

ORIGINAL

Mantoux frente a test de inmunoferón- γ para diagnóstico de infección tuberculosa latente en contactos con tuberculosis

Antonio Fernández Arias

Medicina Familiar y Comunitaria, Unidad de Gestión Clínica Algeciras Sur, Área Sanitaria Campo de Gibraltar, Cádiz, España

Recibido el 13 de septiembre de 2009; aceptado el 9 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 8 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis;
Interferón;
Quantiferon;
QuantiferonTB;
Diagnóstico

Resumen

Objetivo: Comparar, utilizando fuentes secundarias, sensibilidad, especificidad y eficiencia, entre Mantoux y técnicas de inmunoferón- γ .

Diseño: Estudio de revisión bibliográfica con fuentes de información de alta evidencia científica.

Fuentes de datos: Búsqueda bibliográfica en las bases de datos Cochrane y Trip Database. Estrategia de búsqueda: «tuberculosis and (interferon or quantiferon or quantiferonTB) and diagnosis». Límites: publicado en los últimos 5 años, seres humanos, metaanálisis, guía de práctica clínica, Ensayo aleatorio controlado. Se concluye la búsqueda en octubre de 2009.

Selección de los estudios: Localizamos 3 guías de práctica clínica y 9 artículos que incluyen una revisión sistemática, un metaanálisis, un artículo sobre sensibilidad de las nuevas técnicas, 3 estudios sobre coste-eficiencia y 3 estudios prospectivos sobre el papel de la liberación de inmunoferón- γ en el diagnóstico de tuberculosis.

Resultados: Las nuevas técnicas presentan mayor especificidad que el Mantoux para diagnóstico de la infección tuberculosa latente en contactos vacunados en infancia con BCG. La estrategia diagnóstica más coste-efectiva para la infección tuberculosa latente fue *screening* con Mantoux y confirmación con QuantiFERON-Gold in tube.

Conclusión: Deberían coordinarse los recursos y limitar su uso en los estudios de contactos a adultos inmunocompetentes vacunados con BCG, con Mantoux superior a 5 mm o casos con tuberculina dudosa.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Tuberculosis;
Interferon;
Quantiferon;

Mantoux versus immunoferon-gamma test for diagnosis of latent tuberculosis infection in TB patient contacts

Abstract

Objective: To compare the sensitivity, specificity and efficiency between Mantoux and Interferon-gamma techniques, using secondary sources.

**QuantiferonTB;
Diagnosis**

Design: Study of the published literature with a high evidence-based sources of scientific information.

Data sources: A bibliographic search in the Cochrane database and Trip-database.

Study selection: We found three Clinical Practice Guidelines and nine articles, which included one Systematic Review, one Meta-analysis, one article on the sensitivity of the new techniques, three cost-efficiency studies, and three prospective studies on the role of interferon-gamma release in the diagnosis of TB.

Results: The new techniques have a higher specificity than Mantoux for the diagnosis of LTBI in contacts vaccinated in childhood with BCG. The most cost-effective diagnostic strategy for LTBI was Mantoux screening and confirmation with QFT-G.

Conclusion: Resources should be coordinated, limiting its use in studies of contacts in immunocompetent adults vaccinated with BCG, with Mantoux >5 mm or Tuberculin doubtful cases.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Como se recoge en protocolos y guías de práctica clínica, en el control de la tuberculosis (TBC) se dispone, entre otras medidas, del diagnóstico precoz, el aislamiento respiratorio, la instauración del tratamiento y el estudio de contactos para detectar y tratar la infección tuberculosa latente (ITL); se detiene así el avance de la enfermedad en la comunidad. La prueba de *screening* clásica en los protocolos de estudios de convivientes con TBC es el Mantoux, que evidencia un estado de hipersensibilidad frente a proteínas del bacilo tuberculoso que aparece tras una infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Se realiza mediante inoculación intradérmica de 2 unidades de tuberculina PPD RT-23 o 5 unidades de PPD CT-6816-18, ambas dosis bioequivalentes a 5 unidades de PPD-S, tuberculina preparada en 1939 por Seibert y aceptada como estándar internacional en 1951¹. En la dermis se produce una reacción inflamatoria con infiltración celular, lo que da lugar a una induración medida en milímetros tras 72 h. No obstante, esta técnica puede dar falsos positivos en vacunados con BCG (vacuna para TBC fabricada con bacilos vivos atenuados de una cepa de *Mycobacterium bovis* o bacilo de Calmette-Guerin que deja inmunidad parcial). Esta vacuna no se utiliza en España desde 1980 (1974 en Cataluña), y se mantiene sólo en el País Vasco. Así, en nuestra población, los contactos de determinada edad han podido vacunarse y han producido falsos positivos. El fenómeno de la inmigración hace que determinadas enfermedades puedan aumentar su incidencia², y hay que tener en cuenta que en determinados países del Magreb es habitual la BCG dentro del calendario de vacunación, lo que aumenta los falsos positivos. En nuestra área, Campo de Gibraltar, la inmigración del Magreb tiene destacada influencia en aspectos socioeconómicos de la población. El protocolo de estudio de convivientes vigente en la Comunidad Autónoma de Andalucía no se actualiza desde 2002³. Hay propuestas de actualización a nivel nacional por parte del Grupo de Trabajo de Expertos en Tuberculosis y del Grupo de Trabajo en Comunidades para el tratamiento clínico de la TBC y su prevención⁴.

