

## Tuberculosis latente: diagnóstico y tratamiento actual

CARLOS PEÑA M.\*

### Latent tuberculosis: current diagnosis and treatment

*Latent tuberculosis infection (LT) affects 23% of the population and constitutes a reservoir of tuberculosis (TB) as 10% progresses to TB. LT is recognized by tests such as tuberculin (PPD or TST) and Interferon gamma release assays (IGRAs). The sensitivity of IGRAs (Quantiferon TB Gold plus version) is 94% and PPD 77%. The specificity of Quantiferon TB Gold Plus is 97% and PPD 68%. The predictive value of progression to active TB of these tests is low (PPD: 1.5%, IGRAs: 2.7%) but improves in people at high risk of contracting TB (PPD: 2.4%, IGRAs: 6.8%). People with negative tests who subsequently turn around (positive) have a higher risk of progression to active TB. These tests are useful in the follow-up of intra-household contacts, foreigners from countries with high rates of TB, immunosuppressed, chronic kidney disease, diabetes, silicosis and pulmonary sequelae of untreated TB. In LT therapy, self-administered isoniazid (H) is used for periods from 6 to 12 months with protective efficacy of 60% and risk of liver toxicity of 2%, but with low adherence (50-70%). The association of H with rifapentine in a single weekly dose for 12 weeks has efficacy of 81%, adherence of 82% and low liver toxicity (0.4%). New LT biomarkers and vaccines that improve immunity in LT are under study. Treatment of LT may reduce the incidence of TB in the long term.*

**Key words:** Latent tuberculosis infection, TST, IGRAs, Chemoprophylaxis.

### Resumen

*La infección tuberculosa latente (TL) afecta al 23% de la población y constituye un reservorio de tuberculosis (TBC) ya que 10% progresa hacia una TBC. La TL se reconoce por pruebas como la tuberculina (PPD o TST) y los ensayos de liberación de Interferón gama (IGRAs). La sensibilidad de IGRAs (versión Quantiferon TB Gold plus) es 94% y del PPD 77%. La especificidad del Quantiferon TB Gold Plus es 97% y del PPD 68%. El valor predictivo de progresión a TBC activa de estas pruebas es bajo (PPD: 1,5%, IGRAs: 2,7%) pero mejora en personas de alto riesgo de contraer TBC (PPD: 2,4%, IGRAs: 6,8%). Las personas con pruebas negativas que posteriormente presentan viraje (prueba positiva) tienen mayor riesgo de progresión a TBC activa. Estas pruebas son útiles en el seguimiento de contactos intradomiciliarios, extranjeros de países con altas tasas de TBC, inmunosuprimidos, enfermedad renal crónica, diabetes, silicosis y secuelas pulmonares de TBC no tratada. En la terapia de TL se utiliza isoniazida (H) auto-administrada por plazos de 6 a 12 meses con eficacia protectora de 60% y riesgo de toxicidad hepática de 2% pero con baja adherencia (50-70%). La asociación de H con rifapentina en dosis única semanal durante 12 semanas tiene eficacia de 81%, adherencia de 82% y baja toxicidad hepática (0,4%). Nuevos biomarcadores de TL y vacunas que mejoren la inmunidad en TL se encuentran en estudio. El tratamiento de la TL puede reducir la incidencia de TBC a largo plazo.*

**Palabras clave:** Tuberculosis latente, PPD, IGRAs, quimioprofilaxis.

\* Hospital Clínico San Borja Arriarán. Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Servicio de Salud Metropolitano Central de Chile.

