

# Estrategia de pesquisa sistemática y seguimiento prolongado revela alto número de nuevas infecciones tuberculosas en contactos adultos en la Región Metropolitana, Chile

MARÍA ELVIRA BALCELLS<sup>1\*</sup>, CAMILA CARVAJAL<sup>1,a</sup>,  
PAULA FERNÁNDEZ<sup>1,a</sup>, CINTHYA RUIZ-TAGLE<sup>1,b</sup>,  
ALEJANDRA PIZARRO<sup>1</sup>, PATRICIA GARCÍA<sup>2</sup>, CARLOS PEÑA<sup>3</sup>,  
GERARDO CUEVAS<sup>4</sup>, RODRIGO NAVES<sup>5,b</sup>

## Systematic screening of adult household contacts of patients with active pulmonary tuberculosis reveals high rates of new infections during follow-up

**Background:** Contact investigation is cardinal in the control of tuberculosis (TB) since it helps to stop its transmission. In Chile, the National TB Program strategy does not include latent TB infection testing, regular chemoprophylaxis or follow-up in adults. Active TB was found in only 1.2% of contacts at country-level during 2018. **Aim:** To evaluate the performance of a systematic screening of adult household contacts with targeted chemoprophylaxis and prolonged active follow-up. **Material and Methods:** Prospective cohort of household contacts in Santiago. Two face-to-face visits (at 0 and 12 weeks) that included QuantiFERON TB-Gold plus tests (QFT), chest radiography (CXR) at 0 and 24 weeks and, periodic text messaging or phone call follow-up for up to 48 weeks were implemented. Contacts with positive QFT were referred for TB chemoprophylaxis. **Results:** A total of 200 contacts were enrolled, 69% were migrants. At baseline evaluation, 45% had a positive QFT result and 1.6% had co-prevalent active TB. At follow-up, 13% contacts further converted to QFT (+), and 5.1% more were diagnosed with active TB (mean follow-up time 32 weeks). Of these 10 further active TB cases, 6 (60%) had a negative QFT and all (100%) had normal CXR at baseline; while three cases occurred in QFT converters. **Conclusions:** In this cohort of household contacts, 6.7 % were diagnosed with active TB (more than 2/3 at follow-up) and 13% had a late QFT (+) conversion. Active and prolonged contacts' follow-up are essential to detect new infections and tackle the TB epidemic in Chile.

(Rev Med Chile 2020; 148: 151-159)

**Key words:** Latent Tuberculosis, Contact Tracing; Tuberculosis; Tuberculosis, Pulmonary.

<sup>1</sup>Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Laboratorio de Microbiología, Departamento de Laboratorios Clínicos, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Servicio de Respiratorio, Hospital San Borja Arriarán, Servicio de Salud Metropolitano Central. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Programa de Tuberculosis, Subdepartamento de Atención Primaria, Servicio de Salud Metropolitano Norte. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Enfermera Universitaria.

<sup>b</sup>PhD.

Trabajo Financiado por :  
CONICYT, FONDECYT Regular  
n°1171570.

Los autores declaran no tener  
conflictos de interés.

Recibido el 21 de octubre de  
2019, aceptado el 17 de enero  
de 2020.

Correspondencia a:  
Dra. María Elvira Balcells,  
Departamento de Enfermedades  
Infecciosas del Adulto, Escuela de  
Medicina, Pontificia Universidad  
Católica de Chile.  
balcells@med.puc.cl

La tuberculosis (TB) constituye aún en la actualidad un grave problema de salud pública; durante el año 2017<sup>1</sup> más de 10 millones de personas en todo el mundo desarrollaron esta enfermedad. La estrategia global para lograr erradicación de esta enfermedad requiere de adaptación y priorización de los recursos disponibles para el control de esta<sup>2</sup>. En Chile, como en muchos otros países de baja prevalencia, alcanzar ese objetivo demanda de esfuerzos mayores para pesquisar precozmente los casos y limitar la transmisión, especialmente en grupos de personas previamente sanas que comparten factores de riesgo sociales como el encarcelamiento, pobreza, precariedad de viviendas, hacinamiento, o ser migrantes procedentes de países de alta incidencia<sup>3</sup>. Por otra parte, la batalla contra esta epidemia requiere de abordar la infección tuberculosa en su etapa latente, y prioritariamente en contactos intradomiciliarios recientemente expuestos, ya que la existencia de un gran reservorio de sujetos infectados asintomáticos constituye una de las principales amenazas para lograr la eliminación de la TB<sup>2</sup>.

