

## Infeción tuberculosa latente en niños de riesgo

### Latent tuberculosis infection in children at risk

Gladys Abreu-Suárez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0672-542X>

Reyna Portuondo-Leyva<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7352-0926>

Arturo Plascencia-Hernández<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7950-3019>

Maray Mesa-Pozo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4296-031X>

Elsi Chall-Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5959-4312>

Nancy Cazorla-Artiles<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7654-3904>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Pediátrico Centro Habana, Centro de Referencia Nacional de Tuberculosis infantil. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

\*Autor principal para correspondencia [josegv@infomed.sld.cu](mailto:josegv@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** En países de baja prevalencia la mayoría de los casos de tuberculosis se deben a reactivación de infección tuberculosa latente.

**Objetivo:** Examinar la incidencia de infección tuberculosa latente en niños pertenecientes a grupos vulnerables a la tuberculosis.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, transversal y prospectivo en 85 menores de 19 años asintomáticos, 68 pertenecientes a algunos grupos vulnerables a la tuberculosis atendidos en el Hospital Pediátrico Centro Habana y en el Instituto de Oncología y Radiobiología y un grupo control de 17 adolescentes sanos, provenientes de la Escuela de Enfermería de la Facultad Calixto García, periodo abril-junio 2016. A todos se les realizó examen clínico, evaluación nutricional, radiología torácica y prueba de tuberculina.

**Resultados:** De los 85 estudiados, 41 padecían enfermedades crónicas: 12 diabéticos, 11 tenían enfermedad del colágeno, 9 enfermedad renal crónica y 9 enfermedades oncológicas. Todos tenían más de un año de evolución y recibían medicación inmunosupresora (excepto los diabéticos). De los 44 restantes, 27 tuvieron contacto estrecho y frecuente con enfermo de tuberculosis. Predominaron los niños  $\geq 10$  años (64; 75,3 %), del sexo femenino (49; 57,6 %). Todos estaban vacunados con BCG, con radiografías torácicas normales. Se detectó infección tuberculosa latente en 6 (7,0 %); todos habían estado en contacto con un enfermo.

**Conclusiones:** Existe una baja incidencia de infección tuberculosa latente en los grupos vulnerables estudiados. Los niños en contacto con enfermos son los únicos afectados, lo que puede estar relacionado con la baja tasa de tuberculosis en Cuba y las rápidas acciones de control.

**Palabras clave:** infección tuberculosa latente; eliminación de la tuberculosis; grupos vulnerables a la tuberculosis.

## ABSTRACT

**Introduction:** Most of the tuberculosis cases in countries with low prevalence of it are due to a reactivation of the latent tuberculosis infection.

**Objective:** To examine the incidence of the latent tuberculosis infection in children of groups vulnerable to tuberculosis.

**Methods:** It was conducted a descriptive, cross-sectional and prospective study in 85 asymptomatic children under 19 years, 68 of them from some groups vulnerable to tuberculosis that were attended in Centro Habana Pediatric Hospital and in the Oncology and Radiobiology Institute; and a control group of 17 healthy adolescents from the Nursing School of "Calixto García" Faculty, in the period April-June, 2016. All patients underwent a physical examination, nutritional assessment, thoracic radiology and tuberculin test.

**Results:** From the 85 patients studied, 41 suffered chronic diseases: 12 diabetics, 11 had collagen disease, 9 had chronic renal disease and other 9 have oncologic diseases. All patients had an evolution of more than one year and were receiving immunosuppressive medication (except from the diabetics). From the other 44 patients, 27 had close or frequent contact with a tuberculosis patient. There was predominance of children  $\geq 10$  (64; 75.3 %) of the female sex (49; 57,6 %). All of them were vaccinated with BCG and had normal thoracic

radiographies. It was detected latent tuberculosis infection in 6 patients (7.0 %); all of them had had contact with a tuberculosis sufferer.

**Conclusions:** There is low incidence of latent tuberculosis infection in the studied vulnerable groups. Children having contact with tuberculosis sufferers are the only affected, which can be related with the low rate of tuberculosis in Cuba and the fast control actions.

