

## PROPUESTA DE MODALIDAD DE CATASTRO DE INFECCIÓN TUBERCULOSA EN CONTACTOS ESCOLARES DE COLEGIOS SECUNDARIOS

CLAUDIO W. GALLEGO, ALEJANDRA C. POROPAT, CÉSAR A. SALOMONE

*Servicio de Neumonología, Hospital General de Agudos Parmenio Piñero, Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** El catastro sistemático de contactos con el objetivo de identificar y tratar a aquellos con infección tuberculosa es uno de los pilares establecidos por la OMS en su Estrategia de Fin a la Tuberculosis. El riesgo de infección tuberculosa en contactos escolares, aunque menor que en los domiciliarios, es significativo. Sin embargo, es bajo el cumplimiento del tratamiento preventivo y varios puntos se prestan a discusión, como ser el corte de la prueba tuberculínica a utilizar, el beneficio de iniciar un tratamiento quimioproláctico en ausencia de infección demostrada o de realizar estudios en contactos de casos índice no bacilíferos. Este escrito aborda dichos temas y propone, con evidencia actualizada, una modalidad de estudio para contactos en instituciones de enseñanza secundaria. Dicho catastro propone identificar a los infectados utilizando el punto de corte de 5 mm en la prueba de tuberculina, ofreciendo tratamiento preventivo y seguimiento activo solamente a aquellos con una prueba positiva.

**Palabras clave:** tuberculosis, tuberculosis latente, prueba tuberculínica, contactos escolares

**Abstract** *Modality proposal of tuberculosis infection screening in high school contacts*

The systematic registry of contacts with the objective of identifying and treating those with tuberculosis infection is one of the pillars established by the WHO in the end Tuberculosis Strategy. The risk of tuberculosis infection in school contacts, although lower than in households, is significant. However, compliance with preventive treatment is low and several points are open to discussion, such as the cutoff of the tuberculin test to be used, the usefulness of starting a chemoprophylactic treatment in the absence of confirmed infection or carrying out studies in contacts of non-bacilliferous index cases. This paper addresses these issues and proposes, with updated evidence, a screening modality for contacts in higher education institutions. This screening proposes to identify those infected using the cut-off point of 5 mm in the tuberculin test, offering preventive treatment and active follow-up only to those with a positive test.

**Key words:** tuberculosis, latent tuberculosis, tuberculin test, school contacts

### PUNTOS CLAVE

- El riesgo de infección tuberculosa latente en contactos escolares es significativo, pero menor que en los domiciliarios. El catastro escolar permite identificar a aquellos infectados para brindarles tratamiento preventivo.
- Utilizar un punto de corte más bajo de PPD 2UT ( $\geq 5$  mm en vez de 10 mm) para identificar infectados aumenta la sensibilidad del catastro.
- Se propone el seguimiento activo del tratamiento en quienes evidencien infección como estrategia costo-efectiva para mejorar las tasas de cumplimiento.

El catastro sistemático de contactos con el objetivo de identificar y tratar a aquellos con infección tuberculo-

sa es uno de los pilares establecidos por la OMS en su Estrategia FIN la Tuberculosis, la cual se propuso reducir el número de muertes en un 95% y la incidencia en un 90%, llevándola a menos de 10/100 000 habitantes en el periodo 2015-2035<sup>1</sup>.

Se estima que un cuarto de la población mundial está infectado con el *Mycobacterium tuberculosis*<sup>2</sup>, la provisión de tratamiento quimioproláctico (QP) a este grupo, eliminando bacilos latentes, disminuiría el riesgo de progresión a enfermedad y la perpetuación del ciclo de transmisión.

Se sabe que no todos los individuos infectados desarrollarán tuberculosis (TB) activa, se calcula el riesgo de progresión de infección a enfermedad en 5 a 10% a lo largo de la vida, siendo mayor en los primeros 2 años posinfección<sup>3, 4</sup>. Este riesgo es particularmente alto en inmunodeprimidos y niños menores de 5 años de edad.

