

# Tuberculosis. Estudio convencional de contactos. Profilaxis y tratamiento de la infección latente

I. Rodríguez Blanco, C. Jurado Díaz, A. Sanz Cabrera, E. Molina Ortiz, J.A. Marín Torrado

## INTRODUCCIÓN

El riesgo de infección tuberculosa es muy variable y no necesariamente requiere un contacto íntimo y prolongado con el enfermo. La principal fuente de infección la constituye el paciente enfermo con tuberculosis (TB) pulmonar o de vías respiratorias altas que expulsa secreciones con bacilos. La máxima capacidad de contagio la tienen los enfermos bacilíferos, entendiendo como tal a aquellos con baciloscopia en esputo positiva (B+). Los pacientes con baciloscopia negativa pero con cultivo de la muestra positivo (B- y C+) tienen menor capacidad infectante y los que tienen baciloscopia y cultivo negativos (B- y C-) son pacientes con mínima capacidad infectante<sup>(1)</sup>.

Un buen programa de control de TB debe tener como prioridad el diagnóstico y tratamiento precoz de los enfermos, garantizando el correcto cumplimiento terapéutico y, sólo cuando se alcanzan tasas de cumplimiento adecuadas, se debe profundizar en el estudio de los contactos<sup>(2)</sup>. Es fundamental diagnosticar y tratar a los pacientes enfermos, y sólo cuando se haya conseguido esto, se debe profundizar en el estudio epidemiológico de los contactos. No tendría sentido llevar a cabo un meticuloso estudio de contactos sin estar seguros de que estamos tratando a los pacientes enfermos de forma correcta, ya que sin esta premisa sería imposible conseguir un buen control de la enfermedad. Por

ello, en los países con escasos recursos sanitarios se deben centrar los esfuerzos en diagnosticar y tratar la enfermedad y sólo cuando esto se consiga se debería pasar al estudio de contactos.

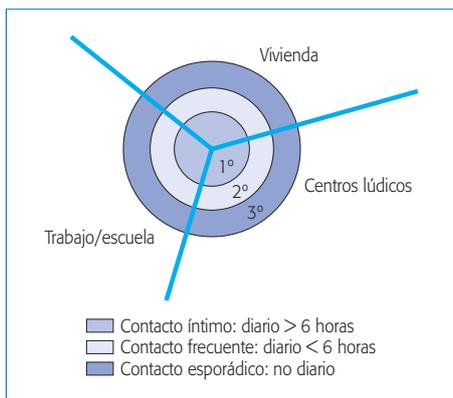
## ESTUDIO CONVENCIONAL DE CONTACTOS (ECC)

### Objetivos

- Diagnosticar a enfermos o infectados.
- Tratar precozmente a los enfermos y a los infectados que lo precisen.
- Reconstruir la cadena de transmisión para intentar identificar el caso índice.

En países con adecuados recursos sanitarios deben estudiarse los contactos de todas las TB, tanto pulmonares como extrapulmonares. También deben estudiarse los contactos de individuos tuberculín positivos menores de 15 años y los contactos de conversores recientes de la prueba de la tuberculina (PT), entendiendo por conversión reciente aquellos casos en que se ha documentado una positivización de la prueba en los dos últimos años. En los países con recursos limitados, el ECC debe centrarse como mucho únicamente en los contactos de pacientes con baciloscopia positiva<sup>(1)</sup>.

Para llevar a cabo el ECC se aplica el sistema de círculos concéntricos (Figura 1)<sup>(3)</sup> o de la piedra



**Figura 1.** Sistema de círculos concéntricos. Tomada del Grupo de estudio de contactos de la UITB<sup>(1)</sup>.

en el estanque. Se inicia la investigación por los contactos de mayor riesgo (primer círculo) y se va extendiendo el estudio por los círculos siguientes hasta que la prevalencia de infección encontrada sea la prevista para dicha población. Si en algún círculo se detecta la presencia de un nuevo caso bacilífero, entre sus contactos debe iniciarse un nuevo estudio en círculos concéntricos.

