

Infección de tuberculosis latente: ¿Cuál es el límite entre infección y enfermedad?

Moisés A. Huamán¹

Introducción

Aproximadamente una cuarta parte de la población mundial tiene infección de tuberculosis latente (ITBL)⁽¹⁾. Se estima que el 5 a 15% de estas personas infectadas con *Mycobacterium tuberculosis* desarrollarán TB activa en algún momento de su vida⁽²⁾. Ciertas condiciones como infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o uso de drogas inmunosupresoras incrementan el riesgo de progresión a TB activa⁽³⁾. Definir el límite entre el estadio de infección (ITBL) y la progresión a enfermedad (TB activa) es complicado. Actualmente, esta distinción se basa en la premisa clínica de que la persona con ITBL carece de síntomas y evidencia microbiológica del bacilo, mientras que la persona con TB activa presenta síntomas y posee bacilo detectable, por ejemplo, en muestras de esputo. Sin embargo, existen situaciones donde la distinción entre ITBL y TB activa no es clara, e incluso se conoce que algunos pacientes con TB activa pueden presentar enfermedad “oculta” o “sub-clínica”, donde el paciente niega síntomas a pesar de que los estudios microbiológicos y/o radiológicos confirman la presencia de enfermedad.

Hoy sabemos que la ITBL no es un estadio único ni tampoco estático. Por el contrario, ITBL abarca un espectro amplio y dinámico donde las interacciones entre el patógeno y el huésped definen el resultado final de progresión o no a enfermedad clínica⁽⁴⁾. Contrario al concepto tradicional de la ITBL como un estadio donde la carga bacilar se encuentra “latente” o “durmiente”, hoy se sabe que en la ITBL pueden existir sub-poblaciones de micobacterias que se replican activamente⁽⁵⁾; sin embargo, el sistema inmune del huésped es capaz de controlar dicho proceso sin generar sintomatología clínica o evidencia del organismo en métodos rutinarios de diagnóstico clínico. En este artículo revisaremos conceptos contemporáneos de ITBL, aspectos diagnósticos y futuras implicancias en estrategias de prevención de TB activa.

Nuevos conceptos en ITBL

El dogma tradicional solía definir a la ITBL como una condición de baja carga bacilar donde los microorganismos se encuentran latentes o dormidos; es decir, en un estadio de bajo metabolismo y replicación ausente. De este modo, se ha señalado al granuloma caseoso en el tejido pulmonar y/o linfático como principal localización anatómo-patológica de la

carga bacilar en ITBL. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que la ITBL es, en realidad, una condición heterogénea que posee un amplio espectro de interacciones entre el sistema inmune del huésped y el patógeno⁽⁶⁾. Contrario al concepto de latencia, Gill y colaboradores demostraron que poblaciones de *Mycobacterium tuberculosis* se replicaban activamente durante el curso de infección crónica silente, sugiriendo que existen subpoblaciones bacilares que se dividen activamente en la ITBL⁽⁶⁾. También se ha observado replicación bacilar activa en macacos que modelan el curso natural de la ITBL humana. Más aún, en el modelo macaco de ITBL, *M. tuberculosis* es capaz de adquirir mutaciones detectadas a través de estudio de secuenciación completo del genoma, sin necesidad de presión por parte de drogas anti-TB⁽⁷⁾. Si bien es cierto esto último no ha sido confirmado en humanos, la información obtenida de estos modelos animales indica que existen interacciones dinámicas entre la carga bacilar y el sistema inmune del huésped, siendo el resultado final de estas interacciones lo que define el espectro de la infección por *M. tuberculosis*. Es así que se ha propuesto una escala continua en la que se pueden definir al menos 5 estadios diferenciados según el resultado de la interacción entre el patógeno y el sistema inmune (Figura 1)⁽⁴⁾.