Realizar un tratamiento preventivo no está exento de riesgos y costos. Al momento de definir a los grupos de alta exposición como objetivos para la búsqueda de

infección latente, se menciona en primer lugar a los contactos domiciliarios de enfermos bacilíferos. Debido al mayor riesgo de progresar a enfermedad en el caso de infectarse se incluyen también a pacientes inmunodeprimidos (p.ej. personas viviendo con HIV), pacientes que inician tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral, pacientes en diálisis, pacientes en preparación para trasplante y aquellos con silicosis. En países con baja incidencia la OMS propone considerar a prisioneros, trabajadores de la salud, inmigrantes de países con alta incidencia, indigentes y usuarios de drogas ilegales<sup>5</sup>.

El consenso argentino de TB<sup>6</sup> define como contactos de alto riesgo a los convivientes del caso índice con un contacto diario mayor de 6 horas. Con esta definición también ingresan al grupo objetivo muchos contactos laborales y en forma limítrofe: escolares (aunque en establecimientos de jornada simple no se cumple el tiempo de exposición mencionado).

Este escrito se propone discutir las variables epidemiológicas que entran en juego en el grupo constituido por contactos escolares, con el fin de proponer un algoritmo costo efectivo de catastro, tomando como base de análisis el contexto epidemiológico del que forma parte nuestra institución: un área con alta incidencia de TB (>100/100 000 habitantes)<sup>7</sup>.

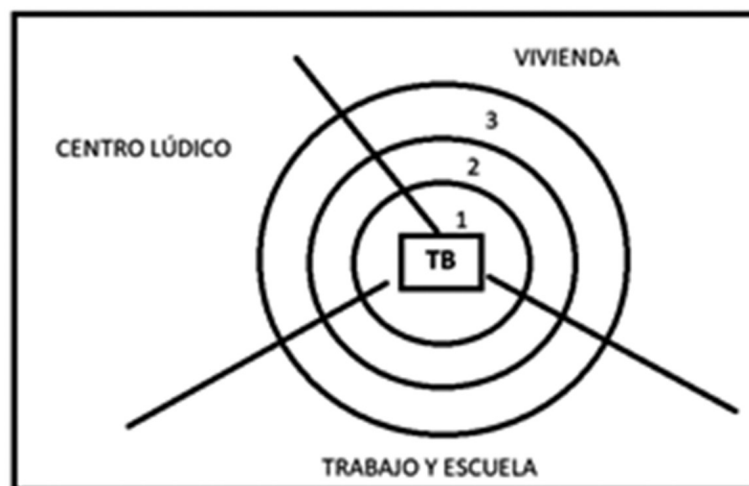
### ¿Cuál es la incidencia de infección tuberculosa en contactos escolares de nuestra área?

Un estudio de incidencia de infección tuberculosa latente (ITBL) en 327 contactos escolares, realizado en la

población que da origen a esta revisión, mostró una tasa de infección de 19.3% considerando una prueba de tuberculina (PPD 2UT: prueba intradérmica con derivado proteico purificado) positiva  $\geq 5$  mm y de 6.1% para una PPD  $\geq 10$  mm, con una baja proporción de conversión tuberculínica a los 3 meses (2.2%)<sup>8</sup>. En la misma área que el estudio antes citado, la proporción de infectados en un grupo de 193 contactos domiciliarios de pacientes bacilíferos fue de 46% y 20%, considerando positiva una PPD de 5 mm y 10 mm, respectivamente<sup>9</sup>. De lo anterior se concluye que la incidencia de infección en contactos escolares resultó menor que la observada en contactos domiciliarios para la misma población, ya que ambos estudios se desarrollaron en el área programática del Hospital Parmenio Piñero, caracterizada por incluir una población de bajos recursos y con alta incidencia de TB.

Estos hallazgos promueven la pregunta de si debemos considerar contactos estrechos a los estudiantes. Estos grupos, más allá del hecho de que podrían no cumplir el criterio establecido de un contacto diario > 6 horas, podrían considerarse como contacto diario frecuente para la clasificación por círculos concéntricos (Fig. 1)<sup>10</sup>. Esta clasificación establece grados de prioridad para el estudio de contactos y resalta el contacto íntimo diario como el primer objetivo. La menor incidencia de PPD positiva en escolares respecto de los convivientes favorece ubicar a los primeros, como grupo, dentro del segundo círculo, sin dejar por ello de considerar que el nivel de exposición dentro del aula es heterogéneo y difícil de delimitar, razón por la cual resulta más práctico incluir a todo el grupo dentro del catastro.

