

Avances en tuberculosis en el 54° Congreso Chileno de enfermedades respiratorias. 3ª parte: Prevención de la tuberculosis activa mediante el tratamiento de la tuberculosis latente¹

MARÍA ELVIRA BALCELLS M.², CARLOS PEÑA M.³.

Prevention of tuberculosis by treating latent tuberculosis

Latent Tuberculosis infection (LTBI) is the asymptomatic state of infection caused by Mycobacterium tuberculosis. Although untransmissible, LTBI can progress to active tuberculosis (TB), especially in people with immune risk factors. It is important to recognize LTBI in people at risk of developing TB; tuberculin skin test (PPD or TST) or interferon- γ release assays (IGRAs) are current diagnostic tests. However, these tests have limitations in their ability to predict subjects who will evolve from infection to disease; consequently, a large number of people with LTBI need treatment to avoid a reduced number of future TB disease cases. Newer tests are under development to improve the sensitivity in recognizing LTBI, distinguish recent infections with highest risk of progression to disease, and even be able to detect initial subclinical disease. Antimicrobial preventive treatment effectively reduces the probability of getting sick with TB, but worldwide availability of TB preventive therapy is limited, and adherence to self-administered therapies, as in the case of the use of daily oral isoniazid, is low. Adverse reactions risk (hepatitis, skin rash) although infrequent, is another problem with these therapies. Currently, LTBI management guidelines include regimens with use of rifamycins and their derivatives. The combination of isoniazid and rifapentine in a weekly dose for three months administered under supervision is the first line choice for LTBI therapy in those over 2 years of age, showing less hepatotoxicity risk and greater adherence.

Key words: latent tuberculosis, tuberculin, interferon gamma-release tests; tuberculosis; Isoniazid, Rifamycins.

Resumen

La infección tuberculosa latente (ITL) es un estado asintomático de la infección por Mycobacterium tuberculosis incapaz de transmitir la infección a otros, pero con el potencial de originar una tuberculosis (TBC) activa en el infectado, especialmente ante la presencia de factores de riesgo inmunológico. Es importante en personas de riesgo de desarrollar TBC reconocer la ITL utilizando test como la reacción a la tuberculina (PPD o TST) y los ensayos de liberación de Interferón- γ (IGRAs). Sin embargo, estos tests tienen limitaciones en su capacidad de predicción de riesgo de evolución de infección a enfermedad lo que conlleva a tener que tratar muchas personas para evitar algún caso de enfermedad. Nuevos tests se encuentran en desarrollo para mejorar la sensibilidad de reconocimiento de la ITL, distinguir infecciones recientes (que tienen el mayor riesgo de progresión a enfermedad) e

¹ Texto basado en la ponencia de la Dra. E. Balcells en el 54° Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias, Viña del Mar, 26 de noviembre, 2022.

² Profesora Asociada. Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

³ Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Servicio de Salud Metropolitano Central, Chile. Comisión de Tuberculosis, SER.

incluso con la capacidad de detectar enfermedad subclínica o inicial. Para reducir la probabilidad de enfermar por TBC se utilizan tratamientos preventivos con fármacos, pero la cobertura mundial de esta terapia es reducida y la adherencia a terapias auto-administradas, como en el caso del uso de isoniazida diaria oral, es también baja. Otro problema de esta terapia son los riesgos de reacciones adversas (hepatitis, erupciones cutáneas) aunque no frecuentes. La recomendación de terapia actual de la ITL incluye el uso de rifamicinas y sus derivados. La asociación de isoniazida con rifapentina en una dosis semanal durante tres meses, administrada bajo supervisión, es la terapia de primera línea para mayores de 2 años, mostrando menos riesgo de hepatotoxicidad y mayor adherencia.

Palabras clave: tuberculosis latente; reacción de tuberculina; IGRA; tuberculosis; Isoniazida, Rifamicinas.

