

Interpretación de la PPD, Fundamentos Fisiopatológicos y enfoque práctico

PPD Interpretation

Physiopathology background and practice assessment

Carlos E Pérez MD*. Andrés Borda MD**.

RESUMEN

La Tuberculosis (TB) es un problema de salud pública, y la PPD (Tuberculina) se constituye en una herramienta para la detección de la TB latente. La interpretación de la PPD a través de un modelo que involucre el componente fisiopatológico, el sistema inmune del paciente y sus factores de riesgo permite una decisión correcta sobre tratar o no una TB latente de alta prevalencia de TB. En esta revisión se introduce un modelo racional de interpretación de la Tuberculina.

Palabras Claves: Tuberculina, tuberculosis latente, BCG vacunación, PPD.

ABSTRACT

Tuberculosis is a public health trouble, and PPD is a tool for latent TB infection detection. The PPD interpretation in a model that include physiopathologic features, immune system and risk factors allow a right decision about treatment of latent TB infection in a high prevalence place. This review is a introduction to a rational PPD interpretation.

Key Words: PPD, Latent TB infection, BCG vaccine.

INTRODUCCIÓN

En el 2005 se cumplieron 100 años desde cuando Robert Koch (1843–1910) recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por su trabajo en Tuberculosis al igual que el desarrollo de la Tuberculina. A pesar del gran conocimiento adquirido en el siglo pasado sobre la biología del *Mycobacterium tuberculosis* la TB persiste como una gran causa de mortalidad y morbilidad, afectando casi a la tercera parte de la población mundial (1). Cada año hay nueve millones de casos nuevos y tres millones de muertes anuales, siendo el 95% de los casos y el 98% de las muertes en países no industrializados (2). En Colombia dos terceras partes de las entidades territoriales tuvieron incidencias superiores al promedio nacional (26 por 100000 habitantes) con seis departamentos clasificados como de muy alto riesgo, lo cual constituye un gran problema de salud pública (3).

Dentro de las estrategias para el control y transmisión de la TB en la comunidad, la Tuberculina (*Purified Protein Derivative* – PPD) permanece como la prueba para este propósito. En las más recientes guías de la American Thoracic Society(4), la decisión de tratar o

no a una Infección por TB latente está basada en los resultados de la prueba de Tuberculina. Pero aún existe en la práctica médica mucha confusión a la hora de interpretar la prueba de PPD, al igual que la identificación y la indicación de iniciar o no tratamiento para TBC latente o definir la necesidad de búsqueda de TB activa.

Para una aproximación más racional y más lógica en la interpretación de la PPD se introduce un modelo basado en tres componentes principales (tabla 1). El primero consiste en el fundamento fisiopatológico que está compuesto por la integridad del sistema inmune del paciente y por la presencia o ausencia del *Mycobacterium tuberculosis*. El segundo componente está dado por la situación clínica que integra las características epidemiológicas y condición clínica del paciente y el tercer elemento es por el valor cuantitativo del la PPD.

Ninguno de los tres componentes del modelo de interpretación de la PPD puede ser visto de forma aislada, solo el análisis de los tres elementos le permite al clínico tomar una decisión.

* Médico Infectólogo. Jefe Unidad de Infectología. Hospital Militar Central.

** Medicina Interna Hospital Militar Central. Universidad Militar Nueva Granada.

Tabla 1. Componentes del modelo de interpretación de la PPD

Modelo de interpretación de la PPD
Fundamento Fisiopatológico <ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta de Hipersensibilidad (Integridad del Sistema Inmune) 2. Presencia o no del <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>.
Situación Clínica <ol style="list-style-type: none"> 1. Características Epidemiológicas 2. Condición Clínica (Reactivación o Reinfeción)
Valor cuantitativo de la PPD

FUNDAMENTO FISIOPATOLÓGICO

1. Respuesta de Hipersensibilidad (Integridad del Sistema Inmune)

- La PPD es un ejemplo clásico de una reacción de hipersensibilidad retardada, la cual representa una forma de reacción inmunitaria mediada por células en la que la última célula efectora es el fagocito mononuclear (macrófago) (5). Esta reacción tiene varios componentes: 1. *fase de reconocimiento*: las células CD4 y a veces CD8 reconocen antígenos proteicos extraños presentados en la superficie de las APC (células presentadoras de antígenos). 2) *fase de activación*: las células T secretan citocinas y proliferan. 3) *fase efectora*: posee un componente inflamatorio en donde existe migración de células inflamatorias en el tejido que contiene el antígeno y una etapa de resolución donde los macrófagos activados por las citocinas eliminan el antígeno extraño (6)

En la interpretación de una prueba como la tuberculina es necesario tener en cuenta si el sistema inmune del paciente está en capacidad de desarrollar la tres fases de una reacción de hipersensibilidad retardada.