Fig. 1.— Sistema de círculos concéntricos para la clasificación de contactos



TB: tuberculosis

Primer círculo: contacto íntimo diario > 6h, segundo círculo: contacto diario frecuente < 6h, tercer círculo: contacto esporádico, no diario. (Extraído de SEPAR, 2002<sup>10</sup>)

### ¿Cuál es el beneficio de indicar quimioprofilaxis primaria en esta población?

La distinción acerca de cómo clasificar a los contactos escolares desarrollada en el punto anterior tiene su importancia, dado que para contactos estrechos menores a 35 años las guías nacionales recomiendan realizar QP primaria con isoniazida (H) hasta descartar conversión, repitiendo la PPD al tercer mes<sup>6</sup>. Uno de los puntos a favor de establecer esta conducta en contactos domiciliarios, es que los convivientes reciben tratamiento preventivo mientras el caso índice continúa siendo bacilífero, disminuyendo el riesgo de infectarse. Aquí encontramos una primera diferencia respecto de la situación en establecimientos educativos, donde el caso índice es aislado mientras permanezca bacilífero.

El otro punto a considerar es que el principal riesgo asociado a la profilaxis con H es la hepatotoxicidad. Dicho riesgo se asocia a la edad y resulta muy bajo en menores de 35 años<sup>11</sup>. Otros factores incluyen el alcoholismo o la presencia de enfermedad hepática previa. Distintas revisiones señalan un riesgo de elevación de transaminasas mayor de 5 veces el límite superior normal de 0.4% en menores de 35 años que asciende a 2.1% en mayores de 49 años<sup>12</sup>. El riesgo de fatalidad secundario a hepatotoxicidad es muy bajo, siendo inferior a 0.07 cada 1000 pacientes que completan el tratamiento (incluyendo pacientes de todas las edades)<sup>13</sup>.

Al momento de organizar un programa de prevención es importante establecer la relación entre los riesgos y beneficios del mismo. En cuanto a la efectividad del tratamiento QP, se estima que el número necesario para tratar (NNT) en contactos domiciliarios con diagnóstico de infección es de 36, es decir: se necesita tratar a 36 infectados para prevenir 1 caso de TB<sup>14</sup>. En otras poblaciones con menor grado de exposición, el NNT oscila entre 111 y 314 (en todos los casos considerando a quienes presentan alguna evidencia de infección, por prueba tuberculínica o por métodos de liberación de interferón gamma) y empieza a superponerse con el NNH (número de pacientes necesario para que aparezca un determinado efecto adverso) estimado en 200 para la profilaxis con H, aunque vale aclarar que este cálculo de NNH incluye a todas las edades y seguramente sería mayor si solo consideramos a la población escolar debido al menor riesgo de hepatotoxicidad asociado con la edad<sup>15</sup>.

De todos modos, se puede inferir que el NNT en poblaciones sin evidencia de infección es muy alto (cientos de pacientes) y supera altamente al NNH, dicho de otro modo, es difícil justificar el tratamiento preventivo en una población sin evidencia de infección: los riesgos superan los beneficios<sup>14</sup>.

Otro punto a tener en cuenta es que, en poblaciones de zonas con alta incidencia de TB, el beneficio de realizar QP primaria es bajo teniendo en cuenta el alto riesgo de

reexposición, lo cual promoverá que los escolares, aún sin evidencia de infección, reciban múltiples ciclos de tratamiento<sup>16</sup>.

### ¿Qué punto de corte de la prueba tuberculínica elegir para considerarla positiva?

Es controvertida la decisión del punto de corte de PPD a utilizar. Claramente definimos como negativas a las menores de 5 mm y positivas a partir de 10 mm. Valores entre 6 y 9 mm podrían identificar a individuos con respuesta débil a la tuberculina que se beneficiarían con la QP. Por otra parte, la decisión del punto de corte se puede establecer según el objetivo buscado: utilizar 5mm vuelve a la prueba más sensible y menos específica, lo opuesto si utilizo 10 mm<sup>17</sup>. Dado que los estudios de catastro persiguen el objetivo de identificar a todos los infectados, utilizar un punto de corte más bajo permite disminuir los falsos negativos y evitar no tratar a infectados con hiporrespuesta.