**Keywords:** latent tuberculosis infection; tuberculosis elimination; groups vulnerable to tuberculosis.

Recibido: 10/03/2020

Aprobado: 02/05/ 2020.

## Introducción

La tuberculosis es una enfermedad tan antigua como la humanidad y a pesar de conocerse su etiología desde hace más de un siglo y existir los medios para su tratamiento y prevención, continúa siendo un problema de salud a nivel global. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2018 afectó a un promedio de 10 millones de personas, el 11 % de las cuales fueron menores de 15 años.<sup>(1)</sup>

Los programas de control de la tuberculosis (PNCT) en el mundo han tenido siempre como estrategia fundamental la pesquisa, el diagnóstico, el tratamiento y la curación de los enfermos, lo que elimina la transmisión de esta enfermedad infecciosa en la comunidad.<sup>(2)</sup> En fecha más reciente se plantea que la segunda estrategia es el tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITBL) para evitar futuras reactivaciones que perpetúen la enfermedad.<sup>(3,4,5)</sup>

La infección tuberculosa latente se define como un estado de persistente respuesta inmune a antígenos del *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) sin evidencia clínica de enfermedad tuberculosa activa.<sup>(3)</sup>

Desde tan temprana fecha como 1927, aparecen artículos acerca de MTB en 10 % de lesiones antiguas, de los cuales 50 % eran bacilos vivos en estado latente.<sup>(6,7)</sup> Se describen posteriormente determinantes antigénicos que posibilitan al bacilo, en condiciones de estrés,

adoptar esta forma de evadir los mecanismos defensivos del huésped, a través de diversos componentes: interferencia con el procesamiento y presentación de antígenos, evasión de mecanismos efectores antimicrobianos del macrófago alveolar (la generación de óxido nítrico y especies relacionadas, además de la fusión de fagosomas y lisosomas) y la presencia del bacilo en células no fagocíticas como los neumocitos.<sup>(7,8)</sup> Es importante además la expresión de genes que contrarrestan los efectos bactericidas del óxido nítrico, como los factores sigma (sigB, sigE y sigH) que modifican la expresión de un subgrupo de genes necesarios para la adaptación al estrés *in vivo*.<sup>(9)</sup>

Estos bacilos permanecen quiescentes o “dormidos” dentro del macrófago, el cual, al no detectar crecimiento bacteriano, deja de enviar estímulos a los linfocitos CD8 y CD4 y hace que el bacilo se haga invisible para el sistema inmune y pueda reactivarse después; en este estado de latencia, aunque no es inerte, es imposible verlo o cultivarlo, pero su ADN si es detectable.<sup>(10)</sup>

No existe una prueba universalmente aceptada para diagnosticar ITBL, pero la prueba de tuberculina (Mantoux) continúa siendo la más utilizada por su bajo costo y accesibilidad.<sup>(11,12,13,14,15,16)</sup> Existen además nuevas tuberculinas que contienen dos antígenos específicos para MTB: ESAT-6 y CFP-10 (*early secreted antigenic target-6* y *culture filtrate protein-10* por sus nombres en inglés, respectivamente) desarrolladas en Dinamarca (*Statens Serum Institute*, Copenhagen) y Rusia (*Diaskintest*, *Generium Pharmaceutical*, Moscú), que son más específicas, ya que evitan las reacciones cruzadas con el bacilo vacunal BCG y con las micobacterias ambientales, las que carecen de estos antígenos. Se recomiendan los test que miden la liberación de interferón gamma (IGRAS, por sus siglas en inglés), que también utilizan estos antígenos específicos.<sup>(3,12,15,17)</sup> Todas estas pruebas son aceptables pero imperfectas para el diagnóstico de ITBL.<sup>(11)</sup> Esta infección por bacilos en estado no replicativo puede permanecer inactiva por muchos años y reactivarse en 5-10 % de los individuos, cuando existan condiciones que depriman la respuesta inmune (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], desnutrición, diabetes, alcoholismo, enfermos sometidos a diálisis, trasplantes o medicamentos inmunosupresores, entre otros).<sup>(3,12,16,18,19)</sup> Se plantea que alrededor de la cuarta parte de la población mundial ha adquirido una infección latente.<sup>(4)</sup>