## Introducción

La tuberculosis latente (TL) es un estado persistente de respuesta inmune a la estimulación por antígenos de *M. tuberculosis* sin evidencia clínica de enfermedad tuberculosa. Se estima que 23% de la población mundial tiene TL (1,7 billones de habitantes el año 2014). Cada año 0,8% de la población adquiere TL (55,5 millones de habitantes cada año)<sup>1</sup>. La prevalencia más baja se observa en la región de América (11%). Al usar ensayos de liberación de Interferón gama (IGRAs) la prevalencia de TL es 24,8% y con prueba de tuberculina (PPD o TST) es 21,2%<sup>2</sup>; 10% de infectados desarrolla Tuberculosis (TBC) activa en su vida pero existen condiciones de mayor probabilidad de progresión a enfermedad como VIH, secuelas de TBC pulmonar no tratada, enfermedad renal crónica, uso de infliximab, diabetes mal controlada y silicosis<sup>3-9</sup>. La tasa de TBC activa en silicosis es de 32 x 1.000, mientras que en personas con hemodiálisis crónica es 26,6 x 1.000 y en infectados por VIH 16,2 x 1.000<sup>10</sup>. La persistencia de los bacilos en personas infectadas se debe al secuestro de estos microorganismos en algunas células como los macrófagos (M) y las células madre mesenquimáticas (CMM). La penetración de bacilos en el citosol de CMM presentes en cercanías del granuloma induce la síntesis de ciertos lípidos que los recubren y protegen, quedando como reservorios: además los bacilos se adaptan al estrés ambiental del medio circundante (con hipoxia) y a las sustancias reactivas que ocasionan daño (radicales de oxígeno, peróxido de hidrógeno) a través de la transcripción de genes reguladores del metabolismo de los bacilos<sup>11</sup>. Estos bacilos logran sobrevivir dentro de M espumosos y pueden resucitar en ambientes propicios a través de la inducción de factores promotores<sup>12</sup>. Algunos bacilos liberados a la circulación y a los tejidos durante la renovación de las células que los contienen ocasionan reactivaciones y diseminaciones<sup>13</sup>. En la sobrevida de los bacilos influye la expresión de genes ahorradores de ATP<sup>14</sup> y de genes que regulan la tolerancia a la hipoxia<sup>15</sup>.

## Diagnóstico de TL

Los M infectados con bacilos de la tuberculosis producen Interleukinas (IL-1, IL-12) cuyo blanco son los linfocitos T *helper* (LTh) los que responden mediante la producción de Interferón gama (INF- $\gamma$ ), una molécula que estimula la

función del M. Las pruebas disponibles para pesquisar TL consisten en provocar una respuesta del LTh frente a la exposición a antígenos bacilares. La respuesta puede ser medida a través de una reacción cutánea (induración inflamatoria linfocitaria local) o de la detección de un aumento de INF- $\gamma$  (medición cuantitativa)<sup>16</sup>.

## PPD (TST)

Es una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV a la administración intradérmica de un derivado proteico purificado de la estructura del bacilo. La reacción cutánea se mide a las 72 h y se considera positiva si la induración es de 5 mm o más en personas con VIH y 10 mm o más en población general. La prueba puede resultar positiva en infección por micobacterias ambientales o por la vacunación BCG en los 15 años previos al examen. Hay falsos negativos en 30% debido a fiebre, linfopenia, desnutrición, uso de corticoides sistémicos y TBC diseminada. Su sensibilidad es 77% y especificidad 68%. Se requiere personas calificadas en la técnica y lectura. La prueba en personas sin vacunación BCG sirve para determinar el promedio anual de infección<sup>17</sup>, conocer el riesgo de reactivación y de enfermedad activa (según tamaño de induración en la piel) y permite determinar virajes o conversiones recientes (personas con PPD previos menores de 10 mm que en la prueba posterior, realizada 1 a 2 años después, muestra induración que aumenta 6 mm o más y sobrepasa los 10 mm). El viraje se relaciona con mayor riesgo de desarrollo de enfermedad activa. Existe alto grado de recomendación para priorizar en grupos de riesgo la prevención de TBC de acuerdo al valor del PPD. Estos grupos de riesgo son las personas viviendo con VIH, contactos de tuberculosis activa (niños y adultos), aquellos con terapia de anti-TNF, pacientes en diálisis, personas en espera de trasplante y personas con silicosis<sup>18-22</sup>.

## IGRAs

Son pruebas de liberación de INF- $\gamma$ . Detectan en sangre periférica el INF- $\gamma$  producido por el LT CD4<sup>+</sup> frente al estímulo de antígenos bacilares: péptidos ESAT 6 (proteína de secreción precoz), CFP-10 (cultivo filtrado purificado), Rv2654 y TB7.7. Los niveles de INF- $\gamma$  son medidos en sangre mediante ELISA (*Quantiferon TB Gold* o QTF) o por marcación de anticuerpos anti INF- $\gamma$  (T. Spot). Tienen especificidad 99%. Sus resultados no son interferidos por la BCG ni por micobacterias ambientales como *M. Avium* excepto *M. Kansassi*, *Szulgai* y *Marinum*. La

sensibilidad promedio es 94% aunque T. Spot tiene mayor sensibilidad que QTF en inmunocompetentes (90% contra 81%) y en personas con VIH (94% contra 67%), pero es similar en niños (83-84%). El *Quantiferon TB Gold plus* incluye una reacción de estímulo antigénico a LT CD8<sup>+</sup> relacionada a infecciones recientes y tiene mayor sensibilidad (97%) que el PPD con punto de corte 5 mm para diagnosticar TL en adultos con VIH, aportando 8,2% más de diagnósticos<sup>23</sup>.