Por otra parte, múltiples estudios en contactos domiciliarios que comparan PPD con la prueba de QuantiFERON<sup>®</sup> apoyan la utilización de 5 mm como corte para definir infección<sup>18-20</sup>. El riesgo de sobrediagnosticar infección (falsos positivos) es bajo si consideramos que el efecto de la BCG para positivar la PPD se pierde hacia los 10 años de aplicada<sup>21</sup>, y el plan de vacunación nacional la asigna solamente al recién nacido.

### ¿Cuál es el nivel de cumplimiento del tratamiento preventivo en escolares?

Un problema frecuente al momento de organizar tratamientos preventivos en ITBL es el bajo nivel de cumplimiento, lo cual ha motivado en otros países a desarrollar esquemas acortados con nuevos fármacos de posología espaciada (semanales<sup>22</sup> o mensuales<sup>23</sup>). En nuestra institución, el seguimiento de escolares a los que se les indicó profilaxis primaria y secundaria mostró un cumplimiento de 58 y 26%, respectivamente<sup>8</sup>. Esto podría estar relacionado por un lado a recursos limitados en el sistema de salud para el seguimiento de contactos, asociado al hecho que son pacientes asintomáticos (no evidencian el beneficio del tratamiento) y además requieren de la disponibilidad de tiempo de los adultos a cargo<sup>24,25</sup>. La adolescencia se caracteriza por cambios biológicos y psicosociales que se suman al riesgo de consumo, en particular de alcohol, lo cual puede repercutir en una menor adherencia a los tratamientos médicos en general, y a uno con riesgo de hepatotoxicidad en particular.

Con este cuadro de situación cabe plantearse, en búsqueda de ser costo-efectivos, la necesidad de dirigir los recursos hacia el tratamiento y seguimiento de solamente

aquellos que demuestren infección. El seguimiento activo de individuos diagnosticados con ITBL y asignados a recibir el tratamiento preventivo podría incluir recordatorios telefónicos previos a las visitas o contactar a quienes no asistan al control asignado como herramientas para mejorar el cumplimiento. La inclusión en el esquema de catastro de una segunda PPD 2UT entre las 8 y 12 semanas buscando conversión temprana genera una nueva oportunidad de evaluación, sin que la demora de 3 meses para iniciar un esquema QP signifique exponer al adolescente a un peor riesgo evolutivo en caso de evidenciarse conversión tuberculínica.