En la práctica clínica, una de las observaciones que demuestra la actividad de subpoblaciones bacilares en ITBL es la efectividad terapéutica de isoniazida como agente profiláctico para prevenir la progresión de ITBL a TB activa⁽⁸⁾. Como se conoce, isoniazida es una pro-droga que se activa mediante la enzima catalasa-peroxidasa e inhibe la síntesis de ácidos micólicos de la pared celular micobacteriana⁽⁹⁾. Es por ello que la acción de isoniazida requiere que la micobacteria se encuentre en metabolismo activo. De este modo se infiere que para que isoniazida sea efectiva en la ITBL, deben existir poblaciones bacilares activas susceptibles a dicha droga.

Un aspecto adicional que añade complejidad al entendimiento de la ITBL, es que los modelos actuales señalan que cada granuloma conforma una unidad funcional de infección por *M. tuberculosis*. Es así que los estudios han demostrado gran heterogeneidad en la carga bacilar y respuesta inmune celular en los granulomas establecidos en ITBL y TB activa⁽¹⁰⁾. Más aún, en macacos, un granuloma con alta carga bacilar es suficiente para poder progresar a TB activa⁽¹¹⁾. Esto indica que, en cierta forma, la chance de progresión a enfermedad en cada granuloma es independiente del estadio de control bacilar presente en los otros granulomas.

¹Profesor Asistente de Medicina, División de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Cincinnati, OH, EEUU; Investigador Adjunto, Centro de Investigaciones Tecnológicas, Biomédicas y Medioambientales, Callao, Perú. Correspondencia: moises.huaman@uc.edu

En humanos, Ghesani y colaboradores recientemente reportaron hallazgos preliminares utilizando TEP/TC (tomografía por emisión de positrones/tomografía computada) en contactos recientes de pacientes con TB pulmonar⁽¹²⁾. Los autores encontraron mayor captación de fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) en los ganglios linfáticos torácicos de estos contactos, lo cual demuestra actividad celular incrementada en ITBL temprana. Del mismo modo, se demostró disminución de la captación de FDG durante el tratamiento ITBL con isoniazida.

Métodos contemporáneos para el diagnóstico de ITBL

Es importante resaltar que, actualmente, no existe un gold standard para el diagnóstico de ITBL. Las pruebas contemporáneas tan solo permiten investigar si existe evidencia de respuesta inmune adquirida a *M. tuberculosis*, mas no detectan la presencia de la micobacteria, la carga bacilar, ni tampoco permiten diferenciar ITBL de TB activa, o definir la duración de infección por *M. tuberculosis*. Actualmente, la definición clínica de ITBL está basada en 1) evidencia de exposición a *M. tuberculosis* a través de la prueba de tuberculina que utiliza PPD (purified protein derivative por sus siglas en inglés), o a través de pruebas de liberación de interferón gama (IGRA por sus siglas en inglés), 2) ausencia de signos y síntomas de TB activa, 3) radiografía de tórax negativa, y 4) ausencia de *M. tuberculosis* en especímenes biológicos, si es que estos han sido colectados. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la prueba de tuberculina (TST por sus siglas en inglés) puede producir resultados falsos positivos debido a su reactividad cruzada con antígenos presentes en la vacuna BCG⁽¹³⁾. Tradicionalmente se consideraba que el potencial efecto de la vacuna BCG en el resultado de TST no era importante luego de 10 años de administrada la vacuna; sin embargo, estudios recientes señalan que el efecto de la vacuna BCG en el TST puede durar por períodos mucho más prolongados⁽¹⁴⁾. Las pruebas IGRA son consideradas más específicas. Por ejemplo, la prueba de QuantiFERON TB® Gold In-Tube (QFT-GIT) tan solo muestra reacción cruzada con un limitado número de especies micobacterianas, incluyendo *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. szulgai*⁽¹⁵⁾. La ausencia de reactividad cruzada entre los IGRA y la vacuna BCG es una ventaja en comparación al TST, en contextos donde ambas pruebas se encuentran disponibles y el paciente tiene historia de vacuna BCG.