La ITBL puede ser atendida con varios regímenes de tratamiento y la efectividad oscila entre 60 - 90 %.<sup>(3,20,21)</sup> Es una estrategia costo efectiva y además segura,<sup>(22,23)</sup> aunque su efectividad puede estar limitada por barreras que afectan la adherencia al tratamiento.<sup>(18,20,22,24,25)</sup>

Poner fin a la epidemia de tuberculosis (TB) en el 2030, proclamada en la Asamblea Mundial de la OMS 2014,<sup>(1)</sup> requiere fortalecer todas las acciones del PNCT, entre ellas la detección y tratamiento de la ITBL, lo cual debe hacerse en el grupo de mayor riesgo que lo constituyen los individuos en contacto con un enfermo y en otros grupos muy vulnerables por su condición clínica.<sup>(3,12)</sup>

El objetivo de este trabajo es examinar la incidencia de infección tuberculosa latente en niños pertenecientes a grupos vulnerables a la tuberculosis.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y prospectivo en el periodo abril-junio 2016, en el Hospital Pediátrico Centro Habana (HPCH). El universo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes portadores de enfermedades crónicas vulnerables a la TB: diabetes mellitus, enfermedades reales crónicas y colagenosis, que asistieron a consulta de seguimiento durante el mes de abril así como a los pacientes con afecciones oncológicas del Instituto de Oncología y Radiobiología, ingresados también durante el mes de abril y que reunieran los criterios de inclusión. Otro grupo vulnerable incluyó niños evaluados en el periodo abril-junio, en la consulta del Centro Nacional de Referencia de TB infantil que radica en el HPCH, por referir contacto estrecho y frecuente con enfermo de tuberculosis. En total, en el grupo de estudio se incluyeron 68 niños. El grupo control estuvo constituido por 17 adolescentes sanos estudiantes de la Escuela de Enfermería de la Facultad General Calixto García.

Todos los niños reunieron los siguientes criterios de inclusión: no tener síntomas ni signos relacionados con la TB, radiología de tórax normal y más de un año de evolución en los que presentaban enfermedades crónicas. Se obtuvo el consentimiento informado de sus padres a participar en el estudio. Se excluyeron los pacientes que no asistieran a la lectura del mantoux y que no estuvieron estables en su enfermedad de base.

Se les realizó un examen clínico buscando síntomas y signos sugestivos de tuberculosis, antecedentes de vacunación BCG, se tomó peso en kg y talla en cm, de acuerdo a lo

recomendado por el Programa Biológico Internacional. Se realizó evaluación nutricional de acuerdo a la relación P/T en lactantes y al Índice de masa corporal ( $P/T^2$  expresado en  $kg/m^2$ ) en el resto, según las tablas de referencia para la población cubana para cada sexo y edad. Se clasificaron como desnutridos (< 3er percentil), eutróficos (entre 3 y 90 percentil) y sobrepeso/obeso (> 90 percentil). Se obtuvieron datos respecto al tipo de enfermedad de base y tratamiento recibido. Se realizó prueba de mantoux, con Derivado Proteico Purificado (PPD), por la enfermera del PNCT y se leyó a las 72 horas. La prueba de mantoux se consideró reactiva para todos los casos cuando se obtuvieron valores  $\geq 10$  mm. En niños con contacto TB el rango dudoso de 5-9 mm también se consideró reactor, de acuerdo al PNCT de Cuba. El Comité de Ética de la Investigación del HPCH aprobó el estudio. Los resultados (grupos de edad, sexo, estado nutricional, resultados del mantoux) se agruparon fundamentalmente según tipo de vulnerabilidad, y se expresaron mediante estadística descriptiva en porcentajes.

