  $\gamma$  release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2012.(Epub ahead of print)
35. Shahidi N, Fu YN, Qian H. Performance of Interferon-gamma Release Assays in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012 (Epub ahead of print).
36. Arias M, De Francisco R, Riestra S, et al. Performance of two interferon-gamma release assays (T-SPOT.TB and QuantiFERON-TB Gold in Tube) increase diagnostic yield of tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(Suppl 1):S691.
37. Chen D-Y, Shen G-H, Hsieh T-Y, Hsieh C-W, Lan J-L. 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. *Arthritis Rheum* 2008;59:800–806.
38. Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol* 2009; 28:167–172
39. Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim T-H, Yoo D-H. Positive Conversion of Tuberculin Skin Test and Performance of Interferon Release Assay to Detect Hidden Tuberculosis Infection During Anti-Tumor Necrosis Factor Agent Trial. *J Rheumatol* 2009;36:2158–63
40. Xie X, Chen JW, Li F, Tian J, Gao JS, Zhang D. A T-cell-based enzyme-linked immunospot assay for tuberculosis screening in Chinese patients with rheumatic diseases receiving Infliximab therapy. *Clin Exp Med* 2011;11:155-161.
41. Taxonera C, Barceló M, Mendoza JL, et al. Serial Tuberculin Skin Tests to Detect Latent Tuberculosis in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Infliximab Therapy. *Gastroenterology* 2011;140:S-159.