En Chile, el estudio de contactos normado en niños incluye búsqueda de TB latente con test de tuberculina cutánea e indicación de quimioprofilaxis sistemática. Sin embargo, en mayores de 14 años, consiste solo en verificar que no existan sintomáticos respiratorios y que la radiografía de tórax (RxTx) esté normal al momento del diagnóstico del caso índice, no estando la búsqueda de TB latente ni la quimioprofilaxis tuberculosa incluidas en esta norma hasta el año 2018<sup>4</sup>. Por otra parte, al momento del alta del caso índice, debiese repetirse una evaluación clínica y radiológica a los contactos intradomiciliarios, pero no existe reporte de cumplimiento a este segundo hito que se estima es bajo<sup>5</sup>. Así, según lo reportado a nivel nacional del total de contactos estudiados se pesquisó TB activa en 1,6% de los casos (n = 118) en el año 2017 y en solo 1,2% (n = 112) en el año 2018<sup>6,7</sup>.

En el año 2019 por primera vez se introdujo la recomendación de búsqueda de TB latente (en visita inicial) para adultos contactos intradomiciliarios, pero solo para aquellos que pertenecen a grupos de riesgo como la diabetes, tabaquismo, silicosis pulmonar, desnutrición y uso de corticoides sistémicos<sup>8</sup>.

Numerosas cohortes observacionales muestran que todos los contactos tienen mayor riesgo de de-

sarrollar TB activa hasta 10 años post exposición, y el mayor riesgo se concentra en el primer año<sup>9-11</sup>.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el rendimiento de un protocolo de búsqueda sistemática de infección tuberculosa, quimioprofilaxis y seguimiento activo por al menos 1 año en la pesquisa de casos secundarios de TB en contactos adultos.

## Métodos

### *Selección de pacientes*

Estudio de cohorte prospectiva, suscrito en FONDECYT N° 1171570, cuyos individuos participantes pertenecen a los centros de salud familiar municipales y dependientes de los Servicios de Salud Metropolitano Central (SSMC) y Norte (SSMN) (tasas de morbilidad de TB de 16,9 y 19 por 100.000 habitantes en año 2017, respectivamente)<sup>6</sup>. El objetivo principal fue evaluar el rendimiento de la pesquisa sistemática de infección tuberculosa en contactos con el test de QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT) y otros biomarcadores.

Se invitó a participar a todos los contactos en cuyo hogar se hubiese diagnosticado hace < 2 semanas un caso de TB pulmonar bacilífera. El período de enrolamiento fue desde el 1/10/2017 al 31/07/2019. Los criterios de inclusión fueron tener edad ≥ 15 años y haber residido en el hogar durante al menos 7 días consecutivos durante los 3 meses previos al diagnóstico del caso índice<sup>12</sup>. Los criterios de exclusión fueron el antecedente de TB previa, uso actual de corticoides u otros inmunosupresores, infección por VIH conocida, uso de drogas inhalatorias (por vía nasal) y embarazo. Estos individuos se excluyeron por tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar TB y/o condiciones que no permitían evaluar los biomarcadores de infección tuberculosa latente. Se excluyeron posteriormente además los contactos cuyos casos índices resultaron con micobacterias no tuberculosas en el cultivo.

### *Diagnóstico de infección tuberculosa latente*

Se realizó a todos los contactos QFT en sangre (QIAGEN, Maryland, USA) en Laboratorio de Microbiología de la Red de Salud UC CHRISTUS, al momento de la visita basal y se repitió tras 12 semanas en aquellos con resultado inicial negativo.

Todo resultado de QFT con conversión de negativo a positivo en rango de IFN- $\gamma$  < 1,00 UI/ml se confirmó con repetición del test con nueva muestra de sangre. Todos los contactos con resultado de test positivo fueron evaluados para descartar TB activa, verificar indicación o contraindicación de quimioprofilaxis y ser remitidos a su centro de atención de salud primario si indicado.