El ECC debería realizarlo el mismo equipo sanitario que diagnostica y trata el caso índice<sup>(4)</sup>. El estudio implicará a los contactos con el caso índice durante el periodo sintomático o durante los 3 meses anteriores a la primera muestra positiva. Se debe realizar en el ámbito familiar y/o en los contactos diarios de más de 6 horas donde hay mayor riesgo de contagio y donde el estudio es más rentable<sup>(1,5,6)</sup>.

#### **Equipo encargado de realizar el ECC**

El equipo responsable debe disponer de toda la información referente al caso índice y de los contactos que hayan podido ser estudiados en otros centros. En la práctica, podrían realizar el ECC fundamentalmente<sup>(1)</sup>:

- **Centros de prevención y control de la tuberculosis** (antiguos dispensarios de las enfermedades del tórax): aunque cada vez quedan menos en funcionamiento.
- **Hospitales:** deben disponer de unidades y consultas monográficas de tuberculosis.

- **Centros de atención primaria:** deben colaborar siempre que su infraestructura garantice la calidad del estudio.
- **Instituciones penitenciarias:** su papel es relevante debido a la alta prevalencia en dicho medio de coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y *M. tuberculosis*.
- **Centros de drogodependencias:** pueden detectar a pacientes infectados y/o enfermos en cribados iniciales, a partir de los cuales se puede desarrollar un ECC.

#### **Fases del ECC**

1. **Valoración y clasificación del caso índice.** Es necesario disponer de un protocolo en el que se refleje el estado bacteriológico del paciente, características radiológicas de la enfermedad, síntomas y tiempo transcurrido desde la aparición de los mismos, tipo de relación mantenida con los contactos, antecedentes de tratamiento antituberculoso y factores de riesgo asociados (edad, ADVP, VIH, etc.)<sup>(1,4)</sup>.
2. **Selección y censo de los contactos** mediante la realización de una historia clínica detallada en la que se refleje el lugar donde se ha mantenido el contacto y cuáles han sido las características del mismo, la duración y la proximidad con el caso índice. Otros factores a valorar son la edad, VIH, manifestaciones clínicas y antecedentes de vacunación con BCG (bacilo de Calmette-Guerin), de tratamiento antituberculoso, de quimioprofilaxis y otras pruebas de tuberculina (PT) practicadas<sup>(1,4)</sup>.
3. **Prueba de tuberculina (PT) dentro de la primera semana.** Se realiza a todos los contactos, salvo constancia documentada de una prueba positiva anterior. Debe realizarse mediante la intradermoreacción de Mantoux con 2 U de PPD RT 23 con Tween 80. Así, clasificaremos los contactos en tuberculín positivos y en tuberculín negativos. No obstante, pueden existir por diversas causas falsos positivos o falsos negativos (Tabla I)<sup>(1)</sup>.  
En los infectados mayores de 65 años y en vacunados con BCG puede que la respuesta inmunitaria esté atenuada por el paso del tiempo.

po y la PT sea negativa. En estos casos, los antígenos de la tuberculina pueden activar los linfocitos memoria causando un estímulo de la inmunidad celular que es conocido como efecto *booster*. Otra PT realizada a la semana de la primera causaría una reacción positiva que no debe atribuirse necesariamente a una infección reciente. En el ECC, se aconseja no repetir la PT y basarse, en vacunados, en criterios de induración y en las características microbiológicas del caso índice. En los contactos de B+ mayores de 65 años que reaccionen con menos de 5 mm y se considere muy necesario prescribir quimioprofilaxis, podría practicarse una segunda prueba pasadas 1-2 semanas desde la primera, considerándose indicativa de infección una induración de 5 mm o más.

En los contactos infectados por el VIH se considerará positiva cualquier grado de induración, si bien conviene recordar que pueden tener una PT negativa a pesar de estar infectados debido a inmunosupresión. En estos casos puede descartarse la anergia mediante test de sensibilidad cutáneos o mediante recuento de linfocitos CD4. Si esto no es posible, se debe asumir que se infectaron y deben recibir quimioprofilaxis una vez descartada enfermedad activa. Los resultados de la PT deben interpretarse en función de diversas situaciones<sup>(1,4)</sup> (Tabla II).