**Algoritmo propuesto para el catastro de infección tuberculosa en colegios secundarios**

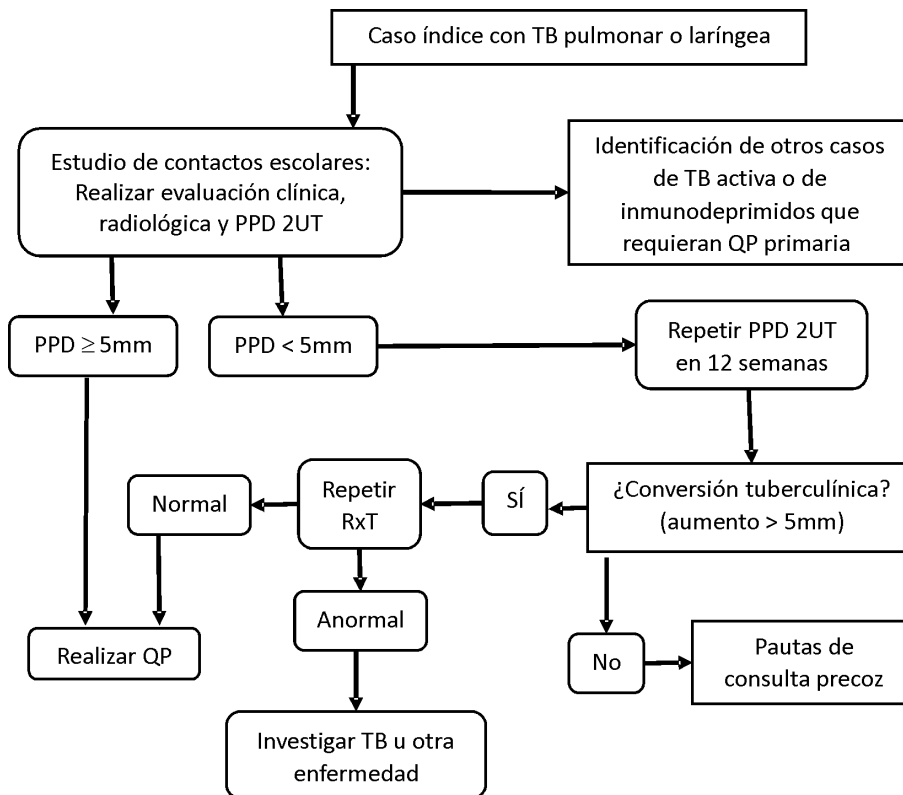
Esta metodología de catastro se propone para colegios secundarios y consideramos que podría aplicarse independientemente de las horas de exposición en el aula (Fig. 2). Definido el caso índice como TB pulmonar o laríngea se les realizará radiografía de tórax (RxT), PPD

2UT y evaluación clínica a los compañeros de clase. La RxT permitirá hacer diagnóstico incidental de otros casos de TB que cursen oligo o asintomáticos, iniciando los procedimientos diagnósticos correspondientes. La evaluación clínica podría identificar factores de riesgo de progresión a TB activa que justifique el inicio de QP primaria (p.ej., adolescentes viviendo con HIV o inmunodeprimidos).

Descartada la enfermedad tuberculosa, aquellos con PPD 2UT positiva serán considerados infectados y se les ofrecerá la realización de QP: 6 meses de H con una toma diaria ajustada al peso según normas nacionales (5 mg/kg/día sin sobrepasar los 300mg)<sup>6</sup>. Este grupo deberá ser seguido activamente por el servicio que cada institución asigne (salud escolar, neumonología, centros de atención periférica) para garantizar el cumplimiento terapéutico.

Quienes resulten con PPD negativa en el primer control serán citados para realizar una segunda prueba entre las 8 y 12 semanas. A quienes se les detecte conversión tuberculínica (aumento > 5 mm respecto de la medición basal<sup>21,26</sup>) se les dará QP, luego de descartar TB con una RxT y una nueva valoración clínica. Quienes persistan con PPD negativa serán instruidos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad, para que tengan pautas

Fig. 2.– Algoritmo propuesto de catastro de infección tuberculosa en contactos escolares



TB: tuberculosis; PPD 2UT: prueba cutánea de derivado proteico purificado; RxT: radiografía de tórax; QP: quimioprofilaxis

de consulta precoz en el caso de aparecer síntomas compatibles con TB activa.

Los docentes de los cursos afectados pueden ser considerados para integrarse al catastro descripto (según el grado de exposición), pero siendo una población de mayor edad y con más frecuencia de comorbilidades, las conductas a tomar deberán ser individualizadas.

### ¿A quiénes no indicar quimioprofilaxis?

No debemos indicar QP si sospechamos que podemos estar ante un caso de TB activa para evitar realizar monoterapia con el consiguiente riesgo de desarrollar resistencia. Siendo la hepatotoxicidad el principal problema que podría surgir con el tratamiento, es fundamental que se le transmita información al paciente con pautas de consulta temprana si aparecen síntomas compatibles con toxicidad. Debemos valorar individualmente la indicación de tratamiento en casos con antecedentes de hepatopatía o reacciones adversas al fármaco empleado.

Quienes hayan recibido tratamiento para TB o quimioprofilaxis por diagnóstico previo de infección, situaciones en las que una PPD positiva puede relacionarse con esos antecedentes, no tienen indicación de recibir QP a no ser que el riesgo de reinfección sea muy alto en cuyo caso se hará una valoración individual<sup>10</sup>.