El poder predictivo de progresión a TBC activa de biomarcadores (IGRAs y PPD), es bajo al aplicar en población general (2,7% y 1,5% respectivamente), pero aumenta en personas con factores de riesgo (6,8% y 2,4% respectivamente). En países de baja incidencia de TBC el poder de predicción de TBC activa es similar en ambos biomarcadores<sup>24</sup>. La especificidad predictiva de progresión es aún baja (49,3% en IGRAs y 45% en PPD)<sup>25</sup>. Sin embargo, el valor predictivo de ausencia de TL es bastante alto (IGRAs 99,7%, PPD 99,4%). El nivel de QTF se relaciona con la probabilidad de progresión de TL: niveles de INF- $\gamma$  entre 0,35 (umbral de positividad) y 0,99 UI/ml tiene probabilidad de TBC activa 8,8 veces mayor que con la prueba negativa, entre 1 y 3,99 UI/ml 19,2 veces mayor y más de 4 UI/ml 31,3 veces mayor, pero con valores mayor a 4 UI/ml el riesgo no aumenta más<sup>26</sup>. Si se aumentamos el valor de corte diagnóstico de IGRAs, aumenta levemente el poder predictivo de TBC pero la sensibilidad diagnóstica se reduce enormemente<sup>27</sup>.

Los IGRAs son importantes en el diagnóstico de TL y predicción de progresión en contactos. Un estudio nacional en contactos adultos de TBC pulmonar encontró 43,7% de contactos con TL. La proporción de TBC activa inicial fue similar en contactos con IGRAs negativos y positivos (1,3% y 1%) pero en el seguimiento a 12 meses el 15% de los IGRAs negativos tuvieron viraje y el 15% de ellos desarrolló TBC activa (este grupo no recibió prevención farmacológica inicialmente), reflejando la importancia del seguimiento de los contactos<sup>28</sup>.

La investigación en transcriptómica y genómica está desarrollando biomarcadores de TL con mejor valor predictivo de enfermedad activa (predicción óptima de 16%) que los IGRAs (valor predictivo 2-3%). Al tener mayor sensibilidad y especificidad, podremos identificar a las personas que evolucionan hacia TBC activa, focalizando la terapia preventiva. Con IGRAs actuales y PPD se requiere tratar 85 a 250 personas para evitar uno de TBC, pero con biomarcadores de

transcriptómica de 16 genes sólo se requerirá tratar 37 personas para evitar uno de TBC. Se espera un biomarcador óptimo que permita tratar a 13 personas para evitar 1 caso de TBC activa, transformando la prueba en costo-efectiva<sup>29</sup>. La investigación de biomarcadores incluye citocinas de macrófago activado (IP-10, MLG, MCP-2) más sensibles, INF-alfa, nuevas citocinas de LT CD4<sup>+</sup>, señales de ARN en sangre (sensibilidad 84-90% y especificidad 74-88%) y nuevos antígenos (Rv 3879c, Rv 2645, Rv 3873, Rv 3615c) e incluso genes que distinguen infección de enfermedad<sup>30-32</sup>.

### Tratamiento de la Tuberculosis Latente

Los fármacos en TL son más efectivos que el placebo para reducir la incidencia de TBC activa (RR= 0,64; IC<sub>95%</sub>: 0,51-0,81). Se usan Los siguientes fármacos:

#### *Isoniazida (H)*

En 11 ensayos con 8130 participantes se pudo establecer que la H es capaz de reducir el riesgo relativo de progresar a TBC en 60% (RR = 0,4. IC<sub>95%</sub>: 0,31-0,52). La dosis estándar es 5 mg/kg/día (adulto: 300 mg diarios). Los comprimidos son de 100 y 300 mg. Para demostrar eficacia protectora se necesita tratar 36 personas con TL producto de infección reciente o 179 personas con TL debido a infección remota<sup>33</sup>. La eficacia se incrementa con el mayor tiempo de uso de H. Sin embargo, a pesar que 12 meses podría mostrar el mayor efecto protector, se considera que el uso por 9 meses tiene una eficacia similar. Como es un fármaco auto-administrado, la adherencia a la terapia con frecuencia es reducida. El uso durante 9 meses tiene adherencia de 45 a 60% y toxicidad hepática de 3,8%. En personas con VIH y PPD positivo la H es efectiva, especialmente si utiliza terapia antirretroviral del VIH. La eficacia de prevención puede reducirse en países con alta transmisión de tuberculosis ya que finalizada la terapia pueden existir reinfecciones<sup>34-43</sup>.