#### 4. Radiografía de tórax a los tuberculín positivos y a contactos íntimos de bacilíferos.

**Descartar la enfermedad.** Los contactos se clasifican en infectados, no infectados o enfermos. A los individuos con PT negativa, que han sido contactos íntimos de enfermos bacilíferos, se les debe repetir la PT a las 8-12 semanas para descartar que se encontraran en periodo ventana. No debe tenerse en cuenta el antecedente de vacunación con BCG y se consideran infectados si la PT  $\geq$  5 mm o si hay vesiculación o necrosis. A todos los individuos con PT positiva se les practicará radiografía de tórax posteroanterior y lateral al igual que a los tuberculín negativos que sean contactos íntimos de bacilíferos. En pacientes inmunodeprimidos,

**Tabla I.** Causas principales de falsos positivos y falsos negativos en la prueba de la tuberculina para detectar la infección tuberculosa

##### Falsos positivos

- Vacunación con BCG (cicatriz típica habitualmente en la zona del deltoide)
- Error en la interpretación (a veces debido a sensibilidad a los componentes del PPD)
- Hematoma y/o infección local
- Infecciones por micobacterias ambientales

##### Falsos negativos

- Factores relacionados con el individuo:
  - Tuberculosis avanzadas, diseminadas y/o con afectación de serosas
  - Periodo ventana (desde exposición a positividad que suele ser de 4 a 10 semanas)
  - VIH-SIDA
  - Determinadas infecciones virales o bacterianas
  - Vacunaciones con virus vivos atenuados
  - Terapia inmunosupresora: corticoides y otros
  - Enfermedades neoplásicas, sarcoidosis, insuficiencia renal crónica, depleción proteica grave, estrés (cirugía, quemaduras)
  - Recién nacidos y ancianos
- Factores relacionados con la tuberculina y con la técnica:
  - Almacenamiento inadecuado
  - Diluciones inadecuadas
  - Antígeno caducado
  - Inyección de poco antígeno
  - Inyección demasiado profunda
  - Lector inexperto

Tomada del Grupo de estudio de contactos de la UITB<sup>(1)</sup>.

una radiografía de tórax normal no nos descarta una TB, por lo que se les debe realizar estudio bacteriológico. El diagnóstico de certeza de TB se basa en el estudio microbiológico<sup>(1,4)</sup>.

5. **Decidir quimioprofilaxis (QP).** La QP en la TB es un tema en constante debate y en continua revisión en el que no hay consenso entre las distintas sociedades científicas más relevantes, lo cual implica que cada una dicte sus propias directrices al respecto. La *American Tho-*

Tabla II. Respuestas tuberculínicas indicativas de infección tuberculosa según diversas situaciones

Situación	Infección tuberculosa
No vacunados con BCG	5 mm o más
Vacunados con BCG que son contactos íntimos o frecuentes de B+	5 mm o más
Vacunados con BCG que son contactos esporádicos de B+ o contactos íntimos y frecuentes de B-	15 mm o más (entre 5 y 15 mm, a más induración, más probabilidad de infección)
Infectados por el VIH	Cualquier induración
Virajes tuberculínicos	5 mm o más

Tomada del Grupo de estudio de contactos de la UITB<sup>(1)</sup>.