En un meta-análisis conducido por Diel y colaboradores se encontró que los IGRA tienen un valor predictivo positivo (VPP) ligeramente más alto que el del TST para predecir la progresión a TB activa (VPP; IGRA 2.7% vs. PPD 1.5%). Esto también fue cierto cuando el análisis se limitó a grupos considerados de alto riesgo para desarrollar TB activa (VPP; IGRA 6.8% vs. PPD 2.4%)⁽¹⁶⁾. Tanto los IGRA como el TST mostraron valores predictivos negativos por encima del 99%⁽¹⁶⁾. Se estima que el número necesario de tratar (NNT) para prevenir un caso de TB activa con IGRA es aproximadamente 85⁽¹⁷⁾.

Un problema observado desde la introducción de las pruebas IGRA en contextos de baja prevalencia de TB, es la limitada reproducibilidad de los resultados en poblaciones donde se requiere realizar pruebas seriadas. Por ejemplo, un estudio de trabajadores de salud en Arkansas, EEUU (donde la tasa de incidencia de TB es baja; ~3 casos nuevos por 100,000 habitantes) mostró conversiones (de negativo a positivo) y reversiones (de positivo a negativo) en resultados del QFT-GIT que en su mayoría estuvieron relacionados a la limitada reproducibilidad y valor predictivo de la prueba en contextos de baja prevalencia⁽¹⁸⁾. Un estudio similar en múltiples centros hospitalarios norteamericanos demostró que, en trabajadores de salud de zonas de baja prevalencia de TB, la mayoría de conversiones en pruebas IGRA seriadas se deben a falsos positivos, lo que es 6 a 9 veces más frecuente con las pruebas IGRA comparado con TST⁽¹⁹⁾.

Dado que las plataformas IGRA proveen un valor cuantitativo de producción de interferón-gamma como respuesta a antígenos de *M. tuberculosis*, los estudios han intentado correlacionar estos valores cuantitativos con la probabilidad de tener ITBL vs. TB activa. Sin embargo, en general, los resultados de dichos estudios han sido negativos, de modo que una prueba IGRA positiva no permite diferenciar entre ITBL y TB activa⁽²⁰⁾. Ante un resultado de IGRA positivo (o TST positivo), el clínico necesita descartar TB activa mediante evaluación clínica. Un estudio evaluó el efecto de tratamiento ITBL con isoniazida en los resultados cuantitativos y cualitativos del QFT-GIT⁽²¹⁾. No se encontró cambios significativos en reversión de resultados ni disminución cuantitativa en la producción de interferón-gamma. Por otro lado, un estudio reciente utilizando el nuevo QuantiFERON®-TB Plus (QFT-Plus) demostró disminución significativa de la producción de interferón-gamma en el tubo TB2, luego de tratamiento ITBL con isoniazida⁽²²⁾. Sin embargo, el tamaño de muestra de dicho estudio fue limitado (10 pacientes con ITBL) por lo que estos resultados necesitan ser validados en otros estudios.

Los antígenos presentes en las pruebas IGRA disponibles actualmente incluyen principalmente ESAT-6 y CFP-10. TB7-7 estuvo incluido en QFT-GIT, mas no en QFT-Plus. Se vienen estudiando variaciones y nuevas combinaciones de péptidos antigénicos que mejoren la performance de las pruebas IGRA, o que puedan ser utilizadas en nuevos métodos diagnósticos para ITBL, así como para el seguimiento al tratamiento ITBL y la diferenciación entre ITBL y TB activa. Por ejemplo, el QFT-Plus posee un tubo adicional o tubo 2 (TB2) con antígenos *M. tuberculosis*, el cual ha sido optimizado para la detección de respuestas de células CD8+, además de las respuestas CD4+ que son primariamente detectadas en el tubo 1 (TB1). Se viene estudiando si la inclusión de respuestas específicas CD8+ puede ayudar a diferenciar entre ITBL y TB activa, a la vez que discriminar entre exposición reciente versus remota⁽²³⁾. Otra área de interés ha sido el uso de antígenos expresados primariamente en condiciones de hipoxia o anaerobiosis, también llamados "antígenos de latencia" por su correlato con ITBL. Se conoce que el factor de transcripción denominado Dormancy Survival