## Resultados

En el periodo estudiado predominaron los contactos de enfermos con tuberculosis, la mayoría de ellos adolescentes con contactos en la escuela. El sexo femenino predominó ligeramente en general, fue más evidente en los diabéticos y en los controles sanos que provienen de una escuela de enfermería. Dentro de los menores de cinco años solo se estudiaron dos lactantes en investigación de contactos, el resto eran preescolares. Todos estaban vacunados con BCG (tabla 1).

**Tabla 1** - Distribución de los niños de los grupos de estudio según sexo y grupo de edad

Grupo de estudio	No.	%	Sexo				Grupo de edad (años)					
			M		F		< 5		5-9		10-18	
			No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Diabetes	12	14,1	3	3,5	9	10,6	0	0,0	0	0,0	12	14,1
Colagenosis	11	12,9	5	5,9	6	7,0	0	0,0	2	2,4	9	10,6
Enfermedad renal crónica	9	10,6	4	4,7	5	5,9	2	2,4	2	2,4	5	5,9
Enfermedad oncológica	9	10,6	5	5,9	4	4,7	1	1,2	3	3,5	5	5,9
Contactos de tuberculosis	27	31,7	13	15,3	14	16,4	9	10,6	2	2,4	16	18,8
Controles sanos	17	20	6	7,0	11	12,9	0	0,0	0	0,0	17	20,0
Total	85	100	36	42,3	49	57,6	12	14,1	9	10,6	64	75,3

Más de la mitad de los casos eran niños eutróficos, con pocos niños desnutridos. Llama la atención que poco más de la tercera parte tiene valores por encima del peso corporal ideal para su edad, con una distribución similar en los diferentes grupos de estudio (tabla 2).

Los pacientes con enfermedades renales crónicas recibían esteroides en altas dosis y en algunos el tratamiento incluía además drogas inmunosupresoras. De forma similar, los pacientes con colagenosis recibían de forma permanente o frecuente ciclos de tratamiento con esteroides además de otros medicamentos inmunosupresores. Ninguno utilizaba productos biológicos que antagonizaran con el factor de necrosis tumoral alfa u otras citocinas. Los pacientes oncológicos se trataban con quimioterapia o radioterapia según protocolo para cada entidad.

La prueba de mantoux solo se consideró reactiva en una pequeña proporción de los niños que referían contacto estrecho con un enfermo de tuberculosis, el resto de los estudiados tuvo una respuesta anérgica (tabla 3).

**Tabla 2** - Distribución de niños de los grupos de estudio según estado nutricional y características clínica

Grupo de estudio	No..	%	Estado nutricional						Diagnóstico previo
			Desnutrido		Eutrófico		Sobrepeso/ /obeso		
			No.	%	No.	%	No.	%	
Diabetes	12	14,1	1	1,2	6	7,0	5	5,9	11 diabetes tipo I y 1 tipo II
Colagenosis	11	12,9	2	2,4	3	3,5	6	7,0	1 Lupus eritematoso sistémico 1 Poliarteritis nudosa 9 Artritis idiopática juvenil
Enfermedad renal crónica	9	10,6	2	2,4	4	4,7	3	3,5	4 Síndromes nefróticos 1 Insuficiencia renal aguda 4 Insuficiencia renal crónica, uno de ellos trasplantado
Enfermedad oncológica	9	10,6	0	0,0	6	7,0	3	3,5	2 Linfoma no Hodgkin 3 Sarcomas 1 Tumor Wilms 2 Meduloblastomas 1 Tumor de Tallo
Contactos de tuberculosis	27	31,7	2	2,4	18	21,2	7	8,2	2 Asmáticos
Controles sanos	17	20,0	0	0,0	11	12,9	6	7,0	Negaron enfermedad
Total	85	100,0	7	8,2	48	56,5	30	35,3	-

