

Concordancia de las pruebas de tuberculina e Interferón gamma en población reclusa^{1,2}

Marco Mouriño A*, Orcau Palau A**, Jané Galliga R***, Escribano Ibáñez M*, Caylà Buqueras JA**, Solé Zapata N*, del Baño Hollín L**, Quintero del Río S*, Ferrer Escobar MD***, Mangues Bafalluy J*, Guerrero Moreno RA****, Martín Sánchez V*****.

Servicios Médicos del Centro Penitenciario de Hombres de Barcelona¹. Servicio de Epidemiología de la Agencia de Salud Pública de Barcelona. CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP². Laboratorio de la Agencia de Salud Pública de Barcelona³. Área Sanitaria de la Secretaría de Servicios Penitenciarios y Justicia Juvenil del Departamento de Justicia de la Generalitat de Cataluña⁴. Instituto de Biomedicina. Universidad de León⁵.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar en población penitenciaria la concordancia de la prueba de la tuberculina (PT) y las pruebas de interferón gamma (IFG).

Material y Métodos: Estudio prospectivo realizado en una prisión en mayo-junio de 2009. Se estudian los ingresos sin antecedente de tuberculosis (TB) o con PT previa negativa o no realizada. Se realizó IDR de Mantoux (positivo ≥ 10 mm) y extracción sanguínea para prueba de IFG (QuantiFERON®-TB Gold). En los infectados, se realizó despistaje de TB. Se pasó un cuestionario y se solicitó consentimiento informado. El estudio fue aprobado por un Comité Ético ajeno a instituciones penitenciarias. La concordancia entre PT e IFG se basó en el índice Kappa.

Resultados: Se incluyeron 181 casos. El 62% eran extranjeros, el 17% vacunados por BCG, el 8,4% UDI y el 4% VIH+. En los extranjeros había más vacunados, menos UDI y menos infectados por VIH que en autóctonos ($p=0,02$, $p=0,02$, y $p=0,01$, respectivamente). La PT fue positiva en el 24% y la IFG en el 26%. Hubo información de ambas en 149 (82%) casos. El 15,8% fueron discordantes. El índice Kappa fue de 0,6 (0,4-0,7). La concordancia varió según subgrupos, siendo mayor en autóctonos ($kappa=0,8$) y menor en vacunados ($kappa=0,4$) e inmigrantes ($kappa=0,5$).

Conclusión: La concordancia global fue moderada-buena, pero en vacunados e inmigrantes fue menor. El nivel de discordancia aconseja ampliar el estudio, así como evaluar que prueba predice mejor el riesgo de progresión a TB y el coste-beneficio de ambas en la población reclusa de nuestro país.

Palabras Clave: prisiones; prueba de tuberculina; Interferón gamma; tuberculosis; tuberculosis latente; estudio comparativo; prevalencia; VIH.

CONCORDANCE OF TUBERCULIN TESTS AND INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAYS IN THE PRISON POPULATION

ABSTRACT

Objective: To study the agreement of Tuberculin Skin Tests (TST) and Interferon Gamma Release Assays (IGRA) when screening tuberculosis infection amongst inmates recently admitted to prison.

Materials and Methods: Prospective study conducted in a prison during the months of May and June 2009. Inmates without a TB history, with previous TST negatives or without prior TSTs were included. Participants signed an informed consent form and the study was approved by an independent Ethical Committee. TST (positive $10 \geq$ mm) and IGRA (Quantiferon TB-Gold) were performed and standardized data collection was carried out. The agreement between both tests was analysed using the Kappa index.

(1): Proyecto FIS expediente PI 08/1711.

(2): Accésit del V Premio de Investigación en Sanidad Penitenciaria 2010.

Results: A total of 181 people were included. 62% were foreign-born, 17% had previous BCG vaccination, 8.4% were IDUs and 4% HIV-infected. Foreign born subjects were more frequently vaccinated and presented less drug use and HIV infection than people born in Spain. ($p=0.02$, $p=0.02$ and $p=0.01$ respectively). TST results were positive in 24% and IGRA in 26%. Both tests were performed in 149 people (82%). Discordant results were observed in 15.8%. Agreement of the Kappa coefficient was 0.6 (CI 0.4-0.7). Agreement was better in the native population ($K=0.8$) and worse in BCG vaccinated ($K=0.4$) and foreign-born subjects ($K=0.8$)

Conclusion: Overall agreement was moderate and was less amongst vaccinated subjects and those born abroad. Extension of the study could be useful to evaluate which test better predicts the risk of progression to active TB and the cost-benefit of both tests among the prison population.