### **Radiografía de tórax**

Se realizó en todos RxTx (AP) al enrolamiento, y nuevamente a los 6 meses. Estas fueron informadas por radiólogos (Red de Salud UC CHRISTUS) no participantes en el estudio. La RxTx se repitió en cualquier contacto que desarrollara viraje de QFT o cualquier síntoma sugerente de TB durante el seguimiento.

### **Seguimiento clínico y desenlaces (“outcomes”)**

En ambas visitas y en seguimiento telefónico a las 24, 36 y 48 semanas, se preguntó sobre la presencia de síntomas sugerentes de TB activa (tos de cualquier duración, sudoración nocturna, baja de peso o fiebre). Además, se instruyó a los participantes avisar en caso de aparecer estos síntomas, y se entregó número celular de contacto para comunicarse mediante llamadas o mensajes de texto durante todo el seguimiento. Los contactos sintomáticos fueron derivados en coordinación con el equipo del programa de TB local para estudio y descarte de TB activa.

Se definió un caso nuevo de TB activa basado en resultado de imágenes (RxTx o scanner) más baciloscopia y cultivo de micobacterias (o PCR específica Xpert® MTB/RIF si disponible), y/o respuesta clínica a tratamiento anti TB empírico en aquellos casos sin confirmación microbiológica. Los casos se clasificaron en dos tipos: TB co-prevalente o TB secundaria (incidente): la TB activa co-prevalente se definió como aquella detectada al enrolamiento o a < 30 días desde el enrolamiento, mientras que la TB secundaria (incidente) como aquella detectada después de 30 días de seguimiento<sup>13</sup>.

### **Análisis de datos**

**Tamaño muestral:** El número total de casos nuevos de TB bacilífera en el área determinó el tamaño muestral, con un enrolamiento por conveniencia. Las variables continuas se resumieron con promedios o medianas y rangos, y las variables

categorías con proporciones. Se utilizó test de Chi cuadrado o Fisher para variables categóricas y no paramétricos para variables continuas, considerando significativo un valor  $p < 0,05$  (dos colas).

### **Aspectos éticos**

Previo al inicio del estudio se obtuvo aprobación de los Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC), del SSMC y del SSMN. Todos los participantes dieron su consentimiento informado y se obtuvo asentimiento para los menores de 18 años. Los datos clínicos, de imágenes y de laboratorio se registraron en plataforma electrónica *ad-hoc* (PUC-REDCap) y fueron sucesivamente anonimizados.

### **Resultados**

De un total de 200 sujetos enrolados solo se excluyeron tres del análisis por corresponder a contactos de casos índices con micobacterias no tuberculosas (Figura 1).

### **Estudio basal**

Las características de los contactos enrolados y de los casos índices con TB pulmonar se encuentran descritas en detalle en la Tabla 1. Un total de 46,7% de los casos índices tenía baciloscopia positiva en categoría alta (+++) y 12 (6,1%) tenían TB multidrogoresistente (MDR).

De los 197 contactos enrolados, la edad promedio fue de 35,5 años, 53% sexo femenino y 69% eran migrantes. En la evaluación basal, se encontró TB pulmonar activa co-prevalente en 3 contactos (1,6%). Por otra parte, un total de 88 (44,7%) contactos resultaron con QFT positivo, 109 (55,3%) con QFT negativo y ninguno con resultado indeterminado.

### **Seguimiento**

En la visita de las 12 semanas, del total de contactos con QFT inicial negativo y sin TB activa incidente, 13,1% (14 de 107) presentaron viraje a QFT positivo. Esto corresponde a 21,5% (14 de 65) de los contactos inicialmente negativos que se presentaron y fueron efectivamente re- testeados en ese control. Factores de riesgo para desarrollar viraje de QFT fueron: exposición a casos índices con mayor intensidad de baciloscopia (64,3%