#### *Rifampicina (R)*

Se utiliza en forma diaria a dosis de 10 mg/kg/día (adulto: 600 mg/día). La presentación es de 150 mg. Es alternativa frente a TL de contactos de casos con TBC pulmonar resistente a H. El uso de R durante 4 meses tiene eficacia similar a 9 meses diarios de H, con menos eventos adversos serios (2,8%) que H (5,8%) y mejor adherencia (78,8%) que H (63,2%). La toxicidad hepática se

presenta solo en 0,3 a 0,7%<sup>44-46</sup>. El uso por menos tiempo (3 meses) en personas con silicosis y TL demostradas por PPD positivo tiene eficacia de 50% de reducción de riesgo de TBC a 5 años<sup>47</sup>. El uso asociado a H por 3 meses en contactos de TBC y en adultos con VIH muestra eficacia similar al uso de 12 meses de H pero con mayor adherencia (76,3% contra 71%)<sup>48-52</sup>.

### ***Isoniazida con rifapentina (HRp)***

Es la terapia de elección actual para TL. Se utiliza H a dosis de 15 mg/kg y rifapentina (Rp), que es una rifamicina de vida media larga con menor efecto de estimulación de citocromo P450 que la R y por lo tanto con menos interacción con otros fármacos (R reduce niveles plasmáticos y efecto clínico de muchos fármacos). La dosis es 600 mg con peso corporal mayor de 50 kg. Se administra una sola dosis semanal, controlada por supervisión directa, durante 12 semanas. En comparación con uso de H durante 9 meses, la toxicidad hepática es menor (0,4% contra 2,7%) y la adherencia es mayor (82,1% contra 69%). En VIH la terapia de HRp tiene eficacia similar al uso de H por 9 meses, con mayor adherencia (89% contra 64%)<sup>53-54</sup>. Estudios en animales muestran que la asociación de Rp con Bedaquilina y Pirazinamida es eficaz como terapia de TL<sup>55</sup>. Esta terapia combinada excluye las siguientes situaciones: recién nacidos y menores de 2 años, embarazadas, pacientes con toxicidad a H o R, madres con lactancia, daño hepático crónico, consumo activo de alcohol, contactos de caso índice pulmonar con resistencia a H y/o R, pacientes VIH que usan terapia con inhibidores de proteasas o de integrasa y maraviroc. En pacientes VIH el uso diario de Rp a dosis de 300-600 mg con H en dosis de 300 mg durante 1 mes ha mostrado eficacia similar al uso de H durante 9 meses, una toxicidad hepática (2-3%) y hematológica (4%) también similar pero mejor adherencia (97% contra 90%)<sup>56</sup>. En personas de países de alta prevalencia de VIH que tienen TL (PPD+) y están sin tratamiento anti-retroviral, la eficacia de HRp es similar al uso de 6 meses diarios de H<sup>57</sup>. La experiencia piloto de uso de HRp en nuestro país mostró adherencia de 85,3% con sólo 3,4% de reacciones adversas que obligaron a suspender terapia<sup>58</sup>.

### ***Terapia de TL para contactos de TBC Multidrogorresistente (TB-MDR)***

No es posible utilizar H ni R. Hay un meta-análisis que muestra que estos contactos tienen mayor proporción de TL (47,2%) y mayor riesgo de progresar a TBC (riesgo de 7,8% a 12 meses)

y que el 50% de contactos mantiene el patrón de sensibilidad del caso índice<sup>59</sup>. En contactos de TB-MDR de países de América Latina con alta prevalencia de TBC existe alta proporción de TL (72%) y el 12% desarrolla TBC a corto plazo<sup>60</sup>. El uso de Fluorquinolonas con o sin Etambutol puede reducir en 90% la probabilidad de progresión a TBC activa<sup>61</sup>.