Introducción

La infección tuberculosa latente (ITL) es la adquisición del *Mycobacterium tuberculosis* (mTBC) por vía inhalada y su persistencia en el organismo en un estado de mínima replicación, sin causar síntomas. La persona afectada no trasmite la Tuberculosis (TBC). Esta infección es demostrada a través de una respuesta inmune a la presencia de mTBC. La prevalencia mundial de ITL estimada es de 23% (2.000 millones de personas)^{1,2}. La ITL constituye un reservorio de TBC (potencial progresión a TBC). Tratar la ITL permite reducir la incidencia de TBC³; sin embargo, globalmente, menos del 20% de las personas con indicación de terapia de ITL reciben y completan un tratamiento⁴.

Riesgo de infección y progresión a enfermedad

No todos los expuestos a una TBC pulmonar contraen la infección o desarrollan la enfermedad. Poulsen en Islas Faroe en la era pre-antibiótica (años '30 y '40s) informó que entre 1 a 8 semanas posterior a viraje tuberculínico, 2/3 de las personas muestran en radiografía de tórax una adenopatía hiliar, a los 3 a 4 meses aparece derrame pleural en 1/3 de las personas y en menos de 1/3 hay infiltrados pulmonares transitorios. 15% de los virajes tuberculínico tuvieron progresión a TBC activa. El seguimiento durante 5 años mostró que 70% habían presentado fiebre durante 2 a 3 semanas y 25% tuvo dolor pleurítico (la mitad por derrame pleural). Los síntomas pulmonares se presentaron en 1/3 de casos⁵. Por lo tanto, la infección inicial no siempre es "silenciosa" y requiere una respuesta inmune potente del huésped para contener la infección en algunos meses.

Hay condiciones asociadas a mayor riesgo de progresión de ITL, especialmente por alteración en inmunidad celular como las inmunodeficiencias primarias, cáncer, VIH, alcoholismo, diabetes mellitus, desnutrición, insuficiencia renal

crónica, uso de cortico-esteroides o inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT) y la inmunosenescencia⁶. Podrían influir en la progresión otras condiciones con inmunidad conservada como el déficit nutricional o vitaminas (vitamina D)⁷, consumo de tabaco⁸, contaminación ambiental⁹, sexo masculino¹⁰, coinfecciones virales y alteraciones del microbioma¹¹.

La ITL es una condición asintomática y no se logra aislar al mTBC. Suele ser difícil de diferenciar una TBC incipiente asintomática, de una TBC subclínica (con síntomas no reconocidos como tal) y en la cual ya puede aislarse mTBC o aparecer imágenes patológicas pulmonares¹². Estudios de prevalencia multinacionales en contactos de TBC activa registran entre 36 a 80% de TBC subclínica (asintomáticos) los cuales en el 89% solo fueron diagnosticadas por las alteraciones radiológicas¹³. En Chile, el año 2020 en una cohorte de contactos de TBC activa de la Región Metropolitana se registró un 43,7% de ITL inicial y 8% adicional en seguimiento a 3 meses (prevalencia global 52,3%). Además, se detectó 1,7% de TBC activa inicial y 4% más a 1 año de seguimiento (prevalencia TBC 5,7%)¹⁴. Los contactos intradomiciliarios son un grupo importante de riesgo. Los grupos de riesgo reconocidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁵ son los contactos adultos y niños, personal de salud, personas viviendo con VIH, pacientes en diálisis, migrantes de países con incidencia de TBC mayor de 100 por 100.000 habitantes, pacientes con uso de inhibidores del FNT, usuarios de drogas, personas privadas de libertad, personas en situación de calle, pacientes en plan de trasplante, silicosis, diabetes mellitus, alcoholismo, tabaquismo y desnutrición. La diabetes, especialmente con mal control metabólico, tiene mayor riesgo de TBC activa y es más susceptible al contagio. En un estudio publicado el año 2017 la prevalencia de ITL es 4,1% en no diabéticos y 7,6% en diabéticos¹⁶. Una revisión sistemática y metaanálisis publicada el año 2022 reporta 60% más de casos

de ITL en diabéticos, especialmente en trabajadores de la salud, refugiados y varones¹⁷.

El seguimiento de contactos a 5 años en una publicación del año 2021 en lugares de alta prevalencia de TBC registró un 36% de TBC activa, con mayor riesgo el primer año y prevalencia de ITL de 42,4%. El manejo de estos contactos podría reducir la mortalidad y prevalencia de TBC en la población¹⁸.