Desde hace poco se investiga con test basados en la detección del inmunoferón (IFN) γ liberado por las células de serie blanca sensibilizadas tras incubación de sangre completa con el antígeno determinado. Entre estos test tenemos

el QuantiFERON-TB test® (QFT) y el QuantiFERON-Gold in tube (QFT-G), que usan diferentes antígenos para estimular liberación de IFN- γ . El QFT está indicado como ayuda en el diagnóstico de la ITL y el QFT-G está indicado tanto en ayuda para diagnóstico de la ITL como de la TBC. Otro test es T-SPOT.TB, donde la interpretación se basa en el recuento de linfocitos T productores de IFN- γ (en unidades denominadas SPOT) y la diferencia de producción entre sujetos sanos y sujetos en estudio.

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) norteamericanos, en su última actualización de protocolos de estudios de contactos con TBC⁵, tratan el papel de estas técnicas, especialmente en caso de contactos vacunados en infancia, y su influencia en mejorar la especificidad. También la última actualización de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica introduce las técnicas de IFN- γ dentro del capítulo de diagnóstico de la ITL, y las utiliza junto con Mantoux. En su algoritmo utilizan *screening* con tuberculina y confirmación con IFN- γ solo en pacientes vacunados⁶. Sin embargo, los protocolos utilizados en Atención Primaria no incluyen estas pruebas y su acceso se limita a proyectos de investigación. Las dudas sobre efectividad y eficiencia podrían limitar su instauración generalizada.

Objetivo

Comparar utilizando fuentes secundarias, Mantoux y las técnicas de IFN- γ en términos de sensibilidad, especificidad y eficiencia.

Material y método

Las bases de datos escogidas para nuestra búsqueda fueron Cochrane Library (disponible en: <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>) y el metabuscador Trip Database (disponible en: <http://www.tripdatabase.com/index.html>). El motivo de elección de ambas bases fue el hecho de que solo incluyen trabajos filtrados, analizados por su nivel de evidencia científica, y facilitan de esta forma el acceso a información de alta calidad⁷. No se utiliza el buscador PubMed (disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) al no realizar este filtro, lo que complica, por tanto, el proceso de selección.

Para definir nuestros descriptores, utilizamos el recurso disponible en <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>, enlace de la Biblioteca Virtual en Salud (disponible <http://en.bvs.isciii.es/E/index.php>) del Instituto Carlos III para encontrar el descriptor en castellano y su equivalente inglés.