Regulator DosR (DosR) regula la expresión de un grupo de genes inducidos en condiciones de hipoxia⁽⁶⁾. Esto da lugar a la expresión de “antígenos de latencia” como Rv1733c, Rv2029c, Rv1737, entre otros que según estudios generan respuestas específicas más robustas en individuos con ITBL, en comparación con pacientes con TB activa⁽²⁴⁾. Más aún, parece ser que las respuestas específicas a algunos de estos antígenos (por ejemplo, Rv0849 y Rv1737) aumentan significativamente durante el tratamiento ITBL con isoniazida⁽²⁵⁾. Estos patrones de variación en respuestas específicas a antígenos podrían ser evaluados como marcadores de tratamiento ITBL en el futuro.

Bajo la percepción de la infección por *M. tuberculosis* como una condición de espectro amplio y heterogéneo, tanto el TST como IGRA brindan información limitada en la aproximación del riesgo para progresar a TB activa. Es por eso que, investigaciones actuales buscan encontrar otros biomarcadores que correlacionen mejor con el riesgo futuro de desarrollar TB activa. En este contexto, el reciente estudio de Zak y colaboradores identificó un patrón de expresión de ácidos ribonucleicos (ARN) en células de sangre periférica que correlacionó con el desarrollo posterior de TB activa⁽²⁶⁾. Este patrón ARN fue validado en cohortes independientes de Gambia y Sudáfrica, e incluyó la expresión de 16 genes envueltos en respuestas relacionadas al interferón. Esta plataforma tuvo una sensibilidad de 70% y especificidad de 82% para predecir el desarrollo de TB activa dentro del año posterior a la realización de la prueba. Basados en estos resultados, se vienen optimizando pruebas basadas en tecnología por PCR que sean simples y posean el potencial de ser implementadas como pruebas rápidas en establecimientos de salud. Se estima que con estas pruebas el NNT para prevenir un caso de TB activa sería menor a la mitad del NNT de las pruebas IGRA⁽¹⁷⁾.

ITBL y su asociación con otras enfermedades

Bajo el concepto tradicional de ITBL como un estado de latencia de la carga bacilar, ITBL se ha considerado una condición sin asociación significativa a morbilidad no tuberculosa. Sin embargo, estudios sugieren que la ITBL se asocia a otras enfermedades ya sea a través de efectos directos o indirectos de la carga bacilar y su interacción con el sistema inmune del huésped. Por ejemplo, la ITBL ha sido asociada con el desarrollo de uveítis, la cual parece responder a tratamiento con drogas anti-tuberculosas en ciertos estudios⁽²⁷⁾. Del mismo modo, la ITBL ha sido asociada a arteritis de Takayasu (AT). Estudios han demostrado que pacientes con AT tienen frecuencias más altas de ITBL diagnosticada a través de TST. Sin embargo, la frecuencia de ITBL detectada a través de IGRA no se encuentra elevada en AT⁽²⁸⁾. Recientes intentos de detectar fragmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) de la micobacteria en sangre periférica en pacientes con AT han tenido resultados negativos⁽²⁹⁾. La limitada experiencia clínica utilizando drogas anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) en pacientes con AT parece indicar que no existe un riesgo exagerado de reactivación de TB⁽³⁰⁾, lo que sugeriría la

ausencia de asociación directa entre infección por *M. tuberculosis* y AT.