2. Presencia o ausencia del *Mycobacterium tuberculosis* en el paciente.

- El segundo componente del fundamento fisiopatológico de la Tuberculina, es la posibilidad hipotética de la presencia del *Mycobacterium tuberculosis* en el contexto de una TB latente vs TB activa. como elemento que desencadena la respuesta de hipersensibilidad (7)

SITUACIÓN CLÍNICA

1. Características Epidemiológicas

Como principio la tuberculina es un método solo probado para la identificación de pacientes con infección por *M tuberculosis* que no tienen la enfermedad por TB(8). Sin embargo, el saber en qué grupo de riesgo se está realizando la prueba nos serviría para definir una TB latente o la posibilidad de una TB activa.

Existen tres grupos de riesgo basados en estudios epidemiológicos (9).

2. Pacientes con riesgo incrementado de exposición a pacientes con TB

- a. Personas con reciente contacto estrecho con personas con conocida TB activa.
- b. Trabajadores de la salud que tratan pacientes con TB.

2. Pacientes con riesgo incrementado de infección por TB.

- a. Pacientes en regiones de alta prevalencia de TB.
- b. Indigentes.
- c. Personas que viven o trabajan con pacientes "crónicos"

3. Riesgo incrementado de TB activa una vez que la infección ha ocurrido.

- a. Personas VIH positivos (10).
- b. Personas con infección reciente de Tuberculosis.
- c. Usuarios de drogas endovenosas.
- d. Pacientes con enfermedad renal / Hemodiálisis.
- e. Pacientes con silicosis.
- f. Pacientes con diabetes mellitus.
- g. Pacientes que reciben terapia inmunosupresora.
- h. Pacientes con cáncer de cabeza y cuello.
- i. Pacientes con cáncer hematológico.

- j. Personas malnutridas o que han perdido más del 10% de su peso ideal.
- k. Personas que han sido llevados a gastrectomía o bypass yeyuno ileal.

3. Condición Clínica (Reactivación o Reinfeción)

Por décadas, basados en el modelo matemático desarrollado en 1960 por Ferebee y col, se asumió que la tuberculosis postprimaria era usualmente causada por reactivación de infección endógena más que una infección exógena.

Pero en regiones de alta incidencia de TB la Reinfeción endógena es la principal causa de TB postprimaria después de una cura previa (11).

VALOR CUANTITATIVO DE LA PPD.

El tamaño de la reacción de la PPD en la piel ayuda a determinar la probabilidad de infección por tuberculosis y el riesgo de tuberculosis activa en poblaciones definidas de pacientes (12). De acuerdo con el tamaño de la induración en la piel se interpreta así:

Induración menor de 5 mm (Prueba PPD negativa)
 Induración entre 5 a 9 mm (Prueba PPD intermedia)
 Induración mayor de 10 mm (Prueba de PPD mayor)

Basados en el valor cuantitativo de la PPD y correlacionándola con los grupos epidemiológicos de riesgo, es posible construir tres grupos según la ATS (13).

- **Reacción cutánea negativa.** (Induración menor de 5 mm).
 - a. Se interpreta como negativa en pacientes adultos que no tienen contacto con casos de TBC activa en los últimos tres meses, no hay factores de riesgo para inmunosupresión.
- **Reacción cutánea intermedia** (induración 5 a 9 mm)
 - a. Se interpreta como positiva si se identifica su paciente en categoría de alto riesgo como: VIH positivo, Contacto con personas TB activa, evidencia radiológica de lesiones que sugieren lesiones previas de TB. Pacientes trasplantados o inmunosuprimidos que reciben corticoides (15 mg/día) por más de 3 meses (14).
- **Reacción cutánea mayor** (induración mayor a 10 mm)
 - a. Se interpreta positiva en pacientes en la categoría de alto riesgo como: VIH positivo, Contacto con personas TB activa, Evidencia Radiológica de lesiones que sugieren lesiones previas de TB. Pacientes trasplantados o inmunosuprimidos o

que reciben corticoides (15 mg/día) por más de 3 meses (15).