*racic Society* (ATS) efectúa unas recomendaciones muy amplias, abarcando a la práctica totalidad de los grupos de riesgo de padecer TB e incluso a población sana<sup>(7)</sup>. La *British Thoracic Society* (BTS) es mucho más restrictiva en sus recomendaciones<sup>(8)</sup>. En cambio, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se situaría entre ambas, pero con más semejanzas con la ATS, aunque algo más restrictiva que ésta<sup>(4)</sup>. En este capítulo nos centraremos en las recomendaciones de la SEPAR. Hay dos tipos de QP: la primaria (QPP) y la secundaria (QPS). La QPP es la que se lleva a cabo en pacientes con PT negativa con el fin de evitar la infección, mientras que la QPS es la que se practica en pacientes con PT positiva con el fin de evitar que desarrollen la enfermedad. A la QPS también se la conoce como tratamiento de la infección tuberculosa (TIT). La QPP está indicada en individuos con PT negativa que tienen alto riesgo de infección por haber tenido contacto con enfermos bacilíferos, principalmente si se trata de niños, adolescentes e inmunodeprimidos. El fármaco utilizado habitualmente es isoniacida o hidracida (H), hasta dos meses y medio después de interrumpir el contacto o de la negativización de la baciloscopia en el caso índice, excepto si se comprueba conversión, en cuyo caso se debe completar QPS tras descartar enfermedad activa<sup>(4)</sup>. La QPS o TIT habitualmente también se realiza con H a las mismas dosis que en la QPP incluso en embarazadas y madres lactantes. La

duración óptima del tratamiento es entre 9 y 12 meses, aunque se recomiendan 6 meses de pauta diaria ya que se aumenta el cumplimiento y se disminuye la yatrogenia. Además, hay metaanálisis que confirman que H es eficaz para prevenir la TB activa en pacientes de riesgo y que los regímenes de 6 y 12 meses tienen eficacia similar<sup>(9)</sup>. En coinfectados de TB y VIH, la duración aconsejable es de 9 a 12 meses<sup>(4,10)</sup>. Hay autores que confieren una eficacia similar a pautas de H entre 6 y 12 meses en coinfectados por TB y VIH<sup>(11)</sup>. En pacientes con lesiones fibróticas nunca tratadas también se aconseja tratamiento preventivo con H durante 12 meses<sup>(4,12)</sup>.

La quimioprofilaxis de la TB no está indicada de forma colectiva en todos los individuos infectados, sino que debe llevarse a cabo en los grupos con mayor riesgo de enfermar o de transmitir la TB (Tabla III)<sup>(4,13)</sup>. No obstante, y a pesar de todas las situaciones recogidas en la Tabla III, la QP en la TB tan sólo se ha mostrado eficaz en tres grandes grupos de riesgo como son los infectados recientes y convivientes de enfermos con TB, los coinfectados TB/VIH y los portadores de lesiones radiológicas fibróticas sugestivas de TB residual que nunca han sido tratadas con anterioridad.

Para mejorar el cumplimiento del TIT, desde hace unos años se utilizan pautas de más corta duración que asocian dos o tres fármacos y que han demostrado eficacia similar a la pauta larga de H (Tabla IV). Las que se han mostrado efi-

**Tabla III.** Indicaciones de quimioprofilaxis (tratamiento de la infección tuberculosa)<sup>(4)</sup>**QPP (negativos para la tuberculina)**

- Jóvenes contactos íntimos de bacilíferos
- Inmunodeprimidos contactos de bacilíferos
- Personas de cualquier edad, contactos íntimos de bacilíferos en las microepidemias\*

**QPS o TIT (positivos para la tuberculina)**

- Indicaciones prioritarias:
  - Infectados por el VIH
  - Conversores tuberculínicos\*\*
  - Miembros de microepidemias de cualquier edad
  - Silicosis
  - Imágenes fibróticas residuales no tratadas\*\*\*
  - Menores de 35 años contactos de enfermos bacilíferos
  - Cualquier infectado menor de 20 años
  - Pacientes en lista de espera de trasplantes
  - Utilización de infliximab u otros anticuerpos monoclonales anti-TNF- $\alpha$
- Indicaciones a valorar individualmente:
  - Mayores de 35 años contactos de enfermos bacilíferos
  - Toxicomanías, incluido alcoholismo
  - Diabéticos
  - Neoplasias
  - Tratamientos prolongados con corticoides o inmunosupresores
  - Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis
  - Desnutrición: gastrectomía, síndromes de malabsorción y derivación intestinal
  - Riesgo profesional: docentes y guarderías, sanitarios, trabajadores con grupos de riesgo (prisiones, asilos, centros de toxicómanos, etc.)
  - Riesgo social: asilados, reclusos, albergues, psiquiátricos, etc.
  - Inmigrantes de bajo nivel económico

\*Se considera microepidemia cuando se diagnostican 3 casos o más de TB relacionados en el espacio y el tiempo, o cuando aparecen dos enfermos o más generados por el mismo caso índice.