Estudios de cohorte retrospectiva indican que individuos con historia de TB activa tienen un riesgo incrementado de desarrollar eventos cardiovasculares como enfermedad coronaria aguda, infarto cerebral isquémico, y enfermedad arterial periférica⁽³¹⁻³⁴⁾. Recientemente, nosotros reportamos una asociación entre ITBL e infarto al miocardio agudo (IMA)⁽³⁵⁾. En este estudio casos y controles, el grupo de casos con IMA reciente mostró una prevalencia de ITBL de 64%, mientras que la prevalencia de ITBL en el grupo control sin historia de IMA fue de 49%. Es posible que la infección por *M. tuberculosis* contribuya al desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) a través de diversos mecanismos. Uno de dichos mecanismos potenciales es la activación crónica y/o intermitente del sistema inmune, como lo sugieren estudios que indican activación de monocitos y células T en personas con ITBL⁽³⁶⁻³⁸⁾. Ya que tanto la infección por *M. tuberculosis* como ECV comparten factores de riesgo similares (por ejemplo, estatus socio-económico bajo, diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedad renal crónica, infección por VIH), es también posible que estas condiciones simplemente co-existan como resultado final de dichos factores de riesgo. Más aún, Awaral y colaboradores reportaron mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales para ECV en poblaciones de estado socio-económico bajo y carentes de seguro médico⁽³⁹⁾. Dichas poblaciones son también desproporcionadamente afectadas por ITBL y TB activa. Se requieren estudios adicionales para esclarecer estos hallazgos, debido a sus potenciales implicancias en la salud pública, sobretodo en regiones endémicas de ITBL con creciente carga de ECV.

Implicaciones terapéuticas de los nuevos conceptos de ITBL

En general, las indicaciones para ofrecer tratamiento de la ITBL se basan en el riesgo estimado para desarrollar TB activa. Es así que la Organización Mundial de la Salud recomienda ofrecer tratamiento ITBL a grupos de riesgo como personas con infección VIH, contactos expuestos a TB, candidatos a transplante, pacientes iniciando terapia anti-TNF α , pacientes en diálisis, pacientes con silicosis^(40,41). De este modo, la gran mayoría de personas con ITBL no es tamizada ni recibe tratamiento de ITBL. Esto es en gran parte debido al pobre VPP de los métodos diagnósticos de ITBL, tanto TST como IGRA, para predecir quién va a desarrollar TB activa. Como se discutió anteriormente, nuevos marcadores de riesgo están siendo desarrollados de modo que permitan una mejor estratificación del riesgo futuro de progresar a TB activa. Actualmente, el ensayo clínico CORTIS (Correlate of Risk (COR) Targeted Intervention Study) se está conduciendo en Sudáfrica utilizando la señal COR validada en sangre por Zak y colaboradores⁽¹⁷⁾. En este estudio, aquellos participantes que tienen una prueba COR positiva son randomizados ya sea a tratamiento ITBL con isoniazida y rifapentina vs. observación (vigilancia rutinaria). El estudio permitirá estimar las

diferencias en incidencia de TB activa entre participantes COR+ y COR-, y comparar el VPP de IGRA y COR para predecir el desarrollo de TB activa.

Cabe resaltar que, además de los avances en nuestro entendimiento de la ITBL y biomarcadores predictivos, se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas para ITBL. Por muchos años, los esquemas terapéuticos para ITBL fueron isoniazida diaria por 9 meses o rifampicina diaria por 4 meses. Más recientemente, se ha adicionado el régimen de isoniazida y rifapentina semanal por 12 semanas, que tiene resultados similares a isoniazida y es mejor tolerado⁽⁴²⁾. Estudios actuales buscan validar el uso de regímenes anti-ITBL incluso más cortos. Por ejemplo, un reciente ensayo clínico demostró que 1 mes de isoniazida y rifapentina diaria no fue inferior a 9 meses de isoniazida para la prevención de TB activa en personas con infección por VIH⁽⁴³⁾. Se espera que estos avances hacia esquemas terapéuticos más cortos y mejor tolerados para ITBL

ayuden a una mejor implementación de futuros programas preventivos de TB activa, basados en los nuevos conceptos de ITBL y herramientas para predecir TB activa.

Conclusiones

Nuestro entendimiento de la ITBL y las herramientas disponibles para predecir progresión a TB activa vienen evolucionando. La ITBL tiene un espectro amplio y dinámico definido por interacciones entre la carga bacilar y las respuestas inmunes del huésped. Los cambios en los paradigmas de ITBL, en conjunto con el perfeccionamiento de biomarcadores predictivos y nuevos esquemas terapéuticos para ITBL más simples y accesibles, tendrán un efecto importante en futuros programas de prevención para TB activa, especialmente en regiones como el Perú donde la ITBL es frecuente.