- b. Se interpreta positiva en Pacientes con una condición medica que incrementa el riesgo de tuberculosis como: diabetes mellitus, enfermedades hematológicas o reticuloendoteliales tales como leucemia o enfermedad Hodgkin, usuarios de drogas endovenosas o con factores de riesgo de adquirir VIH, carcinoma de cabeza, cuello y pulmon, enfermedad renal terminal, pérdida de peso > 10%, gastrectomía o bypass yeyunoileal.

Teniendo en cuenta la presencia de la características clínicas y epidemiológicas ya descritas se solicita la prueba de tuberculina o PPD. Es muy importante asegurar que se realice con la técnica adecuada (16) y su lectura la haga personal entrenado para disminuir la variabilidad en el reporte (17) y como veremos más adelante la presencia de falsos positivos o negativos. Una vez reportado el valor cuantitativo de la tuberculina se debe relacionar con modelo de interpretación de la PPD (Grafica 1 y Tabla 2):

Para fines didácticos desarrollaremos a través de varias situaciones clínicas los puntos clave a tener en cuenta cuando se interpreta la PPD.

Puntos claves

- **PPD - VIH**
 - La alta prevalencia de anergia en pacientes VIH + es casi de un 80% la cual se correlaciona con el nivel de CD4 en el momento de realizar la PPD (18).
 - Pacientes anérgicos con infección por VIH quienes residen en áreas con alta prevalencia de tuberculosis son considerados para quimioprofilaxis (19).
 - La PPD tiene menor valor para soportar el diagnóstico de TB cuando los CD4 están < 200, mientras que una PPD > 5 mm apoya el diagnóstico en paciente con VIH cuando el recuento de CD4 > 200 (18)
 - Pruebas simultáneas para anergia cutánea con múltiples antígenos tales como rubeola, toxoide tetánico, cándida fue sugerido por el CDC (21). Sin embargo, el uso de pruebas de anergia posee mucha variabilidad y carece de estandarización y reproducibilidad.
 - Los test de anergia rutinarios en pacientes VIH no se recomiendan ampliamente en personas en riesgo para TB (22)
- **PPD en el paciente que recibe terapia biológica**
 - La TB en la literatura norteamericana describe una incidencia de 41 casos por 100000 perso-

Tabla 2. Indicaciones de tratamiento basado en el valor de PPD, factores de riesgo e Integridad del sistema inmune.

Sistema inmune	inmuno Competente	Menos de 5 mm No dar tratamiento	5 a 9 mm No dar tratamiento	10 a 15 mm ç No dar tratamiento	Ausentes	Factores y grupos de riesgo**
	Booster #					
	inmuno Suprimido	Busqueda de TB activa § Tratamiento**	Busqueda de TB activa § Tratamiento**	Busqueda de TB activa § Tratamiento**	Presentes	

- * No se indica tratamiento, solo en niños o adolescentes recientemente expuestos. En esta categoría el paciente pudo estar en contacto o poseer *M tuberculosis*, pero el beneficio del tratamiento es superado por el riesgo de Hepatotoxicidad.
- ** Factores de riesgo dados por: Pacientes con riesgo incrementado de exposición a pacientes con TB a) **Personas con reciente contacto estrecho con personas con conocida TB activa.** b) **Trabajadores de la salud que tratan pacientes con TB.** Pacientes con riesgo incrementado de infección por TB. a) **Pacientes en regiones de alta prevalencia de TB.** b) **Indigentes** c) **Personas que viven o trabajan con pacientes “crónicos”** Riesgo incrementado de TB activa una vez que la infección ha ocurrido. a) **Personas VIH positivos.** b) **Personas con infección reciente de Tuberculosis (evidencia radiológica de una lesión fibrótica sugestiva de TB).** c) **Usuarios de drogas endovenosas.** d) **Pacientes con enfermedad renal / Hemodiálisis.** e) **Pacientes con silicosis.** f) **Pacientes con diabetes mellitus.** g) **Pacientes que reciben terapia inmunosupresora.** h) **Pacientes con cáncer de cabeza y cuello.** i) **Pacientes con cáncer hematológico.** j) **Personas malnutridas o que han perdido más del 10% de su peso ideal.** k) **Personas que han sido llevados a gastrectomía o bypass yeyunoileal.**
- *** Integridad de sistema inmune para montar una respuesta de hipersensibilidad retardada.
- § En estas categorías es muy importante haber descartado TB activa basado en la historia clínica, examen físico, rx de tórax y examen de esputo antes de iniciar tratamiento para TB latente.
- ç Pacientes con PPD > 15 mm se considera indicación de tratamiento , previamente haber descartado TBC activa.
- # La búsqueda del fenómeno Booster disminuye el número de falsos negativos en la prueba de PPD