Diagnóstico actual de infección tuberculosa latente y nuevos desarrollos

El diagnóstico de ITL es un inmunodiagnóstico¹⁹. El test de tuberculina cutánea (PPD) tiene un punto de corte de positividad de 5 mm o más (induración) en inmunocomprometidos (incluye VIH) y en no vacunados con BCG y de 10 mm en vacunados BCG. Los ensayos de liberación de interferón gama (IGRAs) miden presencia de un inmunomediador (INF- γ) por provocación *in vitro* con antígenos bacilares (ESAT-6, CPF-10, TB7.7). La medición de INF- γ puede ser visual a través de reacción de anticuerpos marcados anti INF- γ (T Spot TB[®]) la cual se considera positiva con la detección de 8 o más *spots* (manchas de tinción en los linfocitos). La sensibilidad de este método es 95,6% y especificidad 97,1%. Se puede detectar INF- γ en el plasma post incubación de los linfocitos con antígenos bacilares (*Quantiferon[®] TB Gold plus*): es positivo un nivel de INF- γ de 0,35 UI/ml o más. La sensibilidad del método es 95% y la especificidad superior a 96%.

Un estudio con más de 80.000 personas en países de baja de incidencia de TBC mostró un riesgo de desarrollar TBC activa en ITL no tratada de 15,6% en contactos infantiles y 4,8% en contactos adultos, mientras que en población de migrantes fue 5,0% y en inmunosuprimidos 4,8%. Un modelo de riesgo personalizado de TBC activa incidente combinando medición cuantitativa de respuesta de linfocitos T sensibilizados y variables clínicas logró optimizar el poder predictivo²⁰.

Actualmente, se desarrollan nuevos tests con mejoras: test cutáneos con mayor especificidad de los antígenos empleados, IGRAs para uso en diagnóstico ambulatorio rápido e IGRAs automatizados para estudios de altos volúmenes de muestras simultáneas²¹. Se espera encontrar nuevos biomarcadores que permitan discriminar una ITL remota de una recientemente adquirida, ya que en esta última situación existe mayor riesgo de progresión a TBC activa. También se espera que nuevos biomarcadores puedan diferenciar ITL de TBC activa, o predecir con

alta probabilidad la progresión de ITL a TBC activa²². Algunos biomarcadores se muestran promisorios: marcador de activación de CD38 y HLA-DR, CD154 (ligando de CD40) y marcador de proliferación Ki-67²³. Utilizando la expresión de un marcador de superficie de los linfocitos T (CD154), la expresión del marcador de proliferación Ki-67 y los marcadores de activación CD38 y HLA-DR se pudo establecer un puntaje que permitiría discriminar TBC activa pulmonar o extrapulmonar de ITL con una alta sensibilidad (90,9%) y especificidad (93,3%)²⁴. Recientemente la detección visual de vesículas extracelulares en sangre mediante microscopía de campo oscuro pudo detectar TBC activa en población pediátrica hospitalizada con inmunosupresión por VIH. Esto se realizó mediante inmunoensayo con nanopartículas, detectando la presencia de factores de virulencia de la bacteria como el lipoarabinomano y una proteína transportadora en la superficie de estas vesículas que circulan por el torrente sanguíneo. Se logró detectar el 74% de los casos de TBC activa y el 73% del total de casos no diagnosticados por bacteriología²⁵.

Tratamiento de la infección tuberculosa latente

La OMS ha priorizado para el tratamiento de la ITL a todos los contactos intradomiciliarios con ITL demostrada, personas viviendo con VIH (independiente del grado de inmunosupresión e incluso sin demostración de ITL), personas en hemodiálisis, los que utilizan fármacos anti-Factor de Necrosis Tumoral, personas que serán trasplantadas y las con silicosis con ITL. El fármaco más utilizado es la isoniazida (H) en esquemas diarios que muestran protección de 60% a 2 años o más. Sin embargo, debido a que no todas las personas con ITL progresan a TBC activa, es necesario tratar al menos 36 contactos recientes y 179 contactos remotos para evitar 1 caso de TBC activa. El uso de H por 6 o más meses puede ocasionar toxicidad hepática hasta en 0,36%²⁶. Además, en contactos pediátricos intradomiciliarios, menos del 15% completan la terapia de ITL²⁷.