Key Words: prisons; tuberculin test; interferon-gamma; tuberculosis; latent tuberculosis; comparative study; prevalence; HIV.

Texto recibido: octubre 2010

Texto aceptado: febrero 2011

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las causas más importantes de muerte en el mundo, sobre todo en los países pobres^{1,2}. En los países industrializados, aunque su incidencia ha descendido notablemente en los últimos años, todavía hay grupos de población (indigentes, alcohólicos, inmigrantes “sin papeles”, etc.) especialmente expuestos³. Para conseguir un buen control de la TB, es necesario: a) diagnosticar precozmente y tratar a las personas con TB activa; y b) detectar a los infectados, que desde el 2000 son denominados individuos con TB latente^{4,5} y que presentan riesgo de progresión a TB activa.

Como método de identificación de los infectados, se utiliza clásicamente la prueba de la tuberculina (PT). De esta prueba, de técnica sencilla y de bajo coste económico, hay una gran experiencia, ya que fue estandarizada por la OMS a partir de 1951.

La PT tiene una sensibilidad próxima al 100% en sujetos con respuesta inmune normal, pero puede ocasionar falsos positivos tanto en personas infectadas por micobacterias no tuberculosas, como en los vacunados con BCG. Por otro lado, también puede dar lugar a falsos negativos si se aplica a pacientes con alteraciones de la inmunidad celular, como los infectados por el VIH, entre otros. Otros inconvenientes de la PT es que aumenta la carga de trabajo asistencial, en cuanto obliga a una segunda visita a las 48-72 h para realizar la lectura, y que tiene limitaciones relacionadas con la técnica de aplicación, que ha de ser intradérmica y no subcutánea, con la interpretación de los resultados y con el efecto *booster* o efecto rebote si hay un uso repetido de la prueba. Con objeto de evitar estos inconvenientes, han surgido nuevas técnicas de identificación de la infección, basadas en la detección in vitro de los niveles de interferon gamma (INF- γ) producido por los linfocitos

T ante la estimulación de antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Estas técnicas, denominadas IGRAS (*Interferón-Gamma Release Assays*) son más específicas que la PT, pero han mostrado una sensibilidad dispar. El **objetivo** de nuestro trabajo es estudiar en una población con elevada tasa de infección tuberculosa, como es la penitenciaria, la concordancia de la PT, utilizada rutinariamente en prisión, y las pruebas de interferón gamma (IFG).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo y transversal realizado tres días a la semana durante los meses de mayo y junio de 2009 que incluyó a los ingresados en una prisión de preventivos y que cumplían los siguientes criterios: a) no tener antecedente de TB; y b) no haberse realizado antes PT o tener PT previa con resultado negativo. Para evitar el efecto “booster” o efecto rebote, se descartaron los pacientes que tenían PT negativa, pero en los que se había realizado la prueba en un plazo ≤ 15 días.

A los pacientes que cumplían estos criterios, se les realizó la PT mediante intradermorreacción de Mantoux, aplicándose 2U de PPD RT 23. Se consideró que la prueba era positiva cuando el resultado, tras lectura a las 48-72 h, era igual o superior a 10 mm. Además, se tomó una muestra sanguínea para práctica de QuantiFERON®-TB Gold. La cuantificación del IFG se realizó siempre en el laboratorio de la Agencia de Salud Pública de Barcelona y el resultado se consideró positivo si era $\geq 0,35$ UI/mL. Las extracciones se efectuaron durante tres días a la semana, entre el 4 de mayo y el 29 de junio de 2009. A todos los estudiados, se les entregó una hoja informativa y se les solicitó la firma del documento de “consentimiento informado”, que había sido redactado en varios idiomas. El

estudio contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación de la fundación Gol i Gorina, ajeno a la Administración Penitenciaria.

Los pacientes fueron visitados siempre por el mismo facultativo. Cuando la PT fue positiva, se realizó el correspondiente cribaje de TB según el protocolo vigente en el establecimiento penitenciario. Se pasó un cuestionario que recogía las siguientes variables: a) edad; b) origen (español vs otros); c) reingresos en prisión; d) consumo de heroína y/o cocaína; e) vía de administración (parenteral vs otras) en su caso; y f) serología VIH.

Se estudió la concordancia entre la PT y la prueba IFG. Como método de la concordancia se ha utilizado el índice Kappa ($\kappa = P_o - P_e / 1 - P_e$; en el que "P_o" es la proporción de la concordancia observada en tanto por 1, y "P_e" es la proporción de concordancia esperada por puro azar). Para valorar el grado de concordancia en función del índice de Kappa se han seguido los márgenes establecidos por Landis y Koch⁶.