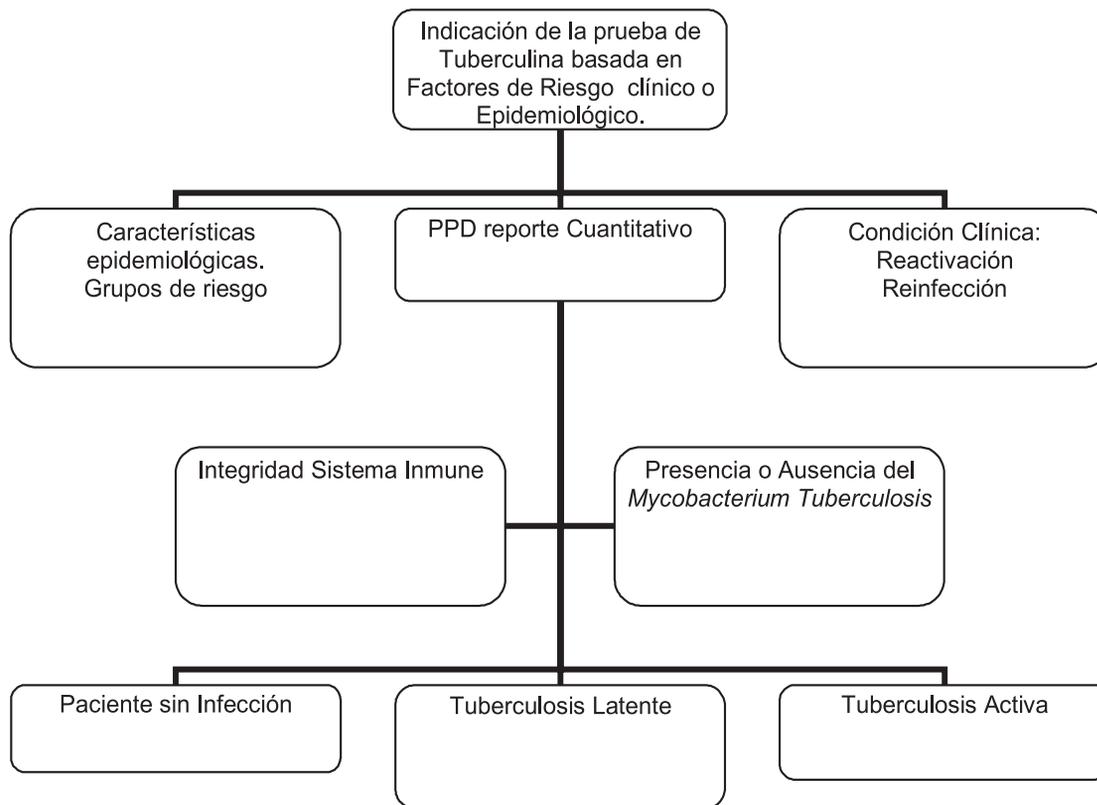


Figura 1. Flujograma de interpretación de PPD

- nas/año en pacientes con artritis reumatoide (AR) que reciben terapia biológica esta incidencia es mucho más alta que pacientes con AR sin terapia biológica (6,2 por 100000)(23)
- En Colombia no existen estudios sobre esta incidencia, pero en comunicación personal (HOMIC) se observa hasta el 8% en el primer año de seguimiento de pacientes con AR que reciben Terapia Biológica.
 - El riesgo relativo de reactivación de TB en pacientes con terapia biológica es de 2,0 (2,1– 2,8) (24).
 - El test de anergia no es recomendado. (25)
 - La utilidad del seguimiento con PPD en pacientes con PPD negativa al inicio de la terapia biológica no ha sido establecido en la literatura.
 - Los Anti-TNF alfa no disminuyen la sensibilidad de la prueba de PPD (26).
- **PPD y BCG**
 - Solo el 8% de las personas que recibieron vacuna con BCG al nacer tienen la PPD positiva 15 años después(27).
 - En zonas de alta prevalencia de TB, la recomendación de la ATS es ignorar la historia de vacunación con BCG en el momento de interpretar la PPD(4)
 - **PPD en el paciente renal en hemodiálisis**
 - Los pacientes en hemodiálisis están en riesgo de desarrollar TB 6 a 16 veces más que la población general debido a la alteración de la inmunidad celular en el paciente con falla renal crónica(28) y al alto contacto hospitalario y con drogas inmunosupresoras.
 - Aun cuando la tasa de anergia es alta, la tuberculina es útil en pacientes en hemodiálisis; es fácil de realizar y barata. Algunos autores recomiendan repetir la prueba con dosis altas de PPD en pacientes con alto riesgo de TB. La prueba de anergia con antígeno con *Candida* puede ser útil en determinar el valor de la PPD (29).
 - El efecto Booster en pacientes en Hemodiálisis es detectado en 24,3% de pacientes con PPD negativa en la prueba inicial (30).
 - **PPD y paciente desnutrido**
 - La baja positividad de PPD y la alta tasa de anergia se encuentran relacionados con anemia e hipoalbuminemia (31).
 - Akiyama et al, encontró una directa correlación entre la ingesta de proteínas de la dieta y la reactividad cutánea (32).
 - El Booster tiene un papel en estos pacientes. No hay estudios sobre el papel del test de anergia.