**Tabla 3** - Distribución de los niños estudiados según lectura de prueba de Mantoux

Grupo de estudio	Prueba de Mantoux		
	Lectura	No.	%
21 contactos y resto de los estudiados	< 5 mm	79	92,9
Total de reactivos 7 %	5 -9 mm	2	2,4
Todos contactos de enfermos con tuberculosis	≥ 10 mm	4	4,7
-	Total	85	100

## Discusión

La prevalencia de ITBL varía mucho en las diferentes poblaciones estudiadas.<sup>(17)</sup> Es más alta cuando se estudia a los contactos de un enfermo, sobre todo en países de alta carga de TB.<sup>(26)</sup>

Un estimado de 354 millones de personas presentan ITBL en la India y forman la próxima generación de futuros casos de TB.<sup>(20)</sup>

Sudáfrica es un país de alta prevalencia, en 4880 adolescentes sudafricanos, se describe una prevalencia de ITBL entre 43,8 y 48,5 % en una década, aunque se incrementó en 13 % en adolescentes entre 12-18 años, en estratos socioeconómicos más desfavorecidos.<sup>(27)</sup>

En una municipalidad de Brasil, se estudian 99 menores de 15 años en contacto con un adulto con baciloscopia positiva; el 21,2 % presenta ITBL.<sup>(28)</sup>

En Guadalajara, México, población de incidencia media de TB, en menores de 19 años, se realiza prueba de tuberculina (PT) y prueba de liberación de interferón  $\gamma$  (IGRA) y se encuentra 23 % de ITBL,<sup>(15)</sup> aunque incluye otros grupos vulnerables como niños que viven con VIH y aquellos albergados en casa hogar; la incidencia es menor cuando solo se considera la PT (12 %) y mayor en los albergados en casa hogar, que son niños que vienen de vivir en la calle y en los afectados por enfermedades reumatológicas.

Otros grupos vulnerables reconocidos son las minorías étnicas,<sup>(19)</sup> los adictos a las drogas, los trabajadores de la salud, los privados de libertad y los que migran de países de alta prevalencia.<sup>(4)</sup>

En 74 países de baja morbilidad de TB (tasa TB < 100 × 100 mil habitantes) en una encuesta sobre ITBL, la mayoría, 67 (90,5 %) suministraba pruebas diagnósticas y tratamiento a los niños que eran contactos de casos de TB, pero solo dos tercios informaron suministrarlos a las personas aquejadas de infección por el VIH, considerado un grupo muy vulnerable a la TB.<sup>(29)</sup> Las Guías de la OMS para el diagnóstico y tratamiento de la TB latente 2015-2018,<sup>(3,12)</sup> recomiendan tanto a la PT como el IGRA, aunque su uso combinado puede añadir mayor especificidad. En los estudios que utilizan la PT se plantea que debe tenerse además en cuenta el punto de corte que se utilice.<sup>(30)</sup> En general, se considera una PT positiva cuando la induración es mayor de 15 mm, también las lecturas mayores de 10 mm en niños o adultos pertenecientes a grupos vulnerables y mayor de 5 mm en niños y adultos con estados de inmunosupresión grave.<sup>(30,31)</sup>

Cuba es un país de baja incidencia de TB (menos de 10 × 100 mil habitantes desde el año 2002) y con una cobertura de BCG de 99,7 %.<sup>(32)</sup> El PNCT cubano considera reactor positivo a los resultados entre 5-9 mm, en individuos en contacto con un enfermo y en los pertenecientes a otros grupos muy vulnerables, de forma similar al consenso argentino.<sup>(2,14)</sup>

En Ciudad de La Habana, Cuba, se realizaron 1 936 PT a estudiantes de noveno grado curso escolar 1999-2000, todos vacunados con BCG. El 96 % de los test fueron < 5 mm; dudosos el 2,5 % (5-9 mm) y 1,5 % resultó >10 mm. El porcentaje de reactividad disminuyó a 0,1 % cuando se utilizó un valor de corte de 15 mm.<sup>(33)</sup>

El uso de esteroides y la diabetes mellitus incrementa el riesgo de progresión de ITBL a TB activa de dos a cinco veces.<sup>(16)</sup> En países de bajos y medianos ingresos la prevalencia de diabetes mellitus entre los nuevos casos de TB puede llegar al 40 %.<sup>(26)</sup> En una revisión sistemática y metanálisis,<sup>(34)</sup> se plantea que la diabetes mellitus conlleva un peor pronóstico para la curación y predispone particularmente para la mortalidad en los enfermos de TB, además puede incrementar el riesgo de desarrollar resistencia primaria a isoniacida y rifampicina (TB MDR).