### ¿Cómo realizar el seguimiento de los pacientes con QP?

Dado que quienes reciben QP no tienen enfermedad activa es prioritario minimizar los riesgos del tratamiento, por ello la OMS recomienda un control clínico mensual<sup>29</sup>. Esa misma guía recomienda la medición basal de transaminasas y bilirrubina solo en quienes tengan antecedentes de enfermedad hepática, consumo crónico de alcohol, vivan con HIV o cursen embarazo o puerperio, repitiendo los controles durante el tratamiento en quienes presenten anormalidades.

Con el fin de minimizar riesgos y diagnosticar toxicidad hepática silente consideramos que, independientemente de si se realizó un examen basal, es importante efectuar como mínimo un control de laboratorio con hepatograma al mes de iniciado el tratamiento y repetirlo al tercer mes<sup>10</sup>. Discretos aumentos de enzimas hepáticas, menores de 3 veces el límite superior normal (LSN) en asintomáticos, promoverán un seguimiento clínico y de laboratorio individualizado. Con aumentos mayores de 5 veces el LSN, o mayores de 3 veces pero con presencia de síntomas, se suspende la QP y se decidirá en cada caso la conducta a seguir. En estos casos se sugiere completar estudios de función hepática (serología para

hepatitis, ecografía, etc.) y valorar individualmente la supresión del tratamiento preventivo o reiniciarlo con una droga alternativa como la rifampicina.

### ¿Qué hacer cuando el caso índice no es bacilífero?

El algoritmo descripto se propone siempre que estemos en presencia de un caso índice con TB pulmonar o laríngea. El hecho que el estudio de baciloscopía resulte negativo en un paciente con TB pulmonar podría deberse a eliminación intermitente de bacilos a través de las vías respiratorias, no ser adecuada la muestra bacteriológica o no haberse empleado procedimientos diagnósticos de mayor sensibilidad como el cultivo o un método molecular rápido.

En los casos con TB extrapulmonar se recomienda hacer el paso inicial: evaluación clínica, radiológica y PPD a los contactos. Esto permitiría diagnosticar otros casos de TB oligosintomática e incluso encontrar el caso fuente. Dado que el caso índice no se considera infectante, la conducta a tomar en quienes resulten con PPD positiva deberá valorarse individualmente, siendo la evaluación clínica un arma eficaz en la búsqueda de otros focos activos a los que pudo estar expuesto, como ser el contacto domiciliario.

### ¿Qué hacer cuando el caso índice es multidrogorresistente (MDR-TB)?

Si bien hay estudios y revisiones que muestran una menor transmisión de MDR-TB en contactos estrechos que reciben QP<sup>28,29</sup>, las recomendaciones actuales de la OMS avalan el tratamiento preventivo solamente en contactos seleccionados considerados de alto riesgo<sup>5</sup>: niños, personas que reciben terapia inmunosupresora y personas que viven con el HIV. Sin duda debemos realizar el catastro escolar como en las situaciones previamente descritas, esto permitirá descartar otros casos de TB activa e identificar tanto a individuos infectados como aquellos considerados de riesgo (p.ej. inmunodeprimidos). El seguimiento clínico y radiológico durante dos años y brindar adecuada información para realizar consultas tempranas ante la aparición de síntomas, son las conductas propuestas para esta población. Es importante la identificación de contactos con inmunosupresión o con un mayor nivel de exposición con el caso índice. En estas situaciones la consulta con un médico especialista es fundamental para analizar el beneficio del tratamiento preventivo, el cual se basa en utilizar una fluoroquinolona durante 6 meses, sola o asociada a otro fármaco (etambutol o etionamida) según el resultado del antibiograma.