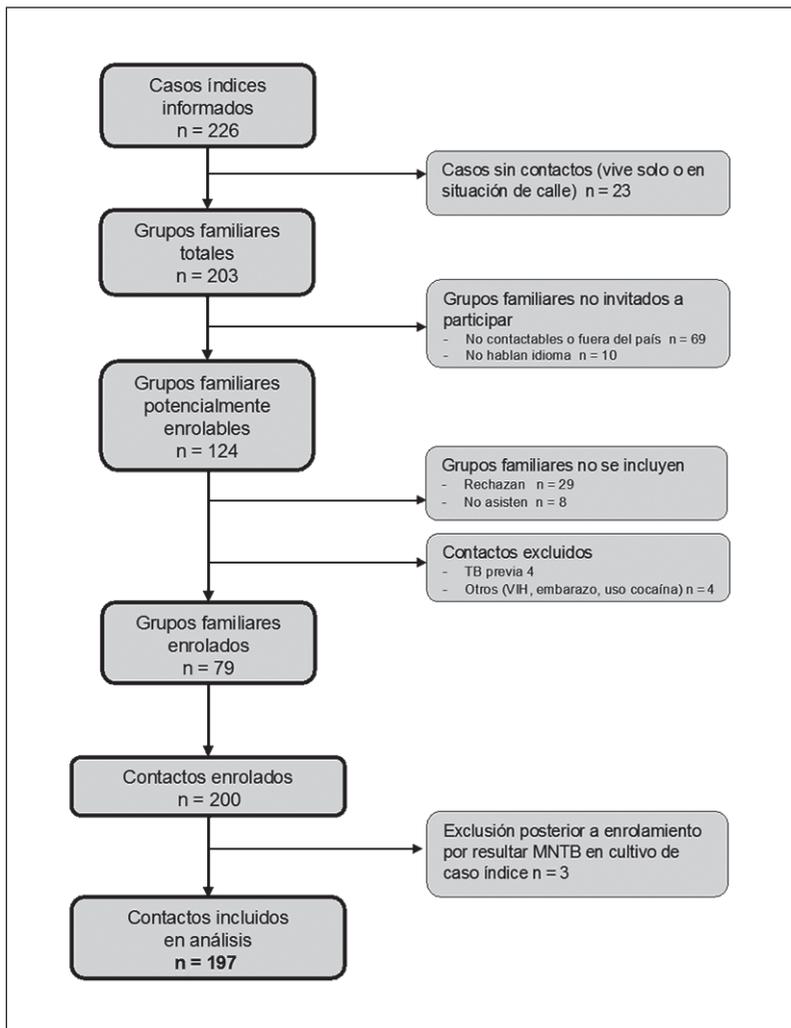


Figura 1. Flujograma del estudio.

versus 25,9%,  $p < 0,001$ ) y mayor hacinamiento en domicilio (mediana de índice de 3,0 versus 2,0,  $p = 0,0023$ ).

Tras un promedio de 32 semanas de seguimiento (rango: 0 a 77 sem), 10 contactos adicionales fueron diagnosticados de TB activa (5,1% del total, corresponde a incidencia de 8,4 por 100 personas-año). De estos casos incidentes, 4 (40%) tenían QFT basal positivo, 2 (20%) QFT basal negativo (antes del control de 12 semanas) y 3 (30%) habían presentado viraje del QFT.

A excepción de un sujeto que la tomó en forma irregular, ninguno de estos contactos que desarrollaron TB activa incidente había iniciado la

quimioprofilaxis. Por otra parte, tres de los casos de TB activa incidente ocurrieron en contactos expuestos a TB MDR. No se encontraron factores de riesgo asociados significativamente con desarrollo de TB activa incidente en contactos (Tabla 2). Dado que la gran mayoría (75%) de los contactos con QFT basal positivo y de los convertidores (79%) fueron derivados y recibieron correctamente quimioprofilaxis tuberculosa, el estudio no pudo determinar si esta constituía un factor protector significativo, aunque esto es lo esperable.

La pérdida de seguimiento fue de 7,6% (contactos inubicables, fuera del país o no accedieron a ser reevaluados).