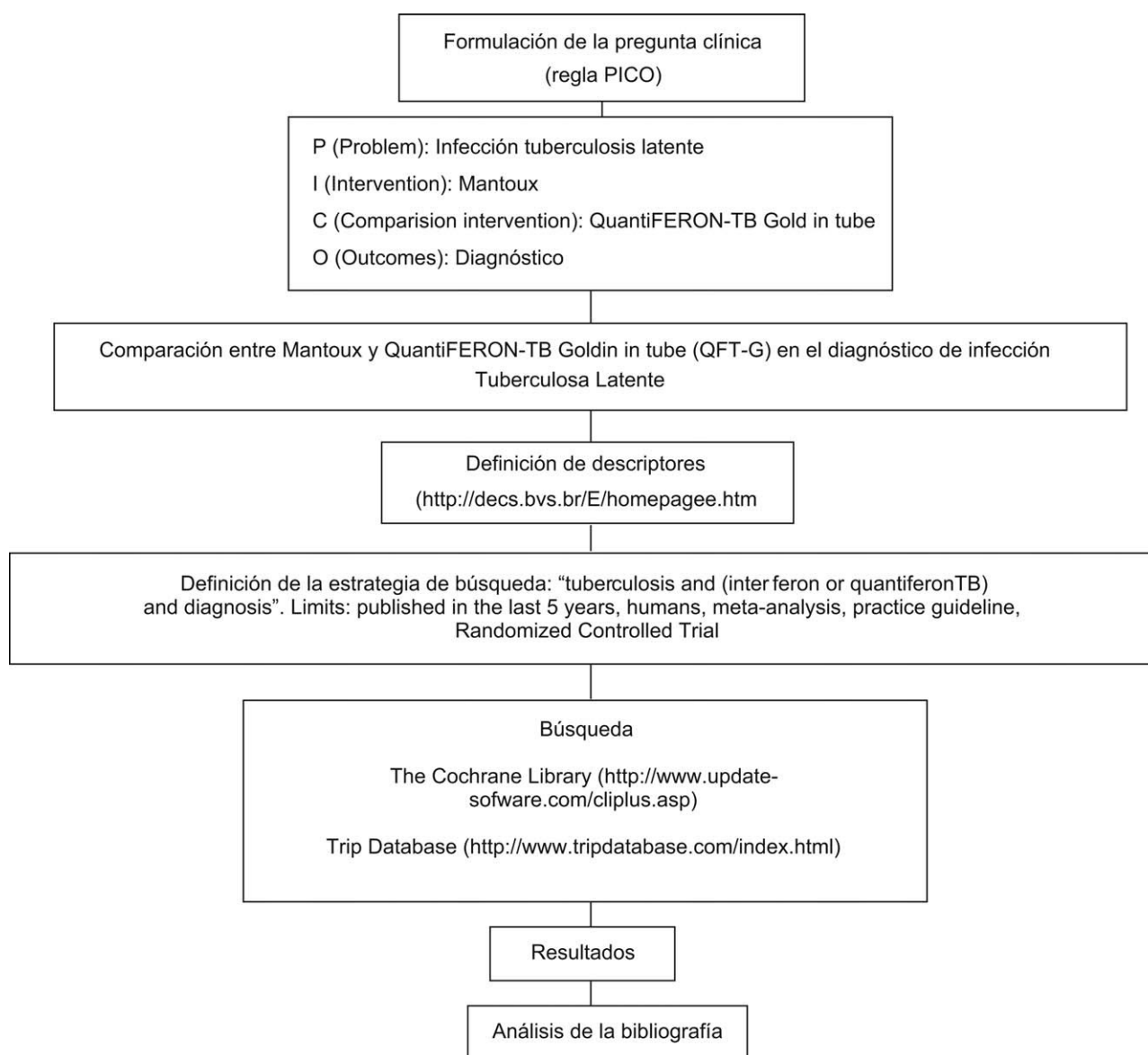
La estrategia de búsqueda utilizada fue «tuberculosis and (interferon or quantiferon or quantiferonTB) and diagnosis». Límites: publicado en los últimos 5 años, seres humanos, meta-análisis, guía de práctica clínica, Ensayo aleatorio controlado. Se concluye la búsqueda en octubre de 2009.

Resultados

Las publicaciones halladas de esta forma incluyen 3 guías de práctica clínica y 9 artículos que contienen una revisión sistemática y un metaanálisis.

Esta revisión sistemática compara los nuevos test con Mantoux para el diagnóstico de la ITL. Incluye 38 artículos con un total de 1.879 pacientes hasta el 31-03-2008. Por su lado, el metaanálisis encontrado también para el diagnóstico de la ITL incluye 58 estudios con 8.751 individuos; la búsqueda finaliza el 31-10-2006. Ambos estudios se centran en la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas al compararlas con Mantoux. Sus resultados se resumen en la [tabla 1](#). El trabajo de Arend et al, realizado en un estudio de contactos de un paciente con TBC pulmonar bacilífera con 785 sujetos no vacunados con BCG en población alemana, estudia la sensibilidad para las técnicas de liberación IFN- γ y relaciona esta sensibilidad con diferentes puntos de corte en el resultado del Mantoux de los sujetos ([tabla 1](#)).