\*\*Personas que eran negativas para la tuberculina y han virado a positivos en menos de dos años.

\*\*\*Cicatrices pulmonares de antigua TB no tratada. Debe descartarse la actividad y los cambios evolutivos.

**Tabla IV.** Pautas de quimioprofilaxis y tratamiento de la infección tuberculosa

Indicación	Fármacos	Duración
QPP	H	2,5 meses
QPS o TIT*	H	6 meses
	R	4 meses
	R+H	3 meses
	R+Z	2 meses
Fibróticos e infectados por el VIH	H	9-12 meses
VIH+	R+Z	2 meses
Resistencia a H	R	4 meses
Multirresistentes** a R+H	Z+E o Z+Ox	12 meses

H: isoniacida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; Ox: ofloxacino; QPP: quimioprofilaxis primaria; QPS: quimioprofilaxis secundaria. R generalmente no puede utilizarse en VIH+ en tratamiento antirretroviral; R+Z no puede utilizarse en embarazadas.

\*En casos especiales, tratamientos intermitentes.

\*\*También sería válido no dar nada y realizar controles periódicos durante 2 años.

Tomada del Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR<sup>(4)</sup>.

caces son: rifampicina + pirazinamida durante 2 meses (2RZ)<sup>(7,11)</sup>; rifampicina + isoniacida durante 3 meses (3RH)<sup>(8)</sup> o 4 meses según otros autores<sup>(14)</sup> e incluso isoniacida + rifampicina + pirazinamida (H, R, Z) durante 2-3 meses<sup>(11)</sup>. Estas pautas de más corta duración tienen su más clara indicación en coinfectados TB/VIH y en toxicómanos. En algunos casos hay que sustituir rifampicina por rifabutina (Rb) por su interacción con algunos antirretrovirales. Estas pautas cortas también estarían indicadas en pacientes que van a ser sometidos a trasplante, contactos de enfermos con posibles resistencias a H, utilización de inmunosupresores, corticoides, quimioterapia, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa como el infliximab, etc. El principal inconveniente de estas pautas es su mayor riesgo de toxicidad hepática que a veces llega a ser grave<sup>(15)</sup>.

A modo de resumen y como conclusiones particulares, pensamos que las pautas cortas de QP se deberían utilizar en aquellos casos en

**Tabla V.** Contraindicaciones del tratamiento de la infección tuberculosa

- Enfermedad tuberculosa activa de cualquier localización
- Antecedentes de TB o infección TB tratados correctamente
- Imposibilidad de cumplimiento y control del tratamiento
- Antecedentes de yatrogenia a los fármacos empleados
- Enfermedad hepática grave

Tomada del Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR<sup>(4)</sup>.

que queramos mejorar el cumplimiento, cuando nos interese iniciar y finalizar el tratamiento lo más rápidamente posible, como podría ser el caso de pacientes que estén esperando un trasplante y en aquellos casos en que se sospeche contacto con bacilos resistentes a H. En caso de utilizarlas se deben asociar al menos dos fármacos, conociendo que tiene una eficacia similar a la pauta de H durante 12 meses y que la más eficaz es la que asocia rifampicina + pirazinamida durante 2 meses.

Las contraindicaciones para el TIT se resumen en la Tabla V.