### **Conclusiones**

La TL es una condición frecuente, 1 de cada 4 habitantes se encuentra en esta situación, y son un reservorio de futuras reactivaciones que tendrá participación en la incidencia futura de la enfermedad. La TL generará un aumento de tasas de incidencia estimada en 16,5 x 100.000 para el año 2035 y de 8,3 x 100.000 para el año 2050. Por esta razón, la propuesta de la OMS de poner fin a la TBC deberá considerar el manejo y control de la TL. Se debe poner énfasis en el diagnóstico y tratamiento de las condiciones de riesgo como los inmunosuprimidos, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, silicosis y especialmente contactos de TBC pulmonar activa demostradas por bacteriología (baciloscopía, cultivos o biología molecular)<sup>62</sup>. Estos contactos son de alto riesgo ya que la tasa específica de TBC en ellos es muy alta (1.323 casos x cada 100.000 contactos), es decir aparece 1 caso o más de TBC activa por cada 100 contactos<sup>63</sup>. La focalización de los grupos de riesgo con mayor progresión hacia la enfermedad y su terapia transforman al manejo de la TL en una estrategia costo efectiva, aun cuando el riesgo de reactivación sea sólo 5% y la eficacia de profilaxis sea 20 a 60%. Las políticas sanitarias en países de recursos limitados y alta transmisión de TBC deben priorizar el manejo de la TL en contactos infantiles e inmunosuprimidos como VIH<sup>64</sup>. En cambio en países desarrollados deben abordarse todos los contactos, los inmunosuprimidos (incluido VIH) y los extranjeros provenientes de países de alta prevalencia de TBC<sup>65-66</sup>. El impacto mundial al implementar el manejo de la TL es una importante medida sanitaria ya que si el 8% de las personas con TL se tratan cada año, la incidencia global de TBC para el año 2050 sería al menos 14 veces menor que la presentada el año 2013, reduciendo la incidencia a 90 casos por cada millón de habitantes, y si se trata el 14% de los casos de TL cada año, la reducción de la TBC nos llevaría a 20 casos por cada millón de habitantes<sup>67</sup>. Las terapias para TL muestran eficacia de 60 a 70% según meta-análisis y su seguridad clínica parece adecuada. La

asociación de fármacos es más eficaz que el uso de fármacos individuales y el uso de rifamicinas tiene menor toxicidad hepática que con H por 6 o más meses, por lo que se prefiere la asociación de fármacos (HR, HRp) por plazos más cortos (3 a 4 meses) y mejor adherencia<sup>68</sup>. Al momento de seleccionar una terapia de TL debe descartarse una TBC activa. Debe tenerse presente que hasta 17% de las personas pueden rechazar la terapia preventiva<sup>69</sup>. Además una proporción muy variable de personas logra completar la terapia de TL (19 a 96%)<sup>70</sup>. Hay meta-análisis que muestran las barreras en el manejo de TL: 71,9% de las personas en que se indica una prueba para TL se lo realizan y de los que se la realizan sólo 43,7% completan la evaluación médica. Del total de personas con indicación de descartar TL solo 35% acceden a indicación de terapia y 54% de los que finalmente ingresan a terapia logran completarla<sup>71</sup>. Las recomendaciones de terapia de TL del CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention*) y de la OMS coinciden en la terapia con HR o HRp<sup>67,72</sup>. En terapia existen además promisorios protocolos de investigación con Rp y Delamanid, un fármaco utilizado en TB-MDR<sup>73</sup>. En relación al diagnóstico esperamos que la industria desarrolle pruebas de menor costo y mayor sensibilidad para implementar a mayor escala. Existen nuevos IGRAs: *QIAreach QuantiFERON-TB* (tecnología con nano partículas) y *Beijing Wantais TB-IGRA* (con sensibilidad de 97,1%) recomendados por la OMS<sup>74</sup>, pero los costos aún son altos y esperamos más evidencias para “The Standard E TB-Feron (por ELISA)” y “T-Spot.TB8 con células T seleccionadas”. La pandemia de COVID-19 ha afectado las metas de cobertura de tratamiento de TL a nivel mundial en mayores de 5 años (se trató sólo al 1,6% de la meta entre 2018 y 2020), sin embargo en VIH superó la cobertura esperada, tratando a 7,2 millones de personas en el mundo<sup>75</sup>. Se están desarrollando nuevas vacunas con antígenos inmuno-dominantes como ESAT-6 (experimental en animales), vacunas con antígenos de BCG recombinantes como rBCG 30 (expresa y secreta proteína de 30 KDA), vacunas BCG enriquecidas con epítipes de proteínas claves en la patogénesis de la TBC y vacuna RUTi con fragmentos de micobacterias detoxificados y liberados en liposomas combinada con Quimioterapia de ITL (destruye bacilos, elimina capa externa de macrófagos esponjosos y reduce inflamación local)<sup>15</sup>. Estas vacunas asociadas a fármacos de TL son la esperanza para el control de la TBC. Nuestro programa de TBC ha puesto énfasis en el manejo de TL en la norma nacional<sup>76</sup>.