Sobre eficiencia encontramos 3 estudios:



Estudio de revisión bibliográfica con fuentes de información de alta evidencia científica para determinar el papel de las técnicas de liberación de inmunoferrón- γ en estudios de contactos con tuberculosis con respecto a sensibilidad, especificidad y eficiencia

Tabla 1 Resultados sobre sensibilidad y especificidad para Mantoux y técnicas de liberación de inmunoferón-γ en la bibliografía consultada

Madhukar et al ⁸ Systematic Review: T-Cell–based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An update	Sensibilidad	Mantoux	77% (IC: 71 – 82%)		
		QFT-G	70% (IC: 63 – 78%)		
		T-SPOT.TB	90% (IC: 86 – 93%)		
	Especificidad	Mantoux	No vacunados con BCG	97% (IC: 95 – 99%)	
Menzies et al ⁹ Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research	Sensibilidad	Vacunados con BCG	59% (IC: 46 – 73%)		
		QFT/T-SPOT.TB	No vacunados con BCG	99% (IC: 98 – 100%)	
			Vacunados con BCG	96% (IC: 94 – 98%)	
		Mantoux		71% (IC: 65 – 74%)	
	Especificidad	QFT-G	76% (IC: 70 – 83%)		
		T-SPOT.TB	88% (IC: 81 – 95%)		
		Mantoux	66% (IC: 46 – 86%)	No vacunados	98% (IC: 96 – 100%)
				Vacunados	56% (IC: 34 – 78%)
		QFT-G	97,7% (IC: 96 – 99%)	No vacunados	100% (IC: 94 – 100%)
				Vacunados	96% (IC: 93 – 99%)
Arend et al ¹⁰ Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts	Sensibilidad	T-SPOT.TB	92,5% (IC: 86 – 99%)		
		QFT-G	En pacientes no vacunados con Mantoux > 5 mm	23,8%	
			En pacientes no vacunados con Mantoux > 10 mm	28,5%	
			En pacientes no vacunados con Mantoux > 15 mm	42,2%	
		T-SPOT.TB	En pacientes no vacunados con Mantoux > 5 mm	36,7%	
			En pacientes no vacunados con Mantoux > 10 mm	40,6%	
			En pacientes no vacunados con Mantoux > 15 mm	51,3%	

BCG: vacuna antituberculosa; IC: intervalo de confianza; QFT-G: QuantiFERON-Gold in tube.

Tabla 2 Diferencias encontradas en las guías de práctica clínica localizadas en nuestra búsqueda sobre la utilización de técnicas de liberación de inmunoferrón- γ

	Sobre indicación	Sobre coste-eficiencia			Sobre causas de reducción de falsos positivos
CDC, 2005	1 Diagnóstico de ITL 2 Ayuda al diagnóstico de TBC (confirmada por clínica, radiología o microbiología)	No hay estudios de eficiencia a fecha de realización de la guía. No se pronuncian al respecto, y se espera que emerja evidencia en este sentido			1. Por la no influencia de la BCG 2. Por la discriminación entre <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y otras micobacterias 3. Por la ausencia de influencia del efecto <i>booster</i> que se da con Mantoux recientes
NICE, 2006	1 Ayuda al diagnóstico de ITL en pacientes vacunados con BCG	Se relaciona eficiencia con prevalencia de TBC en cada población concreta	Prev. <10 %	No es coste-efectivo ni Mantoux ni técnicas QFT-G	1. Por la ausencia de influencia de la BCG 2. Por la discriminación entre <i>M. tuberculosis</i> y otras micobacterias
			Prev.: 10 – 40%	Más eficiente: técnica de 2 pasos	
			Prev.>40%	Más eficiente: QFT-G	
Canadá, 2007	1. Diagnóstico de ITL en inmunocompetentes con Mantoux >5 mm y bajo riesgo de infección 2. En pacientes con alto riesgo de infección se puede utilizar tanto Mantoux como QFT-G 3. No se indica para el diagnóstico de TBC	La técnica más eficiente para diagnóstico de ITL es la de 2 pasos			

BCG: vacuna antituberculosa; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; ITL: infección tuberculosa latente; NICE: National Institute for Clinical Excellence; Prev.: prevalencia; QFT-G: QuantiFERON-Gold in tube; TBC: tuberculosis.