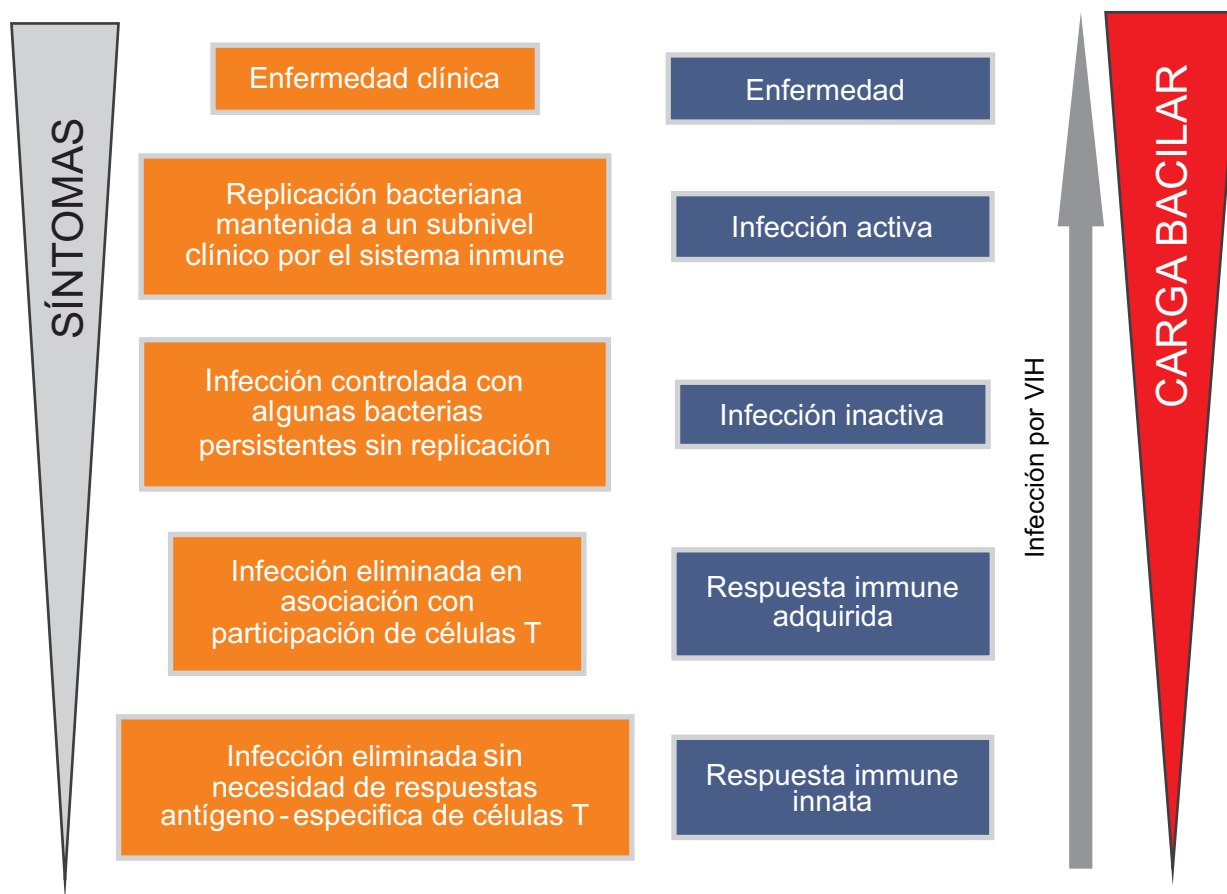


Figura 1. Infección por *Mycobacterium tuberculosis* como un espectro. Adaptado de Barry et al. en *Nature Reviews Microbiology*, 2009⁽⁴⁾.