El riesgo de contraer TB en pacientes con trasplantes de órgano sólidos es muy superior a la población general, se asocia a mortalidad y pérdida del injerto.<sup>(35)</sup>

Los pacientes con colagenosis tienen riesgo de infecciones oportunistas por los trastornos de la inmunidad humoral o celular que presentan y los tratamientos inmunosupresores, con afectación variable según el tipo de afección del colágeno y tratamientos recibidos.<sup>(36)</sup> Los

fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  incrementan de 4 a 8 veces la incidencia de TB, por lo que se recomienda la pesquisa y tratamiento de ITBL antes de iniciar el tratamiento.<sup>(17,36)</sup>

El diagnóstico de ITBL conlleva tratamiento para evitar la reactivación, aunque se reconoce en la reunión de análisis del manejo programático de la ITBL, OMS, desarrollada en el 2016, en Seúl, Corea, que existen muchos países en los cuales la ITBL no es una condición notificable, hay dificultades con el suministro del reactivo de tuberculina, no se involucra al sector privado y en general hay dificultades en la implementación de esta estrategia preventiva.<sup>(18)</sup> Existen además barreras para el tratamiento de la ITBL debido a su larga duración, el rechazo de los padres a administrar medicamentos en un niño asintomático, el riesgo percibido por el personal de salud de posible aparición de resistencia a la isoniacida por la monoterapia y no considerar la posibilidad real de reactivación de la enfermedad en 10 % de los infectados. A estas dificultades pueden añadirse los costos en que tiene que incurrir la familia, entre otros factores.<sup>(20,21,24,25)</sup>

Este estudio tiene la limitante de examinar un pequeño número de enfermos crónicos y no incluir pacientes afectados por VIH-sida. Hacer más eficiente la pesquisa de ITBL y garantizar la oportunidad de tratar a todos los infectados, eliminar las barreras que impiden la adecuada adherencia para un tratamiento efectivo de la TB, es una meta importante para lograr la eliminación de la TB en Cuba y en el mundo.

Se concluye que existe una baja incidencia de infección tuberculosa latente en los grupos vulnerables estudiados; los niños en contacto con enfermos son los únicos afectados, lo que puede estar relacionado con la baja tasa de tuberculosis en Cuba y las rápidas acciones de control.

### **Agradecimientos**

Los autores agradecen la colaboración del Servicio de Oncología Pediátrica del INOR y de la Escuela de Enfermería de la Facultad Calixto García, tanto profesores, como los estudiantes que dieron su consentimiento a participar como grupo control.

## Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Global tuberculosis Report 2019. WHO/CDS/TB/2019.15. Geneva: WHO; 2019. [acceso 27/10/2019]. Disponible en: [www.who.int/tb/data](http://www.who.int/tb/data)
2. Ministerio de Salud Pública. Resolución Ministerial 277/2014. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de normas y procedimientos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2014 [acceso 27/10/2019]. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/programa\\_2015.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/programa_2015.pdf)
3. World Health Organization. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. WHO/HTM/TB/2015.01. Geneva: WHO; 2019 [acceso 27/10/2019]. Disponible en: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)
4. World Health Organization. Global TB Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.25. Geneva: WHO; 2019 [acceso 27/10/2019]. Disponible en: [www.who.int/tb/data](http://www.who.int/tb/data)
5. Carvalho I, Goletti D, Manga S, Silva DR, Manissero D, Migliori G. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. *Pulmonol*. 2018;24(2):106-114.
6. Amberson JB. The significance of latent forms of tuberculosis. *N Engl J Med*. 1938;219:572-6.
7. Park HD, Guinn KM, Harrell MI, Liao R, Voskuil MI, Tompa M *et al*. Rv3133c/dosRis a transcription factor that mediates the hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 2003;48:833-43.
8. Soler-Noda G, Forrellat-Barrios M, Romero-Díaz Y. Evasión del sistema inmune por el *Mycobacterium tuberculosis*: mecanismos moleculares. *Rev Cubana Tecnol Salud*. 2018;9(2):191-204
9. Álvarez N, Borrero R, Reyes F, Camacho F, Mohd N, Sarmiento ME *et al*. Mecanismos de evasión y persistencia de *Mycobacterium tuberculosis* durante el estado de latencia y posibles estrategias para el control de la infección latente. *Vaccimonitor*. 2009 [acceso 27/10/2019];18(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-028X2009000300004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2009000300004)
10. Arango M. Historia natural de la tuberculosis. Fisiopatogenia de la infección y la enfermedad en el niño. *Neumol Pediatr* 2015;10 (4):155-9.
11. Pai M, Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. *Eur Respir J*. 2016;47:704-6.

12. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO/CDS/TB/2018.4 Geneva: WHO; 2018 [acceso 27/10/2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris>
13. Salgame P, Geadas C, Collin L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection – Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis* 2015;95(4):373-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.04.003>
14. Gallego C, Amiano N, Armitano R, Joza K, Tateosian N, Muñoz L *et al.* Diagnóstico de infección tuberculosa latente: comparación de la prueba de tuberculina y el quantiferon-tbgold plus en contactos domiciliarios de la Ciudad de Buenos Aires. *RAMR* 2019;4:305-8.
15. Plascencia-Hernández A, Hernández-Cañaveral II, Santos-Hernández JE, González-Díaz A, de Armas-Rodríguez Y, González-Ochoa E. Infección tuberculosa latente en grupos seleccionados de población infantil, Guadalajara, México. *Rev Cubana Med Tropical*. 2016 [acceso 27/10/2019];68(2). Disponible en: <http://scieloprueba.sld.cu/pdf/mtr/v68n2/mtr06216.pdf>
16. Bastidas, AR. Búsqueda de tuberculosis latente en poblaciones especiales: Diabetes. *Acta Médica Colombiana*. 2017 [acceso 20/01/2018];42(3):163-4. Disponible: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163153605002>
17. Jovani V, Barrenengoa J, García-Rodenas M, García-Sevila R, González-Marcado D, Marco F *et al.* Diagnóstico y tratamiento de tuberculosis latente en pacientes que van a iniciar terapia biológica. *Rev. Sociedad Val. Reuma*. 2018, 7;4:23-5.
18. World Health Organization. Report of the Global Consultation on the Programmatic Management of Latent Tuberculosis Infection 27–28 April 2016. Seoul, Republic of Korea. WHO/HTM/TB/2016.08. Geneva: WHO; 2016 [acceso 27/10/2019]. Disponible en: [www.who.int](http://www.who.int)
19. OPS. Tuberculosis en las Américas 2018. Washington, D.C.: OPS; 2018. [acceso 27/10/2019]. Disponible en: [www.paho.org](http://www.paho.org)
20. Moonan PK, Nair SA, Agarwal R, Chadha VK, Dewan PK, Gupta UD *et al.* Tuberculosis preventive treatment: the next chapter of tuberculosis elimination in India. *BMJ Glob Health*. 2018;3:e001135. doi:10.1136/bmjgh-2018-001135.
21. Assefa Y, Assefa Y, Woldeyohannes S, Hamada Y, Getahun S. Three-month daily Rifampicin and Isoniazid compared to six or nine-month Isoniazid for treating latent