El trabajo alemán sobre coste-eficiencia de Diel et al, donde contrastan 4 cohortes con diferentes métodos diagnósticos para ITL. Un grupo utiliza Mantoux con criterio diagnóstico de 10 mm de induración, un segundo grupo utiliza Mantoux con 5 mm de induración y otro grupo utiliza QFT-G. En el cuarto grupo utilizan un proceso en 2 pasos: primero *screening* con Mantoux de 5 mm y después QFT-G para confirmación. El grupo más coste-efectivo fue el de 2 pasos. El NNT para prevenir un caso de ITL fue de 40 para Mantoux de 10 mm, de 96 para Mantoux de 5 mm y de 22 para los 2 pasos y QFT-G. Los mismos autores presentan un estudio de cohortes de contactos de TBC en un período de 2 años. Se comparan los costes para el servicio de salud pública alemán entre Mantoux y QFT-G para el diagnóstico de ITL. Se utilizaron 3 grupos. El primero utilizó solo QFT-G, el segundo utilizó Mantoux como *screening* y QFT-G como confirmación, y el tercero utilizó los 2 pasos pero en pacientes vacunados. Al utilizar los 2 pasos se redujeron los costes en un 43% entre los pacientes no vacunados y un 39% entre los vacunados. El ahorro estimado al utilizar 2 pasos (independientemente de la vacuna) fue de 29,77 euros/paciente, asumiendo un gasto de 91,06 euros/paciente al utilizar solo Mantoux.

Otro estudio de coste-eficiencia canadiense compara varias estrategias diagnósticas para descartar TBC activa en población inmigrante. El procedimiento más eficiente fue radiografía de tórax frente al Mantoux y el QFT. Sin embargo, entre pacientes vacunados, el QFT pareció ser más coste-efectivo.

Encontramos 3 guías de práctica clínica:

La guía de los CDC estadounidenses específica para el diagnóstico de ITL de 2005, la guía inglesa de TBC NICE de 2006 y la guía sobre técnicas de liberación de IFN- γ del Canadian Tuberculosis Committee de 2007. Las guías CDC y NICE especifican un descenso de falsos positivos en el diagnóstico de la ITL con la utilización de estas técnicas. Las principales diferencias sobre indicación, coste-eficiencia y causas de la reducción en el número de falsos positivos entre estas guías están reflejadas en la [tabla 2](#).

Encontramos 3 estudios prospectivos referentes al papel que representa el IFN- γ en el diagnóstico de la TBC pulmonar bacilífera. En el trabajo de Kang et al con 144 pacientes en Seúl se encuentra que tanto el QFT-G como el T.SPOT.TB presentan alto valor predictivo negativo y bajo valor predictivo positivo para el diagnóstico de TBC. En los resultados de otro estudio multicéntrico de 148 pacientes, Mazurek et al hallan que tanto el Mantoux como el QFT y el GFT-G tienen la misma sensibilidad para el diagnóstico de TBC, pero tanto con tuberculina como con IFN- γ no se podría descartar TBC en caso de resultado negativo. Gerogianni et al encuentran que solo un 68% de 191 pacientes con baciloscopias positivas presentó positivos los Mantoux y los QFT-G.

Discusión

Los datos de la revisión sistemática de Madhukar Pai et al⁸ muestran que tanto Mantoux como estas técnicas presentan una sensibilidad aceptable y, en concreto, el T-SPOT.TB fue superior a la tuberculina, mientras que el QFT-G fue similar. Sin embargo, en el caso de la especificidad, parece superior para los nuevos test en pacientes vacunados y similar entre pacientes no vacunados.

Por otro lado, en el metaanálisis de Menzies et al⁹ las sensibilidades tanto del QFT-G como del T-SPOT.TB se parecen, como muestran los intervalos de confianza. Al compararlos con el Mantoux, nuevamente el T-SPOT.TB presenta una sensibilidad mayor, mientras que no hay apenas diferencias con respecto al QFT-G. Se observa otra vez cómo presentan mayor especificidad las nuevas técnicas al compararlas con Mantoux, fundamentalmente en pacientes vacunados.