**Tabla 1. Características basales de los contactos (n = 197) incluidos en la cohorte**

Características basales	n (%)
Edad promedio en años (rango)	35,5 (15-77)
Sexo	
- Mujer	104 (52,8%)
- Hombre	93 (47,2%)
Servicio de Salud	
- SSMC	86 (43,7%)
- SSMN	111 (56,3%)
Raza	
- Hispano/latino	187 (94,9%)
- Afroamericano	9 (4,6%)
- Otros	1 (0,5%)
Migrantes, total	136 (69%)
Desglose migrantes, por país	
- Perú	83 (61%)
- Venezuela	21 (15,4%)
- Bolivia	8 (5,9%)
- Colombia	8 (5,9%)
- Haití	7 (5,1%)
- Otros <sup>1</sup>	9 (6,6%)
Cicatriz vacuna BCG presente	171 (86,8%)
Previsión de salud	
- Fonasa	140 (71,1%)
- Isapre	15 (7,6%)
- ninguna	41 (20,8%)
Nivel educacional	
- Básica <sup>2</sup>	34 (17,2%)
- Media <sup>2</sup>	102 (51,8%)
- Técnica <sup>2</sup>	26 (13,2%)
- Universitaria <sup>2</sup>	34 (17,3%)
- Postítulo	1 (0,5%)

Características basales	n (%)
Parentesco con caso índice	
- Espos(a)/conviviente	35 (17,8%)
- Madre/padre	28 (14,2%)
- Hermano(a)	33 (16,8%)
- Hijo(a)	14 (7,1%)
- Otros <sup>3</sup>	87 (44,2%)
Hacinamiento	
- Índice <sup>4</sup> - mediana (rango)	2,0 (0,5-5-0)
BK: intensidad caso índice	
- Baja (+)	74 (37,6%)
- Media (++)	31 (15,7%)
- Alta (+++)	92 (46,7%)
Cavitaciones o cavernas en radiografía en caso índice:	
- Sí	52 (26,4%)
- No	85 (43,14%)
- No informado	60 (30,4%)
Intensidad de exposición <sup>5</sup>	
- Baja	6 (3%)
- Media	42 (21,3%)
- Alta	149 (75,6%)
Resultado de QFT	
- Basal negativo	109 (55,3%)
- Basal positivo	88 (44,7%)
- Convertor a 12 semanas <sup>6</sup>	14 (21,5%)

<sup>1</sup>Otros países: Ecuador, Cuba y República Dominicana. <sup>2</sup>Educación Completa o Incompleta. <sup>3</sup>Otros: nieto(a), cuñado(a), yerno(a), suegro(a), abuelo(a), no pariente. <sup>4</sup>Ecuación índice hacinamiento: N° personas / N° dormitorios. <sup>5</sup>Exposición: Alta = > 6h/día; Media = 1-5 h/día; Baja = < 1 h/día. <sup>6</sup>Denominador corresponde a un total de 65 contactos basalmente QFT negativos, que fueron re-testeados a las 12 sem.

## Discusión

El concepto de infección tuberculosa latente como una condición estacionaria, benigna y controlada ha sido incorrectamente aplicado a los contactos por décadas. Si bien es cierto que a nivel poblacional más de 90% de los individuos infectados por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) son asintomáticos sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad, esto no es aplicable a los contactos. Está demostrado que en las etapas iniciales post adquisición de esta infección el riesgo de progresar a enfermedad es elevado<sup>10</sup>. La infección por Mtb en el ser humano puede tener

un amplio espectro de evoluciones naturales que incluyen la latencia, la enfermedad subclínica, la progresión a enfermedad activa, la fluctuación entre estadios incipientes y subclínicos que pueden preceder el desarrollo de enfermedad sintomática, e incluso la resolución espontánea de la enfermedad<sup>14</sup>. En apoyo a esto, estudios recientes de imágenes pulmonares con resonancia nuclear magnética y PET (“positron emission tomography”) muestran captación anormal hasta en 30% de los contactos asintomáticos, con captación de FDG (fluorodesoxiglucosa) predominante en linfonodos mediastínicos o hiliares y en ápices pulmonares<sup>15</sup>.