 - **PPD en el paciente que va ser trasplantado**
 - La positividad de PPD pretrasplante renal tienen baja sensibilidad y especificidad para predecir la tuberculosis posttrasplante (33).
 - La PPD tiene una sensibilidad y especificidad del 50% y 52% respectivamente en predecir la TBC post ransplante (33).
 - El VPP era solo de 5%, mientras que el VPN era del 95%. La sensibilidad se incrementaba al 75% excluyendo la anergia en el paciente pretrasplante (33).
 - 95% de los casos con PPD positiva no desarrollaron TB después del trasplante durante un periodo de observación de 2 años.
 - La utilidad de la PPD para la predicción de TB postransplante necesita ser examinado en estudios mucho más grandes.
 - **Interpretación de PPD repetida. (Fenómeno Booster , Conversión , Reversión)**
 - El **efecto Booster** consiste en un refuerzo de la respuesta inmune debilitada a la tuberculina (no ausente) por la primera prueba empleada. El resultado de la segunda prueba realizada entre la 1 a 5 semanas (35) se considera positivo (34).
 - **Conversión** se define como el desarrollo de hipersensibilidad retardada a antígenos *Mycobacterium tuberculosis* posterior a nueva infección por *M tuberculosis*, micobacterias no tuberculosis o vacunación BCG (34).
 - **Reversión** es la negativización después de PPD repetidas (34).
 - Variabilidad ínterobservador de la lectura de la PPD resulta en una desviación Standard de 2,3 mm a 2,5 mm (36).
 - 6 mm es el valor a tener en cuenta como cambio estadísticamente significativo en conversión, reversión y Booster desde 6 mm.
 - El 8.1% de las PPD reactivas revierten a verdaderas negativas cuando se realiza nueva PPD al año (37).
 - La frecuencia del fenómeno Booster incrementa con la edad y es más prevalente en los pacientes vacunados con BCG.
 - **PPD en el paciente trabajador de la salud.**
 - En contraste a las recomendaciones del CDC, Stead y col describen en su estudio que la infección por TB en trabajadores de la salud la observa con PPD mayor de 15 mm o en casos de conversión a las 8 semanas después de la exposición, para los cuales indica tratamiento. En los otros casos el riesgo de hepatotoxicidad supera el riesgo de progresión a TB activa (38).
 - Se indica una PPD preexposición y una PPD postexposición.