RESULTADOS

Se evaluaron 221 pacientes y 181 (89%) se incluyeron en el estudio. Todos los pacientes eran hombres, dadas las condiciones para el ingreso en el centro penitenciario. La edad media fue de 32 años (rango: 19-66). El 62% eran extranjeros, mayoritariamente de países del Magreb (38%), América Latina (30%) y del Este de Europa (12%). Los extranjeros eran más jóvenes que los españoles (30,7 vs 35,1 años; $p=0,002$). El 17% de los estudiados tenía antecedente de vacunación por BCG, el 8,4% eran UDI o exUDI y el 4% estaba infectado por el VIH.

Los presos extranjeros (62%) estaban más frecuentemente vacunados por la BCG (22% vs 9% de los españoles; $p=0,02$), eran menos consumidores endovenosos de heroína y/o cocaína (5% vs 15% de los españoles; $p=0,02$) y estaban menos infectados por el VIH (0,9% vs 8,7%; $p=0,01$). Además, y en cuanto al VIH, el 86% de los que se sabían infectados eran o habían sido previamente UDIs.

La PT fue positiva en el 26,8% y la IFG fue positiva en el 24,8% (tabla I). Se dispuso de información de ambas pruebas en 149 (82%) casos. El 33,6% (20% de los autóctonos y 41,5% de los inmigrantes) presentó al menos una prueba con resultado positivo. Hubo 2 pacientes, ambos con PT negativa, que tuvieron un resultado de IFG indeterminado. En los casos con IFG +, la cifra mediana de Quantiferon fue de 2,04 UI (rango: 0,36-31,19). El total de pruebas discordantes fue del 15,8%. El índice Kappa fue de 0,6 (0,4-0,7),

que representa una valoración con interpretación moderada-buena (tabla II).

Prueba	Mantoux +	Mantoux -
IFG +	27 (18,1%)	10 (6,7%)
IFG -	13 (8,7%)	99 (66,4%)

■ Resultados discordantes (15,8%).

Índice Kappa: 0,6 (0,4-0,7).

Tabla I. Distribución de la infección tuberculosa según prueba realizada y grado de concordancia.

Valoración del Índice Kappa	
Valor de κ	Fuerza de la concordancia
<0,20	Pobre
0,21-0,40	Débil
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Buena
0,81-1,00	Muy buena

Tabla II. Escala de interpretación del valor de κ .

La concordancia entre ambas pruebas variaba según el subgrupo considerado (tabla III), siendo mayor en los autóctonos ($\kappa=0,8$) y menor en vacunados ($\kappa=0,4$) e inmigrantes ($\kappa=0,5$). Debe resaltar-se que en los 94 inmigrantes se registraron 20 resultados discordantes, mientras que en los 55 autóctonos sólo 3 ($p=0,01$).

DISCUSIÓN

La prevalencia de infección tuberculosa hallada en nuestro estudio es variable según el criterio que se emplee, pero en cualquier caso es muy elevada. De hecho, la prevalencia obtenida en este trabajo es más elevada que la observada en presos de otros países desarrollados como Italia (17,9%)⁷ o Austria (13%)⁸, a pesar de que en estos estudios el punto de corte fue ≥ 5 mm. Y aunque este punto de corte también complica la comparación con estudios previos realizados hace 15 años en presos de Cataluña⁹, es de destacar que la diferencia de prevalencias (> del 25% entre ambos trabajos) parece indicar claramente que los ingresados actualmente en prisión presentan menos infección por TB (ITB) que los que ingresaban en aquella época. Es muy posible, sin embargo, que un factor que esté limitando la reducción de la ITB en los encarcelados sea el aumento de población presa extranjera ocurrido en los últimos años (el 62% de los estudiados en nuestra

investigación), que generalmente procede de países pobres y presenta mayor infección. Diversos estudios realizados con población inmigrante llegada o residente en Barcelona han confirmado la alta prevalencia de ITB en este grupo, aún cuando hay importantes variaciones de infección según sea el lugar de origen de los estudiados¹⁰⁻¹².