Nuevas terapias están incluyendo a las rifamicinas las que han demostrado algunas ventajas:

1. Un mes diario de Rifapentina (Rp) asociada a H en co-infección VIH, tiene similar eficacia que H diaria por 9 meses en prevención de TBC activa y una adherencia de 97% versus 90% (completa terapia)²⁸.
2. Cuatro meses de Rifampicina (R) diaria confiere protección similar a 9 meses de H diario

y tiene menos eventos adversos serios (2,8% contra 5,8%), además una mayor proporción de personas completa terapia (78,8% contra 63,2%)²⁹.

3. Tres meses de Rp con H administrado una vez por semana muestra la misma eficacia que H diaria por 6 o 9 meses, incluso en casos con VIH. Comparado con H tiene menor toxicidad hepática (0,4% contra 2,7%) y mayor adherencia (82,1% contra 69%)^{30,31}. En niños entre 2 y 17 años se demostró mayor adherencia que con H (88,1% contra 80,9%)³².

El Centro de Control de Enfermedades (CDC) de EUA y la OMS coinciden en recomendar esquemas asociados de rifamicinas con H (H-Rp, H-R) en personas con y sin VIH. Sin embargo, el esquema H-Rp ha sido aprobado sólo para mayores de 2 años. En todos se debe considerar las potenciales interacciones de la rifamicinas con otros fármacos.

El uso de H en embarazadas con VIH ha sido controversial debido a un estudio que mostró mayor riesgo de toxicidad hepática (1,2%)³³ probablemente por aumentar los niveles de efavirenz (H bloquea el metabolismo del antiviral). Otros estudios no han demostrado mayor riesgo³⁴. La OMS aún recomienda su uso en embarazo para tratar ITL, pero debemos estar atentos a eventos adversos durante el embarazo en mujeres con VIH, ya que un estudio clínico mostró elevada probabilidad de desenlaces negativos del embarazo con su uso (mortinatos, abortos espontáneos, recién nacido de bajo peso o prematuro)³³. En este estudio se informa además una mayor proporción de toxicidad hepática por H (1,2% de todas las madres incluyendo las embarazadas y puerperas), con riesgo 5,8/100 personas/año al recibir H durante el embarazo y de 6,69 episodios/100 personas/año al recibirla durante el puerperio, incluyendo algunos casos de muertes por hepatitis fulminante (0,4 y 0,78 eventos/100 personas/año, respectivamente). En cambio, la rifampicina es segura en el embarazo, pero aún no hay evidencia para recomendarla.

Las rifamicinas son actualmente la elección para terapia de ITL, en especial cuando actualmente la resistencia a H en el mundo se ha incrementado llegando al 7,1%, reservando la H para casos con contraindicación o interacción farmacológica importante que impida usar rifamicinas³⁵. Es improbable que casos de ITL tratados con rifamicinas y que desarrollan TBC activa puedan generar resistencia a este fármaco³⁶.

A pesar que en contactos de TBC multirresistente (resistencia a H y R) el riesgo de desarrollar

TBC activa es alto (7,8%)³⁷ y la prevalencia de ITL puede alcanzar al 72% de los contactos, solo el 2% recibieron terapia preventiva³⁸. Si hay sensibilidad a fluorquinolonas en los casos de TBC MDR, sus contactos se beneficiarían con la terapia preventiva utilizando este fármaco³⁹.