Referencias bibliográficas

1. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med* 2016;13(10): e1002152.
2. Comstock GW, Baum C, Snider DE, Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the betheleth isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis* 1979;119(5):827-830.
3. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015; 372(22):2127-2135.
4. Barry CE, 3rd, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol* 2009;7(12):845-855.
5. Gill WP, Harik NS, Whiddon MR, Liao RP, Mittler JE, Sherman DR. A replication clock for Mycobacterium tuberculosis. *Nat Med* 2009;15(2):211-214.
6. Dutta NK, Karakousis PC. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiol Mol Biol Rev* 2014;78(3):343-371.
7. Ford CB, Lin PL, Chase MR, et al. Use of whole genome sequencing to estimate the mutation rate of Mycobacterium tuberculosis during latent infection. *Nat Genet* 2011;43(5): 482-486.
8. Houk VN, Kent DC, Sorensen K, Baker JH. The eradication of tuberculosis infection by isoniazid chemoprophylaxis. *Arch Environ Health* 1968;16(1):46-50.
9. Takayama K, Wang L, David HL. Effect of isoniazid on the in vivo mycolic acid synthesis, cell growth, and viability of Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1972;2(1):29-35.
10. Gideon HP, Phuah J, Myers AJ, et al. Variability in tuberculosis granuloma T cell responses exists, but a balance of pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with sterilization. *PLoS Pathog* 2015;11(1):e1004603.
11. Lin PL, Maiello P, Gideon HP, et al. PET CT Identifies Reactivation Risk in Cynomolgus Macaques with Latent M. tuberculosis. *PLoS Pathog* 2016;12(7):e1005739.
12. Ghesani N, Patrawalla A, Lardizabal A, Salgame P, Fennelly KP. Increased cellular activity in thoracic lymph nodes in early human latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(6):748-750.
13. Belknap R, Daley CL. Interferon-gamma release assays. *Clin Lab Med* 2014;34(2):337-349.
14. Mancuso JD, Mody RM, Olsen CH, Harrison LH, Santosham M, Aronson NE. The Long-term Effect of Bacille Calmette-Guerin Vaccination on Tuberculin Skin Testing: A 55-Year Follow-Up Study. *Chest* 2017;152(2):282-294.
15. Cellestis. QuantiFERON-TB Gold (In-Tube Method). Package insert. Victoria, Australia, 2006.
16. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest* 2012;142(1):63-75.
17. Penn-Nicholson A, Scriba TJ, Hatherill M, White RG, Sumner T. A novel blood test for tuberculosis prevention and treatment. *S Afr Med J* 2016;107(1):4-5.
18. Joshi M, Monson TP, Joshi A, Woods GL. IFN-gamma release assay conversions and reversions. Challenges with serial testing in U.S. health care workers. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(3):296-302.
19. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, et al. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(1):77-87.
20. Chee CB, Barkham TM, Khinmar KW, Gan SH, Wang YT. Quantitative T-cell interferon-gamma responses to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens in active and latent tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28(6):667-670.
21. Johnson JL, Geldenhuys H, Thiel BA, et al. Effect of isoniazid therapy for latent TB infection on QuantiFERON-TB gold in-tube responses in adults with positive tuberculin skin test results in a high TB incidence area: a controlled study. *Chest* 2014;145(3):612-617.
22. Petruccioli E, Vanini V, Chiacchio T, et al. Modulation of interferon-gamma response to QuantiFERON-TB-plus detected by enzyme-linked immunosorbent assay in patients with active and latent tuberculosis infection. *Int J Mycobacteriol* 2016; 5 Suppl 1:S143-S4.
23. Pieterman ED, Liqui Lung FG, Verbon A, et al. A multicentre verification study of the QuantiFERON((R))-TB Gold Plus assay. *Tuberculosis (Edinb)* 2018;108:136-142.
24. Prosser G, Brandenburg J, Reiling N, Barry CE, 3rd, Wilkinson RJ, Wilkinson KA. The bacillary and macrophage response to hypoxia in tuberculosis and the consequences for T cell antigen recognition. *Microbes Infect* 2017;19(3):177-192.
25. Torres M, Garcia-Garcia L, Cruz-Hervert P, et al. Effect of isoniazid on antigen-specific interferon-gamma secretion in latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2015;45(2):473-482.
26. Zak DE, Penn-Nicholson A, Scriba TJ, et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet* 2016;387(10035):2312-2322.
27. Tomkins-Netzer O, Leong BCS, Zhang XZ, et al. Effect of Anti-Tuberculous Therapy on Uveitis Associated with Latent Tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 2018.
28. Karadag O, Aksu K, Sahin A, et al. Assessment of latent tuberculosis infection in Takayasu arteritis with tuberculin skin test and Quantiferon-TB Gold test. *Rheumatol Int* 2010; 30(11):1483-1487.
29. Carvalho ES, de Souza AW, Leao SC, et al. Absence of mycobacterial DNA in peripheral blood and artery specimens in patients with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2017; 36(1):205-208.
30. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(7):1079-1083.
31. Chung WS, Lin CL, Hung CT, et al. Tuberculosis increases the subsequent risk of acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(1):79-83.
32. Sheu JJ, Chiou HY, Kang JH, Chen YH, Lin HC. Tuberculosis and the risk of ischemic stroke: a 3-year follow-up study. *Stroke* 2010;41(2):244-249.
33. Wang SH, Chien WC, Chung CH, et al. Tuberculosis increases the risk of peripheral arterial disease: A nationwide population-based study. *Respirology* 2017 Jul 5. doi: 10.1111/resp.13117. [Epub ahead of print].
34. Huaman MA, Kryscio RJ, Fichtenbaum CJ, et al.