El estudio de Arend et al¹⁰ presenta una sensibilidad muy baja de estas técnicas, si bien hay que tener en cuenta que se realiza en pacientes no vacunados con BCG y que la población de referencia presenta una reducida prevalencia de ITL.

En coste-eficiencia¹¹⁻¹³, la mayor eficiencia de los 2 pasos se explicaría por el descenso de falsos positivos, lo que implicaría menos tratamientos innecesarios. Así, en el trabajo de Diel et al hay disminución de falsos positivos en un 77% al comparar los 2 pasos y un Mantoux de 5 mm. También la guía del Canadian Tuberculosis Committee y el NICE determinan como estrategia diagnóstica más coste-efectiva en su medio los 2 pasos, de hecho, en la población inglesa el gasto de esta estrategia fue de 26 libras *per quality-adjusted life-year* en contraposición a 150 libras *per quality-adjusted life-year* del QFT-G.

A pesar de la mayor especificidad de estas técnicas en las guías de práctica clínica consultadas¹⁴⁻¹⁶ por la no influencia de la BCG, la desaparición del efecto *booster* al no exponer al paciente a ningún antígeno y la discriminación con otras micobacterias tienen limitaciones.

No hay suficientes evidencias para usarlas en pacientes con VIH, inmunodeprimidos o tratados con antagonistas TNF- α . No obstante, la guía canadiense comenta que en estos pacientes se puede utilizar IFN- γ para confirmar un Mantoux positivo, pero no descartaría infección si el IFN- γ fuera negativo. La guía NICE solo encuentra un estudio favorable al QFT-G en VIH, pero con problemas metodológicos en su diseño. Tampoco existen suficientes evidencias, según las guías, para recomendar su uso en pediatría, y en estos casos se utiliza tuberculina.

Otro problema que apuntan los CDC es que el QFT-G no solventa el problema del período ventana que plantea el Mantoux. Esto obliga a repetir la prueba en 8-10 semanas si es negativa y a instaurar quimioprofilaxis hasta confirmar el resultado.

Para los CDC, la sensibilidad del QFT-G es inferior que la del Mantoux, pero ese inconveniente puede solventarse con los 2 pasos, con los que se gana sensibilidad con el Mantoux en el primer paso y especificidad con el QFT-G en el segundo paso.

La guía canadiense no recomienda su utilización para *screening* de TBC en poblaciones expuestas, trabajadores sanitarios, presos o personal de prisiones, pues la evidencia científica es escasa. En estos casos recomiendan Mantoux. Esta guía no recomienda la utilización ni de tuberculina ni de IFN- γ para *screening* de enfermedad entre inmigrantes, solo se realizaría *screening* con Mantoux al presentar características clínicas o epidemiológicas que impliquen factores de riesgo para TBC. El estudio de Mazurek et al¹⁷ tampoco las indica para diagnóstico de TBC, al tener la misma sensibilidad que el Mantoux, y tampoco Gerogianni et al¹⁸ las recomiendan para este fin por su baja especificidad.

Por los datos de la guía NICE y el estudio de Kang et al¹⁹, sería importante obtener datos sobre la prevalencia de la TBC y valorar la idoneidad de introducir QFT-G en cada población, de hecho, para la población de Seúl la alta prevalencia de TBC limita su uso. Para este fin serían de ayuda estudios epidemiológicos de la zona en concreto a fin de obtener datos sobre contactos que por edad u origen pudieran haberse vacunado.

En la bibliografía consultada no encontramos referencias al papel del IFN en reinfecciones tuberculosas. En un estudio de convivientes podemos encontrar pacientes infectados en estudios anteriores ya tratados correctamente. Un nuevo Mantoux será positivo y solo un aumento en milímetros con respecto al Mantoux anterior o aspectos epidemiológicos del tipo de contacto nos hará sospechar nueva infección y plantearnos nuevo tratamiento. Al no quedar esta cuestión resuelta, la indicación de tratamiento continúa siendo una cuestión clínica y epidemiológica. El actual protocolo recomienda no instaurar tratamientos si el paciente cumplió correctamente uno previo.