## Conclusión

Considerando los datos expuestos proponemos, para contactos escolares en instituciones de enseñanza secundaria, que solo se les ofrezca tratamiento preventivo para infección tuberculosa latente a los contactos de casos índice con TB pulmonar o laríngea que tengan infección demostrada mediante PPD 2UT, utilizando como punto de corte una medición mayor o igual a 5 mm. La identificación de este grupo en particular permitirá optimizar los recursos haciendo un seguimiento activo con el fin de obtener altas tasas de cumplimiento. Quedó fuera del ámbito de discusión de esta revisión la utilización de otras pautas de tratamiento, como el uso de rifampicina durante 4 meses<sup>5</sup>, que por su mayor brevedad podría asociarse a un mayor cumplimiento, aunque cabe destacarla como alternativa para aquellos casos que se consideren de alto riesgo de exposición o progresión a TB activa y no puedan recibir isoniazida<sup>5,30</sup>.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- World Health Organization (WHO). Documentation for World Health Assembly 67. [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67/A67\\_11-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_11-en.pdf); consultado junio 2022.
- Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med* 2016; 13: e1002152.
- Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 131-8.
- Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 368: m549.
- World Health Organization (2018). Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization. En: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>; consultado junio 2022.
- Abbate E, Ballester D, Barrera L, et al. Consenso Argentino de Tuberculosis. *Rev Am Med Resp* 2009; 9: 61-99.
- Gerencia operativa de Epidemiología, Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Boletín Epidemiológico Semanal n°100. Año III. 2018. En: [https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/bes\\_100\\_se\\_27\\_vf.pdf](https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/bes_100_se_27_vf.pdf); consultado junio 2022.
- Joza K, Gallego C, Blumenfeld A, et al. Incidencia de infección tuberculosa latente en un estudio de contactos escolares comparando dos puntos de corte de la prueba de tuberculina. *Rev Am Med Resp* 2020; 20: 4.
- Joza K, Gallego C, Muñoz L, et al. Incidencia de infección tuberculosa latente en un estudio de contactos domiciliarios atendidos en un hospital general de la ciudad de Buenos Aires. *Rev Am Med Resp* 2019; 19: 2.
- Vidal R, Cayla JA, Gallardo J, et al. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 441-51.
- Saukkonen, Cohn D, Jasmer R, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935-52.
- Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005; 128: 116-23.
- Millard PS, Wilcosky T, Reade-Christopher S, Weher D. Isoniazid-related fatal hepatitis. *West J Med* 1996; 164: 486-91.
- Smieja M, Marchetti C, Cook D, et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 1999(2): CD001363.
- US Preventive Services Task Force. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 316: 962-9.
- Yates TA, Khan PY, Knight GM, et al. The transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in high burden settings. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 227-38.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Cataluña; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26.
- Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 88-95.
- Ferreira TF, Fonseca-Silva P, Miranda A, Mendes-Caldas A. Diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: tuberculin test versus interferon-gamma release. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; 48: 724-30.
- Reechaipichitkul W, Pimrin W, Bourpoern J, et al. Evaluation of the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay and tuberculin skin test for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in northeastern Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2015; 33: 236-44.
- Menzies D. Interpretation of Repeated Tuberculin Tests Boosting, Conversion, and Reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 15-21.
- Sterling T, Villarino M, Borisov A, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 2155-66.
- Spyridis N, Spyridis P, Gelesme A, et al. The Effectiveness of a 9-Month Regimen of Isoniazid Alone versus 3- and 4-Month Regimens of Isoniazid plus Rifampin for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children: Results of an 11-Year Randomized Study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 715-22.
- Murthy M, Selvam S, Jesuraj N, et al. Two-Step Tuberculin Skin Testing in School-Going Adolescents with Initial 0-4 Millimeter Responses in a High Tuberculosis Prevalence Setting in South India. *PlosOne* 2013; 8(9): e71470.
- Yuen CM, Millones AK, Contreras CC, Lecca L, Becerra MC, Keshavjee S. Tuberculosis household accompaniment to improve the contact management cascade: A prospective cohort study. *PLoS ONE* 2019; 14(5): e0217104.
- Pericas Bosch J. Cribado tuberculínico: prevención de la tuberculosis. *Pediatría Atención Primaria* 2011; 13: 611-28.

27. Organización Mundial de la Salud. (2014) Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Organización Mundial de la Salud. En: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137336>; consultado junio 2022.
28. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 912-8.
29. 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.
30. Huaman MA, Sterling TR. Treatment of Latent Tuberculosis Infection-An Update. *Clin Chest Med* 2019; 40: 839-48.