- En todo caso interpretado positivo se debe descartar TB activa.
- **Falsos negativos.**
 - Técnicos: Tuberculina usada, método de administración, interpretación (39-41).
 - Biológicos:
 - § Infecciones: Viral (HIV, varicela, rubéola) vacunación con virus vivos. Bacterias (fiebre tifoidea), hongos, TBC pulmonar severa, TBC miliar (42 – 43).
 - § Relacionadas con la edad < 6 semanas y ancianos (44).
 - § Malnutrición.
 - § Enfermedades que afectan la función de las células T (neoplasias hematológicas, cáncer, sarcoidosis, falla renal) (45 - 46).
 - § Drogas (corticoides, azatioprina, ciclosporina, etc.) (44).
- **Falsos Positivos**
 - § Técnicas: lote de PPD, contaminación, mucho antígeno (>0,1 ml), error de lectura, métodos por punción, eritema vs. induración.(39)
 - § Biológicos: reactividad cruzada (vacunación BCG, infección por micobacterias no tuberculosas) (47-48).
- **PPD en Colombia**
 - Desafortunadamente la PPD ha caído en desuso tal vez debido a una interpretación aislada y errónea o a la poca disponibilidad de la PPD recomendada por la OMS realizada por la técnica de Mantoux.
 - Actualmente en Colombia se realiza la prueba de tuberculina con técnicas que la evidencia ha mostrado que producen muchos falsos negativos y falsos positivos.

CONCLUSIONES

- La tuberculosis continua siendo un problema de salud pública, por lo cual las estrategias de control y de transmisión son una necesidad en nuestro medio. La PPD es una herramienta que sigue siendo económica, fácil de realizar, con mínimos efectos adversos.
- Un valor aislado en el tamaño de PPD, sin relacionarlo con la integridad del sistema inmune, condición clínica y factores epidemiológicos conlleva una gran posibilidad de cometer errores.
- Es importante hacia el futuro que se desarrollen estudios de evaluación de la reactividad de la PPD en nuestra población y que se desarrolle la técnica

estandarizada a nivel mundial para la tuberculina y no utilizar pruebas que cayeron en desuso hace más de 20 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lauzardo M, Ashkin. Phthiology at the dawn of the new century. *Chest* 2000, 117:1455-73.
2. Raviglione MC. The TB epidemic from 1992 to 2002. *Tuberculosis* 2003;83: 4 -14.
3. Chaparro PE, García I, Guerrero MI, León CI. Situación de la tuberculosis en Colombia, 2002. *Biomédica* 2004; 24 (Suppl 1): 102-14.
4. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47,
5. Adams, D, O., and T. Hamilton. The cell biology of macrophage activation. *Annual Review of Immunology* 2: 283 -318, 1984.
6. Dannenberg, A. M., Jr. Delayed-type hypersensitivity and cell mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology Today* 1991, 12:229-233.
7. Mutis T, Cornelisse, Y.E Ottenho T.H.M. (1993). Mycobacteria induce CD4+ T cells that are cytotoxic and display Th1-like cytokines secreting proöle: heterogeneity in cytotoxic activity and cytokine secretion levels. *Eur. J. Immunol.* 23, 2189-2195.
8. Joint Tuberculosis Committee of the Brithish Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. *Thorax* 2000; 55: 887-901.
9. Robert M J, Payam N, Philip C. Latent Tuberculosis Infection. *N.E.J.M* 2002, VOL 347;1860 - 1866
10. Cohn DL, El Sadr WM. Treatment of latent tuberculosis infection. In L. B Reichman and E hershfield ,editors. *Tuberculosis: A comprehensive International Approach*, 2nd ed. Marcel Deker. New York. 2000: 471 -502
11. Ferebee SH et al. An epidemiological model of tuberculosis in the United States: TB control: with present methods? With BCG vaccination? Or with isoniazid prophylaxis? *NTA Bulletin* 1967; 53 (1) 4 -7.
12. Van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; 341;1174 -1179.
13. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
14. Lowe JC, Beck JS, Gibas JH, et al. Skin test responsiveness to tour new tuberculins in patients with chronic obstructive airways disease receiving short term high doses of, or long term maintenance treatment with prednisolone. *J Clin Pathol* 1987; 40: 42 – 9.
15. Nash DR, Douglass JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis: a comparación between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test does. *Chest* 1980; 77: 32-7.
16. American Thoracic Society. The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:356-363