- tuberculosis infection in children and adolescents less than 15 years of age: an updated systematic review. *Eur Respirat J*. 2018;52(1):1800395. doi: [10.1183/13993003.00395-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00395-2018)
22. Cruz AT, Hersh AL, Starke JR, Beekmann SE, Polgreen PM, Banerjee R. Controversies in tuberculous infection among pediatric infectious disease specialists in North América. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(11):1463-8.
23. Sohn H, Kim HY, Lee SH. Cost-effectiveness of contact screening strategies for tuberculosis among high-school adolescents in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(5):496-503. doi: 10.5588/ijtld.17.0718.
24. Belgaumkar V, Chandanwale A, Valvi C, Pardeshi G, Lokhande R, Kadam D, *et al*. Barriers to screening and isoniazid preventive therapy for child contacts of tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(10):1179-87. doi: 10.5588/ijtld.17.0848.
25. Gupta RK, Lipman M, Story A, Hayward A, de Vries G, van Hest R. Active case finding and treatment adherence in risk groups in the tuberculosis pre-elimination era. *Int J Tuberc LungDis*. 2018;22(5):479-87.
26. Martínez N, Kornfeld H. Tuberculosis and diabetes: from bench to bedside and back. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):669-77. doi: 10.5588/ijtld.18.0805.
27. Bunyasi EW, Geldenhuys H, Mulenga H, Shenje J, Luabeya AKK, Tameris M, *et al*. Temporal trends in the prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* infection in South African adolescents. *Int J Tuberc LungDis*. 2019;23(5):571-8. doi: 10.5588/ijtld.18.0283.
28. Oliveira-Cortez A, Lopes-Froede E, de Melo AC, Couto-Sant'Anna C, Araújo- Pinto L, da Rocha MEA, *et al*. Low Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Contacts of Smear-Positive Adults in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101(5):1077- 82. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0100>.
29. Hamada Y, Sidibe A, Matteelli A, Dadu A, Aziz MA, del Granado M, *et al*. Policies and practices on the programmatic management of latent tuberculous infection: global survey. *Int J Tuberc LungDis*. 2016;20(12):1566-71.
30. Caminero JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev Clin Española*. 2016;216(2):76-84.
31. Lewinsohn D, Leonard M, LoBue P. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Practice

Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017;64(2):111-5.

32. República de Cuba. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud Pública. Anuarios Estadísticos de Salud. La Habana: Minsap; 2020 [acceso 20/02/2020]. Disponible en: [www.sld.cu/sitios/dne/](http://www.sld.cu/sitios/dne/)

33. Borroto SM, González E, Pérez LA, López-Chávez AU, Martínez AM, Llanes MJ, *et al.* Reacción a la tuberculina entre escolares de noveno grado de Ciudad de La Habana, Cuba. Rev Panam Salud Pública. 2003;14(3):209-13.

34. Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, Pearson F, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2019;23(7):783-96. doi: 10.5588/ijtld.18.0433.

35. Garcia-Goez JF, Munera GA, Rojas V, Pacheco R, Cayla JA, Miro JM. Tuberculosis in recipients of solid-organ transplants during 1995-2015 in Cali, Colombia. Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(11):1155-1159. doi: 10.5588/ijtld.16.0945.

36. Abreu G, Sánchez R, Hernández V, Velázquez A. Tuberculosis o colagenosis, un dilema diagnóstico. Rev Cubana Pediatr. 2018 [acceso 20/10/2019];90(4). Disponible en: [www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/630/233](http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/630/233)

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran la no existencia de ningún conflicto de interés.

### **Declaración de contribución de autoría**

*Gladys Abreu Suárez:* diseño de la investigación, procesamiento estadístico, elaboración del informe final.

*Reyna Portuondo Leyva:* selección de la muestra, obtención de los datos y revisión del informe.

*Arturo Plascencia Hernández:* idea del estudio, revisión crítica de la versión final y aprobación de la que se publicará.

*Maray Mesa-Pozo:* colaboró en la obtención de los datos y revisión del informe.

*Elsi Chal-Rodríguez:* colaboró en la obtención de los datos y revisión del informe.

*Nancy Cazorla-Artiles:* colaboró en la obtención de los datos y revisión del informe.