## Referencias bibliográficas

- 1.- HOUBEN RM, DODD PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016; 13(10): e1002152.
- 2.- COHEN A, MATHIASSEN VD, SCHÖN T, WEJSE C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019; 54(3): 1900655.
- 3.- MOSS AR, HAHN JA, TULSKY JP, DALEY CL, SMALL PM, HOPEWELL PC. Tuberculosis in the homeless: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 460-4.
- 4.- PABLOS-MENDEZ A, BLUSTEIN J, KNIRSCH CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health* 1997; 87: 574-9.
- 5.- FEREBEE SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Bibl Tuberc* 1970; 26: 28-106.
- 6.- FEREBEE SH, MOUNT FW, MURRAY FJ, LIVESAY VT. A controlled trial of isoniazid prophylaxis in mental institutions. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88: 161-75.
- 7.- KEANE J, GERSHON S, WISE RP, MIRABILE-LEVENS E, KASZNICA J, SCHWIETERMAN WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
- 8.- COWIE RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1460-2.
- 9.- CORBETT EL, CHURCHYARD GJ, CLAYTON TC, WILLIAMS BG, MULDER D, HAYES RJ, et al. HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. *AIDS* 2000; 14: 2759-68.
- 10.- GETAHUN H, MATTEELLI A, CHAISSON RE, RAVIGLIONE M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015; 372(22): 2127-35.
- 11.- FATIMA S, KAMBLE SS, DWIVEDI VP, BHATTACHARYA D, KUMAR S, RANGANATHAN A, et al. Mycobacterium tuberculosis programs mesenchymal stem cells to establish dormancy and persistence. *J Clin Invest.* 2020; 130(2): 655-61.
- 12.- SHIM D, KIM H, SHIN SJ. *Mycobacterium tuberculosis* Infection-Driven Foamy Macrophages and Their Implications in Tuberculosis Control as Targets for Host-Directed Therapy. *Front. Immunol.* 2020; 11: 910.
- 13.- CARDONA PJ, RUIZ MANZANO J. On the nature of Mycobacterium tuberculosis latent bacilli. *Eur Respir J* 2004; 24: 1044-51.
- 14.- SOLIS C, NEGRÓN L. Estudio bioinformático del metabolismo de mycobacterium tuberculosis bajo condiciones de hipoxia. *An Fac Med* 2008; 69(3): 168-71.