17. Kendig EL Jr, Kirkpatrick BV, Carter H, et al. Under reading of the tuberculin skin test reaction. *Chest* 1998; 113:1175–1177
18. Graham N M.H., Nelson K.E, Solomon L , Bonds M., Rizzo RT, Scavotto J, J Astemborski, Vlahov. **1992**. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-I seropositive an seronegative intravenous drug users. **JAMA. 267:369 – 373**.
19. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Et al. A trial of Three regimens to prevent tuberculosis un Ugandan adults infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1997; 337: 801 – 808.
20. Chest variabilidad de la prueba
21. Janis E M , Allem W D, Glesby J M, et al. Tuberculin Skin Test Reactivity, Anergy, and HIV Infection in Hospitalized Patients. *The American Journal of Medicine.* 1996; 100: 186 – 192.
22. Centers for Disease Control. Purified protein derivative (PPD) – tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR.* 1991; 40: 27–33.
23. Dalal BD , Dalal P, Desai H . Tuberculin test –A Good Tool in HIV Positive Patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, Abstracts : 629. S 226.
24. Centers for Disease Control. Purified protein derivative (PPD) – tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR.* 1991; 40: 27 – 33
25. Centers for Control and prevention. 1997. Anergy skin testing and tuberculosis preventive therapy for VIH infected persons: revised recomendations. *M.M.W.R.* 46 (No. RR -15) : 1 – 10.
26. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50:372 – 379.
27. Keane J, Gershon S, Wine RP, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha – neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098 – 104.
28. Slovis BS, Plitman JD, Haas DW. The case against anergy testing as a routine adjunct to tuberculin skin testing . *JAMA.* 2000; 283: 2003 – 2007.
29. Menzies T, Vissandjee B. Effect of Bacille Calmette – Guerin Vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 621 – 5.
30. Myers JP. New Recommendations for the treatment of tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:133 - 40
31. Woeltje KF, Mathew A. Rothstein M, Seiler S, Fraser VJ. Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 848 – 852.
32. Taskapan H, Utas C, Oymak S, Gulmez I, Ozesmi M. The outcome of tuberculosis in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 2000; 54 (2): 134 – 7
33. Kuddusi C, Seker A. Boosted Tuberculin skin testing in hemodialysis patients. *Am J infect Control* 2006;34:383-7.
34. Ravi Shankar M, Aravindan AN. et al. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: tuberculin test and the risk of post – transplant tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20:2720 – 2724.
35. Akiyama M, Numata A, Imagawa A. Influence of protein intake on phytohemagglutinin skin test in patients undergoing maintenance hemodialysis. (abstract) *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1989; 80: 1175 – 1180.
36. Ravi Shankar M, Aravindan AN.. et al. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: tuberculin test and the risk of post – transplant tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20:2720 – 2724.
37. Menzies D. Interpretation of Repeated Tuberculin Test. *Am J Respir Crit Care Med* 1999. Vol 159. PP 15 -21,
38. Cauthen.G.M, Snider DE, Onorato IM. 1994. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian Refugees. *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 149: 1597 – 1600.
39. Perez – Stable E. J , Slutkin G. 1985 . A demonstration of lack of variability among six tuberculin skin test readers. *Am. J Public Health* 75: 1341 – 1343
40. Grzybowski S, Allen EA. The Challenge of tuberculosis in decline: A study based on the epidemiology of tuberculosis in Ontario, Canada. *Am Rev Respir Dis.* 1964; 90: 707 – 720.
41. Stead WW. Management of Health care workers after in advertent exposure tuberculosis: A guide for the use the preventive therapy. *Ann Intern Med.* 1995; 122:906 -912.
42. Huebner RE, Schein MF, Bass Jr JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968–75.
43. Pouchot J, Grasland A, Collet C, Coste J, Esdaile JM, Vinceneux P. Reliability of tuberculin skin test measurement. *Ann Intern Med* 1997;126:210–4.
44. Ozuah PO, Burton W, Lerro KA, Rosenstock J, Mulvihill M. Assessing the validity of tuberculin skin test readings by trained professionals and patients. *Chest* 1999;116:104–6.
45. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider Jr DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med* 1991;324:1644–50.
46. Dorken E, Grzybowski S, Allen EA. Significance of the protein tuberculin test in the elderly. *Chest* 1987;92:237–40.
47. Sahn SA, Lakshminarayan S. Tuberculosis after corticosteroid therapy. *Br J Dis Chest* (abstract) 1976;70:195–205.
48. Von Reyn CF, Williams DE, Horsburgh Jr CR et al. Dual skin testing with *Mycobacterium avium* sensitin and purified protein derivative to discriminate pulmonary disease due to *M .avium* complex from pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1998;177:730–6.