**Tabla 2. Análisis univariado de factores de riesgo para desarrollar TB activa al seguimiento (incidente) en contactos**

Características	No TB activa (n = 183) <sup>1</sup>	Sí TB activa (n = 10)	Valor p
Edad (años)			
- < = 25	46	5	0,195
- < 26-45	92	4	
- > = 46	45	1	
Sexo			
- Femenino	95	8	0,083
- Masculino	88	2	
Estado nutricional			
- Bajo peso	3	0	0,255
- Normopeso	70	7	
- Sobrepeso	65	2	
- Obeso	45	1	
Migrante			
- Sí	125	9	0,147
- No	58	1	
Tabaco			
- Ex fumador	9	0	0,718
- Sí	44	2	
- No	130	8	
Alcoholismo			
- Sí	2	0	0,740
-No	181	10	
Cicatriz BCG			
- Sí	159	9	0,775
- No	24	1	
Antecedente de casos de TB previos en grupo familiar			
- Sí	37	3	0,466
- No	147	7	
RxTx basal alterada <sup>2</sup>			
- Sí	15	0	0,432
- No	169	10	
QFT			
- basal negativo	102	6	ND <sup>3</sup>
- basal positivo	82	4	
- convertor	11	3	

<sup>1</sup>Se excluyen los 3 casos de TB activa basal (co-prevalente), 3 contactos de MNTB y 1 contacto sin seguimiento. <sup>2</sup>Cualquier tipo de alteración radiológica (cicatriz, nódulo, ganglio calcificado, infiltrado, etc). <sup>3</sup>ND = no determinable (todos los contactos con QFT positivo o convertores de QFT fueron derivados a quimioprofilaxis, los casos incidentes de TB activa ocurrieron en aquellos que no fueron adherentes, no la iniciaron o habían sido expuestos a TB MDR, por lo tanto la diferencia de riesgos según status de QFT no es evaluable).

Por lo tanto, el diagnóstico precoz de la infección tuberculosa, idealmente en etapas pre-clínicas, se considera uno de los factores claves para cortar la cadena de transmisión e impactar en el control de esta enfermedad<sup>16</sup>.

A pesar de ser excelentes herramientas para

detectar individuos infectados por Mtb, ni la tuberculina cutánea ni los actuales test de liberación de interferón gamma (IGRA) pueden diferenciar con precisión entre los diversos estadios de esta infección<sup>17</sup>. Por otra parte, los IGRA tampoco tienen la capacidad de predecir adecuadamente aquellos

individuos infectados que tienen mayor riesgo de progresar a TB activa en el tiempo, siendo su valor predictivo positivo bajo en la población general e incluso en contactos<sup>18,19</sup>. Por lo tanto, el disponer de estos exámenes no exime de la necesidad de seguimiento clínico y radiológico en contactos.

En el presente estudio, encontramos que los contactos intradomiciliarios tienen un alto riesgo de progresar a TB activa durante los primeros 12 meses post exposición. Numerosos otros estudios de cohortes muestran en esta misma línea la importancia del seguimiento activo de los contactos por hasta 12 o 24 meses, tanto en países de baja como alta incidencia de TB<sup>9,12,20-22</sup>. Una revisión sistemática estimó que la prevalencia esperable de TB es de 3,1% (IC 95% 2,2-4,4%) en contactos en países de bajos y medianos recursos, y de 1,4% (IC 95% 1,1-1,8%) en países de altos ingresos<sup>10</sup>.

La eficacia del tratamiento de la infección TB latente (quimioprofilaxis) está ampliamente demostrada<sup>23</sup>. En el año 2018, la OMS señaló con fuerza que en países de baja incidencia, todos los adultos, adolescentes y niños que fuesen contactos intradomiciliarios de casos de TB pulmonar confirmada por bacteriología debiesen ser testeados y tratados para TB latente de manera sistemática<sup>19</sup>. Grandes cohortes en países de baja incidencia muestran que 9,8% de los contactos con tuberculina positiva que no inician quimioprofilaxis desarrollan TB activa al seguimiento, versus solo 0,2% de los que la completan<sup>13</sup>. En la actualidad existe por lo demás varias alternativas de quimioprofilaxis de demostrada eficacia que son más cortos, con mayor adherencia y con menos efectos secundarios que los 6 meses de isoniazida, lo cual hace éticamente cuestionable el no tratar la TB latente en contactos cuando es detectada a tiempo<sup>19</sup>.