Referencias bibliográficas

- 1.- HOUBEN RM, DODD PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016 Oct 25;13(10):e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152.
- 2.- WHO. Global Tuberculosis Report 2020
- 3.- DYE C, GLAZIOU P, FLOYD K, RAVIGLIONE M. Prospects for tuberculosis elimination. *Ann Rev Public Health.* 2013; 34:271-86.
- 4.- 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 Nov;16(11):1269-1278. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30216-X.
- 5.- POULSEN A. Some clinical features of tuberculosis. *Acta Tuberc Scand.* 1957; 33(1-2):37-92.
- 6.- GETAHUN H, MATTEELLI A, CHAISSON RE, RAVIGLIONE M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015; 372(22):2127-35.
- 7.- CAI L, WANG G, ZHANG P, HU X, ZHANG H, WANG F, TONG Y. The Progress of the Prevention and Treatment of Vitamin D to Tuberculosis. *Front Nutr.* 2022 ; 9:873890.
- 8.- BAI X, AERTS SL, VERMA D, ORDWAY DJ, CHAN ED. Epidemiologic Evidence of and Potential Mechanisms by Which Second-Hand Smoke Causes Predisposition to Latent and Active Tuberculosis. *Immune Netw.* 2018 ; 18(3):e22.
- 9.- WANG X, CAI Y. The influence of ambient air pollution on the transmission of tuberculosis in Jiangsu, China. *Infect Dis Model.* 2023; 8(2):390-402.
- 10.- GUPTA M, SRIKRISHNA G, KLEIN SL, BISHAI WR. Genetic and hormonal mechanisms underlying sex-specific immune responses in tuberculosis. *Trends Immunol.* 2022; 43(8):640-656.
- 11.- HONG BY, MAULÉN NP, ADAMI AJ, GRANADOS H, BALCELLS ME, CERVANTES J. Microbiome Changes during Tuberculosis and Antituberculous Therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29(4):915-26.
- 12.- KENDALL EA, SHRESTHA S, DOWDY DW. The Epidemiological Importance of Subclinical Tuberculosis. A Critical Reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203(2):168-174. doi: 10.1164/rccm.202006-2394PP.
- 13.- FRASCELLA B, RICHARDS AS, SOSSSEN B, EMERY JC, ODONE A, LAW I, et al. Subclinical Tuber-

- culosis Disease-A Review and Analysis of Prevalence Surveys to Inform Definitions, Burden, Associations, and Screening Methodology. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(3):e830-e841. doi: 10.1093/cid/ciaa1402.
- 14.- BALCELLS ME, CARVAJAL C, FERNÁNDEZ P, RUIZ-TAGLE C, PIZARRO A, GARCÍA P, et al. Estrategia de pesquisa sistemática y seguimiento prolongado revela alto número de nuevas infecciones tuberculosas en contactos adultos en la Región Metropolitana, Chile. *Rev Med Chile.* 2020; 148(2): 151-159.
 - 15.- WHO. Latent Tuberculosis Infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management 2018
 - 16.- MARTÍNEZ L, ZHU L, CASTELLANOS ME, LIU Q, CHEN C, et al Glycemic Control and the Prevalence of Tuberculosis Infection: A Population-based Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 29; 65(12):2060-2068. doi: 10.1093/cid/cix632.
 - 17.- LIU Q, YAN W, LIU R, BO E, LIU J, LIU M. The Association Between Diabetes Mellitus and the Risk of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022 Apr 25; 9:899821. doi: 10.3389/fmed.2022.899821.
 - 18.- VELEN K, SHINGDE RV, HO J, FOX GJ. The effectiveness of contact investigation among contacts of tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2021 Dec 9; 58(6):2100266. doi: 10.1183/13993003.00266-2021.
 - 19.- GOLETTI D, DELOGU G, MATTEELLI A, MIGLIORI GB. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *Int J Infect Dis.* 2022 Nov; 124 Suppl 1:S12-S19.
 - 20.- GUPTA RK, CALDERWOOD CJ, YAVLINSKY A, KRUTIKOV M, QUARTAGNO M, AICHELBURG MC, et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med.* 2020; 26(12):1941-1949. doi: 10.1038/s41591-020-1076-0.
 - 21.- KRUTIKOV M, FAUST L, NIKOLAYEVSKYY V, HAMADA Y, GUPTA RK, CIRILLO D, et al. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(2):250-264. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00261-9. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2022 Feb; 22(2):e41. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr; 22(4):e101.
 - 22.- MPANDE CAM, MUSVOSVI M, ROZOT V, MOSITO B, REID TD, SCHREUDER C, et al Antigen-Specific T-Cell Activation Distinguishes between Recent and Remote Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203(12):1556-1565. doi: 10.1164/rccm.202007-2686OC.
 - 23.- HIZA H, HELLA J, ARBUÉS A, MAGANI B, SASAMALO M, GAGNEUX S, et al. Case-control diagnostic accuracy study of a non-sputum CD38-based TAM-TB test from a single milliliter of blood. *Sci Rep.* 2021 ; 11(1):13190. doi: 10.1038/s41598-021-92596-z.
 - 24.- MANTEI A, MEYER T, SCHÜRSMANN M, BESSLER C, BIAS H, KRIEGER D, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4 T-cell scoring discriminates tuberculosis infection from disease. *Eur Respir J.* 2022; 60(1):2101780. doi: 10.1183/13993003.01780-2021.
 - 25.- ZHENG W, LACOURSE SM, SONG B, SINGH DK, KHANNA M, OLIVO J, et al. Diagnosis of paediatric tuberculosis by optically detecting two virulence factor on extracellular vesicles in blood samples. *Nat Biomed Eng.* 20226(8):979-991. Doi: 10.1038/s41551-022-00922-1.
 - 26.- SMIEJA MJ, MARCHETTI CA, COOK DJ, SAMILL FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; 1999(2): CD001363
 - 27.- SALAZAR-AUSTIN N, COHN S, BARNES GL, TLADI M, MOTLHAOLENG K, SWANEPOEL C, et al. Improving Tuberculosis Preventive Therapy Uptake: A Cluster-randomized Trial of Symptom-based Versus Tuberculin Skin Test-based Screening of Household Tuberculosis Contacts Less Than 5 Years of Age. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(8):1725-1732. doi: 10.1093/cid/ciz436.
 - 28.- SWINDELLS S. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med* 2019 381:e23 doi: 10.1056/NEJMc1908492
 - 29.- MENZIES D. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med* 2018; 379: 440-453 DOI: 10.1056/NEJMoa1714283
 - 30.- STERLING TR, VILLARINO ME, BORISOV AS, SHANG N, GORDIN F, BLIVEN-SIZEMORE E, et al. Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011; 365(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875.
 - 31.- STERLING TR, SCOTT NA, MIRO JM, CALVET G, LA ROSA A, INFANTE R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS.* 2016; 30(10):1607-15. doi: 10.1097/QAD.0000000000001098.
 - 32.- VILLARINO ME, SCOTT NA, WEIS SE, WEINER M, CONDE MB, JONES B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(3):247-55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2015 Sep; 169(9):878.