La prevalencia de ITB hallada en este trabajo con ambas técnicas (24% y 26% con la PT y la IFG, respectivamente) supone una concordancia moderada-buena entre ellas ($\kappa=0,6$; IC: 0,4-0,7) y esta concordancia es muy similar a la obtenida en estudios efectuados en población inmunocompetente ($\kappa=0,59$ ¹³ y $0,65$ ¹⁴), en trasplantados ($\kappa=0,6$ ¹⁵), en trabajadores sanitarios ($\kappa=0,56$)¹⁶ y próxima a la observada en niños ($\kappa=0,78$ ¹⁷). Sin embargo, resulta dispar su comparación con estudios realizados en población con infección por el VIH, donde se han obtenidos concordancias bajas ($\kappa=0,37$ ¹⁸ y $0,38$ ¹⁹), pero también concordancias muy similares a las de la población inmunocompetente ($\kappa=0,52$ - $0,6$ ²⁰ ó $0,54$ ²¹). Esto demuestra que la especificidad de estas pruebas es muy alta, pero su sensibilidad muy variable y probablemente, como ya han citado otros autores, se precisen estudios amplios para determinar el papel correcto del IGRAs en situaciones clínicas complejas como las de los inmunodeprimidos²²⁻²⁴. Sí hay consenso y resultados concluyentes, en cambio, en que hay gran discordancia entre la PT y los IGRAs cuando se aplican en población vacunada con BCG ($\kappa=0,02$ ²⁵) ya que los IGRAs utilizan antígenos codificados en la región RD1 de *M.tuberculosis*, que están ausentes en la vacuna BCG y parecen tener una enorme capacidad para detectar individuos infectados¹⁴. Posiblemente, sea la vacunación BCG, muy extendida en países poco desarrollados, la responsable de la menor concordancia ($\kappa=0,43$ ²⁶ y $0,40$ ²⁷) obtenida en estudios realizados con población inmigrante. También en nuestro trabajo en ambos subgrupos el índice de concordancia fue menor que en población no vacunada o autóctona.

En cualquier caso, es de resaltar que no es fácil la comparación entre los numerosos estudios publicados

sobre concordancia de la PT y los IGRAs, ya que se han realizado con diferentes tipos de población, distintas situaciones clínicas, diferentes criterios de positividad de la PT e incluso diferente tipo de IGRAs. Puede afirmarse que las tecnologías *in vitro* disponen de algunas ventajas obvias (son rápidas, son más reproducibles, preservan la confidencialidad, son menos subjetivas en la interpretación, no tienen reacción cruzada con la BCG, no producen efectos “booster” y evitan la pérdida de casos que no acudían a la lectura de la PT), pero también tienen el inconveniente de ser más caras, precisar personal adiestrado y no ser totalmente específicas de *M. tuberculosis*, ya que comparten antígenos con *M. kansasii*, *M. szulgei* y *M. marinum*)²³. Aunque la implantación de este tipo de técnicas puede implicar un elevado coste económico probablemente son más eficaces y rentables en una amplia gama de escenarios y, a medio plazo, pueden suponer un importante ahorro de recursos sanitarios, en cuanto disminuyen los fasos positivos y los gastos subsiguientes¹⁴.

Las indicaciones actuales de las IGRAs no son uniformes. Son pocas las normativas que explícitamente usan los grados de evidencia científica^{28,29} y las revisiones sistemáticas³⁰ y pocos los países (16, entre ellos España)¹⁴ que han hecho recomendaciones específicas sobre el uso de estas pruebas. Las recomendaciones son generalmente de tres tipos: a) la sustitución de la PT por los IGRAs; b) la utilización indistinta; o c) la estrategia *two steps* (PT seguido de IGRAs), aunque no hay una normativa común y aceptada universalmente. La postura más extendida es que probablemente los IGRAs no deban de momento sustituir, pero sí complementar a la PT en algunos casos. Sin embargo en algunas instituciones cerradas, como las prisiones, estudiar cuál de estas pruebas predice mejor el riesgo de presentar TB es enormemente relevante, sobre todo dado el tipo de población ingresada y la alta prevalencia de ITB. Por ello, y a la vista de la experiencia obtenida con este trabajo, se recomienda ampliar el estudio a otros centros penitenciarios, de forma que pueda evaluarse que prueba predice mejor el riesgo de progresión a TB, así como el coste-beneficio de ambas en la población reclusa de nuestro país.

Grupo	Nº casos	PT+/IFG+	PT+/IFG-	PT-/IFG+	PT-/IFG-	Indice Kappa
Vacunados	22	3	4	1	14	0,4 (0-0,8)
No vacunados	120	22	4	11	83	0,6 (0,5-0,8)
Autóctonos	55	8	0	3	44	0,8 (0,8-1)
Inmigrantes	94	19	10	10	55	0,5 (0,3-0,7)
Total	149	27	10	13	99	0,6 (0,4-0,7)

PT: Prueba de la Tuberculina; IFG: Interferon gamma.

Tabla III. Concordancia entre la PT y la IFG en los subgrupos estudiados.