Como ha sido ampliamente descrito, en la mayoría de los países de baja incidencia los casos nuevos de TB se concentran en personas que migran desde regiones con alta incidencia<sup>24</sup>. En este estudio, 68% de los contactos enrolados correspondieron a migrantes. Sin embargo, no es la condición de extranjero si no que la de ser contacto la que confiere el mayor riesgo en nuestros pacientes. En Chile la tasa específica de TB activa reportada en personas que tienen como factor de riesgo el ser contacto en el año 2017 fue de 1.323 x 100.000 habitantes, la cual es increíblemente elevada si se compara con otros grupos de riesgo que la

siguen, como los reos (143 x 100.000), extranjeros (54,2 x 100.000), adultos mayores (29 x 100.000) y pueblos originarios (3 x 100.000)<sup>6</sup>.

Es importante destacar que existen aún brechas de evidencia respecto a cuales son las estrategias para estudio de contactos más costo-efectivas, y de cómo ese estudio articula mejor con la búsqueda activa de casos. Pero, es destacable que en el presente trabajo detectamos 6,7% casos versus el 1,2% que reporta la estrategia actualmente vigente en el país para estudio de contactos. En base a la extensa literatura y la realidad local acá reflejada, es claro que una pesquisa pasiva es insuficiente y se requiere de instancias de evaluación formal con test de TB latente, quimioprofilaxis universal en contactos y seguimiento activo sistemático. En comparación con la pesquisa pasiva, la búsqueda activa logra detectar los casos en etapas más precoces y antes de que sean bacilíferos, lo cual también beneficia la comunidad<sup>25</sup>. Modelos matemáticos apoyan que la pesquisa activa y tratamiento de la TB en etapas subclínicas lograría mayor efecto en eliminación de la TB que solo aumentar la pesquisa pasiva<sup>16</sup>.

El programa actual para investigar TB en población general en Chile incluye la baciloscopia de tamizaje en todo sintomático respiratorio, con una meta operacional realizar al menos 50 baciloscopías por cada 1.000 consultas respiratorias. Esta estrategia, que implicó realizar más de 340 mil exámenes en el sistema público el año 2017, tiene un rendimiento actual de solo 0,8%<sup>6</sup>. Es planteable que el enfocar los recursos hacia la pesquisa activa en contactos, población de muchísimo mayor riesgo que la población general, mejoraría el rendimiento y podría incluso reducir recursos requeridos para el Programa.

Como conclusión, en el presente trabajo demostramos que el seguimiento de contactos activo y prolongado, detecta precozmente casos que actualmente no identificamos. Esta iniciativa debiera considerarse como prioritaria al diseñar las nuevas estrategias de objetivos sanitarios de la década 2021-2030 para Chile en vías a lograr la eliminación de la TB.

**Agradecimientos:** A todos los pacientes y sus familiares que generosamente participaron en este estudio. A todo el personal de salud que participa del programa de tuberculosis en SSMN, SSMC y Municipalidad de Recoleta en especial a: EU

Ruth Caamaño y TP Karina Cerón Programa de tuberculosis Hospital San Borja Arriarán SSMC, TM Romina Gutierrez, encargada de Laboratorio Tuberculosis Hospital San Borja Arriarán SSMC, TM Ivonne Márquez, encargada de Laboratorio Tuberculosis Complejo Hospitalario San José, EU Magdalena Rios Programa Tuberculosis CESFAM Recoleta SSMN, Klgo Mauricio Araya, Programa de Tuberculosis CESFAM Dr. A Cruz Melo SSMN, EU Giovana Welsh, Programa de Tuberculosis CESFAM Lucas Sierra SSMN, EU Catalina Cisternas, Programa de Tuberculosis CESFAM Ignacio Domeyko SSMC, EU Maria Edith Moreno, Programa de Tuberculosis CESFAM Enfermera Sofia Pincheira SSMC, EU Camila Polanco, Programa de Tuberculosis CESFAM N°1 SSMC y a Eduardo González H, Asistente Unidad de Estudios Clínicos, Centro de Investigación Clínica UC.