- 33.- GUPTA A, MONTEPIEDRA G, AARON L, THERON G, MCCARTHY K, BRADFORD S, et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med.* 2019 ; 381(14):1333-1346. doi: 10.1056/NEJMoa1813060.
- 34.- HAMADA Y, FIGUEROA C, MARTÍN-SÁNCHEZ M, FALZON D, KANCHAR A. The safety of isoniazid tuberculosis preventive treatment in pregnant and postpartum women: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 202; 55(3):1901967. doi: 10.1183/13993003.01967-2019.
- 35.- TIBERI S, MIGLIORI GB. What is the best regimen to treat latent tuberculosis infection? *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar; 20(3):263-264. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30627-9.
- 36.- FLYNN AG, AIONA K, HAAS MK, REVES R, BELKNAP R. Clinical Characteristics of Active Tuberculosis Diagnosed After Starting Treatment for Latent Tuberculosis Infection. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(5):1320-1323. doi: 10.1093/cid/ciz1157.
- 37.- 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. doi: 10.1093/cid/cit643.
- 38.- GUPTA A, SWINDELLS S, KIM S, HUGHES MD, NAINI L, WU X, et al. Feasibility of Identifying Household Contacts of Rifampin-and Multidrug-resistant Tuberculosis Cases at High Risk of Progression to Tuberculosis Disease. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(3):425-435. doi: 10.1093/cid/ciz235.
- 39.- MARKS S M, MASE S R, MORRIS S B. Systematic Review, meta-analysis, and Cost-effectiveness of treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multi-drug Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2017; 64:1670-77. doi: 10.1093/cid/cix208.

Correspondencia a:

Dra. María Elvira Balcells M.

Profesora Asociada. Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto.

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Email: ebalcells@uc.cl