Una vez iniciado el TIT es aconsejable un control clínico mensual que incluirá el primer mes y luego cada dos meses determinación de enzimas hepáticas. Además, dichos controles servirán para reforzar la adhesión al tratamiento<sup>(4)</sup>. Si se sospecha incumplimiento, las pautas autoadministradas deberían ser sustituidas por pautas de QPS supervisada semanal (TSS), intermitente bisemanal o incluso, si fuera preciso, directamente observada (TDO).

En contagios de enfermos multirresistentes se pueden dar pautas de Z + etambutol (E) o Z + ofloxacino (Ox) o no dar nada y hacer controles estrictos cada 3-6 meses durante al menos dos años<sup>(7)</sup>.

6. **Seguimiento de los contactos de riesgo no infectados.** Segunda PT a los 2 meses del último contacto con el paciente.
7. **Descartar enfermedad tuberculosa en los conversores.**
8. **Retirada de QPP en los no conversores.**

#### 9. Finalización de QPS/TIT.

#### 10. Cierre del estudio y evaluación global del mismo.

El cierre del estudio se efectúa si:

- Se ha concluido el examen de todos los contactos censados.
- Se ha concluido el estudio de los contactos de los casos secundarios descubiertos en el ECC.
- Se ha analizado la necesidad o no de prescribir quimioprofilaxis o tratamiento a cada contacto.
- Se establece la conclusión final (curado, perdido, fallecido, etc.)<sup>(1)</sup>.

### NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE INFECCIÓN TUBERCULOSA

Recientemente han aparecido en el mercado nuevos test diagnósticos para la detección de infección tuberculosa. Se basan en la determinación *in vitro* de niveles de interferón gamma (INF- $\gamma$ ) producido por los linfocitos T ante la estimulación por antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7) que están ausentes en todas las cepas que contiene la vacuna BCG y en la mayoría de las micobacterias atípicas excepto *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum*, con las grandes ventajas que ello supone con respecto a la prueba de la tuberculina, que es mucho menos específica. Estos test se conocen como IGRAs (*Interferon Gamma Release Assays*). En la actualidad existen dos modalidades: el QuantiFERON-TB Gold (Cellestis) y el T-SPOT-TB (Oxford Immunotec). Ambos requieren la extracción de una muestra de sangre del paciente que hay que procesar e incubar durante un tiempo con los antígenos referidos anteriormente, para más tarde medir la producción de INF- $\gamma$ .

El INF- $\gamma$  es una de las moléculas más importantes en el control de la tuberculosis. Es producido por los linfocitos T CD4+, CD8+ y NK y activa macrófagos infectados induciendo la liberación de IL-1 y TNF- $\alpha$ , que limitan el crecimiento de las micobacterias. La participación de INF- $\gamma$  es imprescindible en la respuesta inmune protectora frente a *M. tuberculosis*.

Como hemos comentado, existen dos tipos de IGRAs, con pequeñas diferencias entre ambos:

1. QuantiFERON-TB Gold: el test se realiza incubando 1 ml de sangre periférica anticoagulada con heparina en distintos pocillos que contienen suero salino como control negativo, fitohemaglutinina como control positivo y los distintos antígenos de *M. tuberculosis*. El periodo de incubación es de 16-24 horas a temperatura de 37 °C tras las cuales se determina la concentración de INF- $\gamma$  por ELISA<sup>(16)</sup>.
2. T-SPOT.TB: este test se basa en el mismo principio que el anterior y se realiza de forma similar, salvo que no utiliza sangre total, sino que requiere la separación de células mononucleares para su estimulación, y la concentración de INF- $\gamma$  se determina por ELISPOT en lugar de ELISA. Este test es más laborioso que el anterior y requiere más sangre y mayor tiempo de preparación<sup>(17)</sup>.

A la hora de interpretar los resultados de estos test podemos tener un resultado positivo (elevada producción de INF- $\gamma$ ), negativo o indeterminado.