- Disponble en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales>.
- 15.- ALVAREZ N, BORRERO R, REYES F, CAMACHO F, NORAZMI MN, SARMIENTO ME, et al. Mecanismos de evasión y persistencia de *Mycobacterium Tuberculosis* durante el estado de latencia y posibles estrategias para el control de la infección latente. *Vaccci Monitor* 2009; 18 (3): 18-25.
  - 16.- PAI M, DENKINGER CM, KIK SV, RANGAKA MX, ZWERLING A, OXLADE O, et al Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(1): 3-20.
  - 17.- HORSBURGH CR, Jr. Priorities for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection in United States. *N Engl J Med* 2004; 350:2060-7.
  - 18.- WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.
  - 19.- WHO. Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018.
  - 20.- GODOY P. Guidelines on controlling latent tuberculosis infection to support tuberculosis elimination. *Rev Esp Sanid Penit*. 2021; 23(1): 28-36. doi: 10.18176/resp.00028.
  - 21.- CDC. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2021.
  - 22.- KAHWATI LC, FELTNER C, HALPERN M, WOOD-DELL CL, BOLAND E, AMICK HR, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 142. AHRQ Publication No. 14-05212- EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.
  - 23.- BALCELLS ME, PEREZ CM, CHANQUEO L, LASSO M, VILLANUEVA M, ESPINOZA M, et al A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. *Int J Infect Dis* 2008; 12(6): 645-52.
  - 24.- DIEHL R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest*. 2012; 142(1): 63-75.
  - 25.- MAHOMED H, HAWKRIDGE T, VERVER S, ABRAHAMS D, GEITER L, HATHERILL M, et al The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold® in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*. 2011; 6(3): e17984.
  - 26.- WINJE BA, WHITE R, SYRE H, SKUTLABERG DH, OFTUNG F, MENGSHOEL AT, et al Stratification by interferon- $\gamma$  release assay level predicts risk of incident TB. *Thorax* 2018; 73:652-61.
  - 27.- GUPTA RK, LIPMAN M, JACKSON C, SITCH AJ, SOUTHERN J, DROBNIOWSKI F, et al. Quantitative IFN-g Release Assay and Tuberculin Skin Test Results to Predict Incident Tuberculosis A Prospective Cohort Study. *AJRCCM*. 2020; 201:984-91.
  - 28.- BALCELLS ME, CARVAJAL C, FERNÁNDEZ P, RUIZ-TAGLE C, PIZARRO A, GARCÍA P, et al. Systematic screening of adult household contacts of patients with active pulmonary tuberculosis reveals high rates of new infections during follow-up. *Rev Med Chile* 2020; 148: 151-9.
  - 29.- PETRUCCIOLI E, SCRIBA TJ, PETRONE L, HATHERILL M, CIRILLO DM, SIMONE A, et al Correlates of tuberculosis risk predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. *Eur Respir J* 2016; 48 (6): 1751-63.
  - 30.- CHEGOV NN, HEYCKENDORF J, WALZL G, LANGE C, RUHWALD M. Beyond the IFN- $\gamma$  horizon: biomarkers for immunodiagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 2014; 43: 1472-86.
  - 31.- MULENGA H, ZAUCHENBERGER CZ, BUNYASI EW, MBANDI SK, MENDELSON SC, KAGINA B, et al Performance of diagnostic and predictive host blood transcriptomic signatures for Tuberculosis disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(8): e0237574.
  - 32.- SAMBAREY A, DEVAPRASAD A, MOHAN A, AHMED A, NAYAK S, SWAMINATHAN S, et al Unbiased Identification of Blood-based Biomarkers for Pulmonary Tuberculosis by Modeling and Mining Molecular Interaction Networks. *EBioMedicine*. 2017; 15: 112-26.
  - 33.- WOLDEHANNA S, VOLMINK J. Revisión Cochrane. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltda.
  - 34.- HORSBURGH CR JR, RUBÍN EJ. Latente tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2011; 364: 1441-8.
  - 35.- AKOLO C, ADETIFA I, SHEPPERD S, VOLMINK J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD000171.
  - 36.- COMSTOCK GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(10): 847-50.
  - 37.- DOOLEY K, STERLING T. Treatment of latent tuberculosis infection: challenges and prospects. *Clin Chest Med* 2005; 26(2): 313-26.
  - 38.- INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS COMMITTEE ON PROPHYLAXIS. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Org* 1982; 60: 555-64.
  - 39.- BUCHER HC, GRIFFITH LE, GUYATT GH, SUDRE P, NAEF M, SENDI P, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999; 13(4): 501-7.