- Tuberculosis and risk of acute myocardial infarction: a propensity score-matched analysis. *Epidemiol Infect* 2017; 145(7):1363-1367.
35. **Huamán MA, Ticona E, Miranda G, et al.** The Relationship between Latent Tuberculosis Infection and Acute Myocardial Infarction. *Clin Infect Dis* 2017.
36. **Cowan J, Pandey S, Filion LG, Angel JB, Kumar A, Cameron DW.** Comparison of interferon-gamma-, interleukin (IL)-17- and IL-22-expressing CD4 T cells, IL-22-expressing granulocytes and proinflammatory cytokines during latent and active tuberculosis infection. *Clin Exp Immunol* 2012; 167(2): 317-329.
37. **Sullivan ZA, Wong EB, Ndung'u T, Kasproicz VO, Bishai WR.** Latent and Active Tuberculosis Infection Increase Immune Activation in Individuals Co-Infected with HIV. *EBioMedicine* 2015;2(4):334-340.
38. **King CA, John S, Kenneth J, Mehta S.** *Mycobacterium tuberculosis* infection induces persistent non-resolving inflammation. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91(5S):390.
39. **Agarwal S, Sud K, Thakkar B, Menon V, Jaber WA, Kapadia SR.** Changing Trends of Atherosclerotic Risk Factors Among Patients With Acute Myocardial Infarction and Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiol* 2017;119(10):1532-1541.
40. **World Health Organization.** Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. Geneva, Switzerland. 2015.
41. **World Health Organization.** Implementing the End TB Strategy: The Essentials. Geneva, Switzerland. 2015.
42. **Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al.** Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365(23):2155-2166.
43. **Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al.** One month of rifapentine/isoniazid to prevent TB in people with HIV: BRIEF-TB/A5279. 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) Abstract 37LB. Boston, 2018.

Nota Aclaratoria

Revista Diagnóstico Vol. 57(3) Julio - Setiembre 2018

Página 135, último párrafo

Debe reemplazarse lo que figura como Conclusión, por el texto siguiente:

Conclusiones:

- Se observa que la presencia de alteraciones de salud mental en gestantes de alto riesgo se asocia con mayor riesgo de futuras patologías mentales en los hijos.
- Que lo propio ocurre con condiciones como el bajo peso al nacer, la prematuridad y la pérdida de vínculo, en quienes se observan con mayor frecuencia trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual y conducta violenta.
- Lo anterior justifica una intervención de atención mental preventiva y promocional mucho más temprana en niños nacidos de madres gestantes con alto riesgo obstétrico.