## Referencias

- World Health Organization. (2018). Global tuberculosis report 2018. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>.
- Lonnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 2015; 45 (4): 928-52.
- Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2015; 372 (22): 2127-35.
- Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud, Chile. Normas Técnicas para el Control y la Eliminación de la Tuberculosis. Programa Nacional para el Control y la Eliminación de la Tuberculosis. 2014. Disponible en: [https://www.minsal.cl/sites/default/files/NORMA\\_TECNICA\\_TUBERCULOSIS.pdf](https://www.minsal.cl/sites/default/files/NORMA_TECNICA_TUBERCULOSIS.pdf).
- Ministerio de Salud, Chile. Manual de Organización y Procedimientos del Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. 2015;47-58. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2015/12/MANUAL-PROCEDIMIENTOS-TUBERCULOSIS.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/12/MANUAL-PROCEDIMIENTOS-TUBERCULOSIS.pdf).
- Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Departamento de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud, Chile. Informe de Situación Epidemiológica y Operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2017. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/10/2018.10.05\\_TUBERCULOSIS-2017.pdf](https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/10/2018.10.05_TUBERCULOSIS-2017.pdf).
- Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PRO CET). Chile. Comunicación oral, abril 2019.
- Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Enfermedades Transmisibles. Ministerio de Salud, Chile. Ord. B21 No729 A SS, Nuevo Esquema de Infección Tuberculosa latente, quimioprofilaxis.pdf. 2019. 1-5 p.
- Reichler MR, Khan A, Sterling TR, Zhao H, Moran J, Mcauley J, et al. Risk and Timing of Tuberculosis Among Close Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium Task Order 2 Team. *J Infect Dis* 2018; 6:1000-8.
- Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2013; 41 (1): 140-56.
- Saunders MJ, Wingfield T, Tovar MA, Baldwin MR, Datta S, Zevallos K, et al. A score to predict and stratify risk of tuberculosis in adult contacts of tuberculosis index cases: a prospective derivation and external validation cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17 (11): 1190-9.
- Guwatudde D, Nakakeeto M, Jones-Lopez EC, Maganda A, Chiunda A, Mugerwa RD, et al. Tuberculosis in Household Contacts of Infectious Cases in Kampala, Uganda. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):887-98.
- Reichler MR, Khan A, Sterling TR, Zhao H, Chen B, Yuan Y, et al. Risk Factors for Tuberculosis and Effect of Preventive Therapy Among Close Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2019 May 24. pii: ciz438. doi: 10.1093/cid/ciz438.
- Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31 (4): e00021-18.
- Molton JS, Thomas BA, Pang Y, Khor LK, Hallinan J, Naftalin CM, et al. Sub-clinical abnormalities detected by PET/MRI in household tuberculosis contacts. *BMC Infect Dis* 2019; 19 (1): 83.
- Dowdy DW, Basu S, and Andrews JR. Is Passive Diagnosis Enough? The Impact of Subclinical Disease on Diagnostic Strategies for Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (5): 543-51.
- Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4 (12): 761-76.
- Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays for incident active tuberculosis:

- a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12 (1): 45-55.
19. WHO. Latent Tuberculosis Infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
  20. Singh J, Sankar MM, Kumar S, Gopinath K, Singh N, Mani K, et al. Incidence and Prevalence of Tuberculosis among Household Contacts of Pulmonary Tuberculosis Patients in a Peri-Urban Population of South Delhi, India. Wilkinson RJ, editor. *PLoS One* 2013; 8 (7): e69730.
  21. Hill PC, Jackson-Sillah DJ, Fox A, Brookes RH, de Jong BC, Lugos MD, et al. Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOT and Mantoux tests in Gambian case contacts. *PLoS One* 2008; 3 (1): e1379.
  22. Shapiro AE, Chakravorty R, Akande T, Lonnroth K, Golub JE, Mirrer MG, et al. A systematic review of the number needed to screen to detect a case of active tuberculosis in different risk groups. 2013. Disponible en: [https://www.who.int/tb/Review3NNS\\_case\\_active\\_TB\\_riskgroups.pdf](https://www.who.int/tb/Review3NNS_case_active_TB_riskgroups.pdf).
  23. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges. *Int J Infect Dis* 2017; 56: 68-76.
  24. Lönnroth K, Mor Z, Erkens C, Bruchfeld J, Nathavitharana RR, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis in migrants in low-incidence countries: epidemiology and intervention entry points. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017; 21 (6): 624-36.
  25. Saunders MJ, Tovar MA, Collier D, Baldwin MR, Montoya R, Valencia TR, et al. Active and passive case-finding in tuberculosis-affected households in Peru: a 10-year prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019; 19 (5): 519-28.