CORRESPONDENCIA

Dr. Andrés Marco
CPH Barcelona
C/Entenza, 155. Barcelona 08029.
andres.marco.m@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. *Lancet* 2007; 370: 2030-2043.
2. WHO. Global Tuberculosis Control 2009. WHO/HTM/TB/2009. 411. Geneva: World Health Organization: 2009.
3. Fernández de la Hoz K. Tuberculosis en la Unión Europea: situación epidemiológica y estrategias para su control. *Enf Emerg* 2007; 9: 182-183.
4. Center for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection *MMWR*; 2000;43 (No. RR=6).
5. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir care Med* 2000; 161: S222-S247.
6. Landis JB, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-74.
7. Carbonara S, Babudieri S, Longo B, Starnini G, Monarca R, Brunetti B, et al. Correlates of Mycobacterium tuberculosis infection in a prison population. *Eur Respir J* 2005; 25: 1070-6
8. Butler T, Levy M. Mantoux positivity among prison inmates--New South Wales, 1996. *Aust N Z J Public Health* 1999; 23: 185-8.
9. Martín V, González P, Caylá JA, Mirabent J, Cañellas J, Pina JM, et al. Case-finding of pulmonary tuberculosis on admission to a penitentiary centre. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 49-53.
10. Durán E, Cabezos J, Ros M, Terre M, Zarzuela F, Bada JL. Tuberculosis en inmigrantes recién llegados a Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 525-8.
11. Rivas FPJ, Nacher M, Corrillero J, García-Herreros T. Prevalencia de la infección tuberculosa entre los inmigrantes magrebíes. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 245-249.
12. Alcaide J, Altet MN, de Souza ML, Jiménez-Fuentes MA, Milà C, Solsona J. Búsqueda activa de tuberculosis en inmigrantes en Barcelona. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 453-8.
13. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman 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.
14. de Souza M. Diagnóstico de la infección tuberculosa en inmunocompetentes a través de los iGRAs. *Enf Emerg* 2007; 9: 190-6.
15. Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, Doucette K, Shokoples S, Peleg AY, et al. Comparison of quantiferon-TB gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 2797-801.
16. Álvarez-León EE, Espinosa-Vega E, Santana-Rodríguez E, Molina-Cabrillana JM, Pérez-Arellano JL, Caminero JA, et al. Screening for tuberculosis infection in spanish healthcare workers: Comparison of the QuantiFERON-TB gold in-tube test with the tuberculin skin test. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 876-83.
17. Lucas M, Nicol P, McKinnon E, Whidborne R, Lucas A, Thambiran A, et al. A prospective large-scale study of methods for the detection of latent Mycobacterium tuberculosis infection in refugee children. *Thorax* 2010; 65: 442-8.
18. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 737-42.
19. Jones S, de Gijzel D, Wallach FR, Gurtman AC, Shi Q, Sacks H. Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:1282-9.
20. Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, Van Cutsem G, Meintjes GA, Morroni C, et al. Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 514-2.
21. Mardani M, Tabarsi P, Mohammadtaheri Z, Chit-saz E, Farokhzad B, Hadavand F, et al. Performance of QuantiFERON-TB Gold test compared to tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in HIV- positive individuals in Iran. *Ann Thorac Med* 2010; 5:43-6.
22. Pai M, Riley LW, Colford Jr JM. Interferon- assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761-76.
23. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommen-

- dations for research. *Ann Intern Med* 2007; 146: 340-54.
24. Casas S, Alcaide F, Santín M. Alternativas a la prueba de la tuberculina. <http://www.sogapar.org/pneuma/pneuma9/pneuma-n-9-5a.pdf>.
 25. Katsenos S, Nikolopoulou M, Konstantinidis AK, Gartzonika C, Gogali A, Margelis I, et al. Interferon-gamma release assay clarifies the effect of bacille Calmette-Guérin vaccination in Greek army recruits. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 545-50.
 26. Orlando G, Merli S, Cordier L, Mazza F, Casazza G, Villa AM, et al. Interferon-gamma releasing assay versus tuberculin skin testing for latent tuberculosis infection in targeted screening programs for high risk immigrants. *Infection* 2010; 38: 195-204.
 27. Saracino A, Scotto G, Fornabaio C, Martinelli D, Faleo G, Cibelli D, et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) for the screening of latent tuberculosis in recent immigrants to Italy. *New Microbiol* 2009; 32: 369-76.
 28. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-11): 1-166.
 29. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Tuberculosis: clinical, diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. <http://www.nice.org.uk.2006>.
 30. Canadian Tuberculosis Committee (CTC). Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep*. 2008 Oct; 34(ACS-6): 1-13.