Lo conocido sobre el tema

- Para diagnosticar infección tuberculosa latente, el test clásico es el Mantoux.
- Hay nuevas publicaciones sobre técnicas basadas en detección de inmuferón- γ .
- Los protocolos utilizados en Atención Primaria no incluyen estas pruebas. Las dudas sobre efectividad y eficiencia podrían limitar su instauración generalizada.

Qué aporta este estudio

- Las nuevas técnicas de liberación de inmuferón- γ presentan, según la evidencia científica disponible, mayor especificidad que el Mantoux para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en el caso de contactos con tuberculosis pulmonar activa vacunados en la infancia con BCG.
- La estrategia diagnóstica más coste-efectiva para la infección tuberculosa latente consiste en *screening* con Mantoux y confirmación con QuantiFERON-Gold in tube.
- Deberían coordinarse los recursos y limitar su uso en los estudios de contactos a adultos inmunocompetentes vacunados de BCG, con Mantoux superior a 5 mm o casos con tuberculina dudosa.

Bibliografía

1. Caminero Luna JA, Casal Román M, Ausina Ruiz V, Pina Gutiérrez JM, Sauret Valet J. Diagnóstico de la tuberculosis. SEPAR 1997. [consultado 10/2009]. Disponible en: <http://www.separ.es>.
2. Chaves Sánchez F, Iñigo Martínez J. Tuberculosis e inmigración en España. Rev Esp Salud Pública. 2007;81:585-587. [consultado 10/2009]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-5727200700060001&lng=es&nrm=iso.
3. Lobo Barrero CA, Picó Juliá M, Guillén Enríquez J, Mahillo Durán B, Pereira Rodríguez M. La evolución de la tuberculosis en Andalucía 1997-2000. Análisis, recomendaciones y protocolos. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Dirección General de Salud Pública y Participación. Servicio de Programas de Salud Pública y Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación, 2002.
4. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Propuesta del Grupo de Trabajo de Expertos en Tuberculosis y del Grupo de Trabajo de Comunidades. Propuesta presentada y aceptada por la Comisión de de Salud Pública celebrada el 15 de noviembre de 2007. Medicina Preventiva Vol. XIII, N.º 4, 4.º Trimestre, 2007.
5. Kevin Fenton MD, Kenneth G, Castro MD. Prevention and control of tuberculosis in correctional and detention facilities: Recommendations from CDC. Endorsed by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis, the National Commission on Correctional Health Care, and the American Correctional Association. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 2006;55:1-44.
6. Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylá J, Domínguez JA, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Recomendaciones SEPAR 2008. [consultado 10/2009]. Disponible en: <http://www.separ.es>.
7. González Guitián C. Medicina basada en la evidencia en INTERNET: cómo buscar la mejor evidencia científica. [consultado 10/2009]. Disponible en: <http://www.fisterra.com>.
8. Madhukar Pai MD, Alice Zwerling MS, Dick Menzies MD. Systematic review: T-Cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An update. Ann Intern Med. 2008;149:177-84.
9. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007;146:340-54.
10. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwmann JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:618-27.
11. Diel R, Nienhaus A, Lodenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. Chest. 2007;131:1424-34.
12. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. Eur Respir J. 2006;28:35-44.
13. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: A cost-effectiveness analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11:16-26.
14. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Royal College of Physicians. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: NICE, 2006. [consultado 10/2009]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>.
15. Canadian Tuberculosis Committee. Public Health Agency of Canada. Interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. CDR. 2007;33. ACS-10.
16. Gerald H, Mazurek MD, John Jereb MD, Phillip LoBue MD, Michael F, Iademarco MD, et al. Centers for Disease Control and Prevention. 2005;54:49-55.
17. Mazurek GH, Weis SE, Moonan PK, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis. Clin Infect. 2007;45:837-45.

18. Gerogianni I, Papala M, Klapsa D, Zinzaras E, Petinaki E, Gourgoulialis KI. Whole-blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection in an unselected Greek population. *Respirology*. 2008;13l: 270–4.
19. Kang YA, Lee HW, Hwang SS, Um SW, Han SK, Shim YS, et al. Usefulness of whole-blood interferon-gamma assay and interferon-gamma enzyme-linked immunospot assay in the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Chest*. 2007;32:959–65.