- 40.- SMIEJA MJ, MARCHETTI CA, COOK DJ, SMAILL FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001363.
- 41.- CHURCHYARD GI, FIELDING KI, GRANT AD. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N Engl J Med* 2014; 370:1662-3.
- 42.- GOLUB JE, COHN S, SARACENI V, CAVALCANTE SC, PACHECO AG, MOULTON LH, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(4):639-45.
- 43.- HORSBURGH CR JR, GOLDBERG S, BETHEL J, CHEN S, COLSON PW, HIRSCH-MOVERMAN Y, et al Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest*. 2010;137(2):401-9.
- 44.- POLESKY A, FARBER HW, GOTTLIEB DJ, PARK H, LEVINSON S, O'CONNELL JJ, et al Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(5):1473-7.
- 45.- VILLARINO ME, RIDSZON R, WEISMULLER PC, ELCOCK M, MAXWELL RM, MEADOR J, et al Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1735-8.
- 46.- MENZIES D, ADJOBIMEY M, RUSLAMI R, TRAJMAN A, SOW O, KIM H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med* 2018; 379:440-453.
- 47.- HONG KONG CHEST SERVICE TRCM. A double-blind placebocontrolled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 36-41.
- 48.- HONG KONG CHEST SERVICE TRCM. A double-blind placebocontrolled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 36-41.
- 49.- ORMEROD LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998; 78(2): 169-71.
- 50.- BRIGHT-THOMAS R, NANDWANI S, SMITH J, MORRIS JA, ORMEROD LP. Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children. *Arch Dis Child* 2010; 95(8): 600-2.
- 51.- MARTINEZ ALFARO EM, CUADRA F, SOLERA J, MACIA MA, GEIJO P, SANCHEZ MARTINEZ PA, et al Evaluation of 2 tuberculosis chemoprophylaxis regimens in patients infected with human immunodeficiency virus. The GECMEI Group. *Med Clin(Barc)* 2000; 115(5): 161-5.
- 52.- ENA J, VALLS V. Short-course therapy with Rifampin plus Isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 670-6.
- 53.- STERLING TR, VILLARINO ME, BORISOV AS, SHANG N, GORDIN F, BLIVEN-SIZEMORE E, et al Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365(23): 2155-66.
- 54.- STERLING TR, BENSONA CA, SCOTT N, et al. Three Months of Weekly Rifapentine+INH for M. Tuberculosis infections in HIV-Infected persons. 21<sup>st</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2014, Boston, March 3-6 Poster.
- 55.- ZHANG T, LI SY, WILLIAMS KN, ANDRIES K, NUERMBERGER EL. Short-course chemotherapy with TMC-207 and rifapentine in a murine model of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:732-7.
- 56.- SWINDELLS S, RAMCHANDANI R, GUPTA A, BENSON CA, LEON-CRUZ J, MWELASE N, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med* 2019; 380: 1001-11.
- 57.- MARTINSON NA, BARNES GL, MOULTON LH, MSANDIWA R, HAUSLER H, RAM M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infections:*N Engl J Med* 2011; 365: 11-20.
- 58.- HERRERA T, ESCOBAR N, RUIZ N, PEÑA C. Experiencia piloto con esquema rifapentina-isoniazida semanal por 3 meses para tratamiento de la infección tuberculosa latente en el Programa Nacional de Tuberculosis de Rev Chil Enferm Respir. 2020; 36(3): 215-22.
- 59.- Shah NS, Yuen CM, Heo M, Tolman AW, Becerra MC. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014 58(3): 381-91.
- 60.- GUPTA A, SWINDELLS S, KIM S, HUGHES MD, NAINI L, WU X, et al. Feasibility of Identifying Household Contacts of Rifampinand Multidrug-resistant Tuberculosis Cases at High Risk of Progression to Tuberculosis Disease. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 425-35.
- 61.- MARKS SM, MASE SR, MORRIS SB. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1670-7.
- 62.- GETAHUN H, MATTEELLI A, CHAISSON RE, RAVIGLIONE M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med*. 2015. 372; 22: 2127-35.
- 63.- MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Informe de situación nacional de la tuberculosis año 2017.
- 64.- HIRSCH-MOVERMAN Y, SHRESTHA-KUWAHARA R, BETHEL J, BLUMBERG HM, VENKATAPPA TK, HORSBURGH CR, et al. Latent Tuber-

- culous infections in the United States and Canada: who completed treatment and why?. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 31-8.
- 65.- STERLING TR. The scope and impact of treatment of latent tuberculosis infection in the United States and Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(8): 927-31.
- 66.- LINAS BP, WONG AY, FREEDBERG KA, AND HORSBURGH CR Jr. Priorities for screening and treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 590-601.
- 67.- DYE C, GLAZIOU P, FLOID K, RAVIGLIONE M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health* 2013; 34: 271-86.
- 68.- STERLING TR, NJLE GJ, ZENNER D, COHN D, REVES R, AHMED A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR / Feb 14, 2020 / Vol. 69 / No. 1*.
- 69.- HORSBURGH CR JR, GOLDBERG S, BETHEL J, CHEN S, COLSON PW, HIRSCH-MOVERMAN Y, et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest* 2010; 137: 401-9.
- 70.- HIRSCH-MOVERMAN Y, DAFTARY A, FRANKS J, COLSON PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1235-54.
- 71.- ALSDURF H, HILL PC, MATTEELLI A, GETAHUN H, MENZIES D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(11): 1269-78.
- 72.- WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 1: prevention-tuberculosis preventive treatment. 2020.
- 73.- Lee A, Xie YL, Barry CE, Chen RY. Current and future treatments for tuberculosis. *BMJ*. 2020 Mar 2;368:m216 doi: 10.1136/bmj.m216. PMID: 32122882.
- 74.- WHO Policy Statement. Use of alternative interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection. 2022.
- 75.- WHO. Global TB Report 2021.
- 76.- MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Norma Técnica para el Control y la Eliminación de la Tuberculosis. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Actualización 2021. Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades. Arts. 77 al 118. Págs. 29-36 Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/01/NORMA-TECNICA-TUBERCULOSIS-2022.pdf>.

---

Correspondencia a:

Dr. Carlos Peña Mantinetti  
Hospital Clínico San Borja Arriarán.  
Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis.  
Servicio de Salud Metropolitano Central de Chile.  
Email: carpemanti@hotmail.com