Ofrecen una serie de ventajas importantes con respecto a la prueba de la tuberculina: son más reproducibles, menos subjetivos en cuanto a su interpretación, no presentan reacción cruzada con la BCG, no precisan una segunda visita para realizar su lectura, no producen efecto *booster* y su resultado está disponible mucho antes. Además, han demostrado tener una mayor especificidad que la prueba de la tuberculina, probablemente por disminuir los falsos positivos producidos por la BCG. En cuanto a sensibilidad, existen cifras muy dispares dependiendo de los estudios, si bien parece que es muy similar a la de la prueba de la tuberculina<sup>(18)</sup>. Sus inconvenientes son que resultan más caros (aunque hay estudios que indican que a la larga reducen gastos con respecto a la prueba de la tuberculina)<sup>(19,20)</sup> y requieren un laboratorio con personal adiestrado para su realización.

Las normas para la utilización de estos test son distintas según los países. En EE.UU., las guías indican que se pueden emplear en los casos en que esté indicada la prueba de la tuberculina<sup>(21)</sup>, mientras que las guías inglesas indican su utilización en caso de prueba de tuberculina positiva con vistas a descartar un falso positivo<sup>(22)</sup>. En nuestro país no

hay ningún protocolo sobre su utilización en el momento de escribir este texto.

Es posible que se requieran más estudios para poder indicar su utilización de forma rutinaria en el diagnóstico de la infección tuberculosa e incluso en el de la enfermedad, donde también se tienen puestas muchas esperanzas en estos test.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Estudio de Contactos de la UITB. Documento de consenso sobre el estudio de contactos de los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 151-6.
2. Groups at Risk. Global tuberculosis programme. WHO Report on the tuberculosis epidemic. Ginebra: WHO; 1996.
3. Iseman MD, Bentz RR, Fraser RI, Locks MO, Ostrow JH, Sewell EM. Guidelines for the investigation and management of tuberculosis contacts. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 459-63.
4. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002; 38 (9): 441-51.
5. Ruiz Manzano J, Parra O, Roig J, Manterola J, Abad J, Morera J. Detección temprana de la tuberculosis mediante el estudio de contactos. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 561-3.
6. Vidal R, Miravittles M, Caylá J, Torrella M, Martín N, De Gracia J. Estudio del contagio de 3.071 contactos familiares de enfermos con TB. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 361-5.
7. ATS. Targeted tuberculin testing and treatment of latent TB infection. *Am Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-47.
8. Joint Tuberculosis Committee of the British Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom. Recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-48.
9. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update software.
10. Rose DN. Short-course prophylaxis against tuberculosis in HIV-infected persons: a decision and cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 779-86.
11. Wilkinson D. Drugs for preventing tuberculosis in HIV infected persons (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
12. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. 1982. Efficacy of various durations of isoniazid therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull. WHO* 1982; 60: 555-64.

13. Caminero Luna JA. El tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) en el control de la TB. *Enf Emerg* 2000; 3: 145-7.
14. Jasmer RM, Snyder DC, Chin DP, Hopewell PC, Cuthbert SS, Paz EA et al. Twelve months of isoniazid compared with four months of isoniazid and rifampin for persons with radiographic evidence of previous tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1648-52.
15. CDC. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *MMWR* 2001; 50: 733-5.
16. Cellestis. QuantiFERON-TB Gold in Tube: Technical Information. [http://www.cellestis.com/IRM/content/aust/qtf-products\\_tbgoldintube\\_techinfo.html](http://www.cellestis.com/IRM/content/aust/qtf-products_tbgoldintube_techinfo.html)
17. T-SPOT-TB 8 An aid in the diagnosis of tuberculosis infection. [http://www.oxfordimmunotec.com/na/downloads/TSPOT\\_TB\\_8\\_Well\\_UK\\_PI.pdf](http://www.oxfordimmunotec.com/na/downloads/TSPOT_TB_8_Well_UK_PI.pdf)
18. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. *Ann Intern Med* 2007; 146: 340-54.
19. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost-optimization of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J* 2006; 28: 35-44.
20. Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct cost of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006; 28: 45-50.
21. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. *MMWR* 2005; 54 (RR-15): 49-55.
22. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Clinical guideline 33. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), England. March 2006.