



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REVISIÓN

Tratamiento para la infección latente por tuberculosis en niños: recomendaciones internacionales y para Colombia

Dione Benjumea

Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

Recibido el 14 de febrero de 2012; aceptado el 19 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis;
Tuberculosis latente;
Isoniazida;
Preescolares

Resumen

Mediante una revisión narrativa de la literatura, se pretende discutir las recomendaciones vigentes para Colombia con relación al tratamiento para infección latente por tuberculosis (LTBI: *latent tuberculosis infection*), según las guías y hallazgos internacionales. Los niños menores de 5 años en contacto con pacientes con tuberculosis (TB) pulmonar bacilífera tienen un riesgo mayor de desarrollar TB. El tratamiento con isoniazida ha demostrado disminuir este riesgo y está indicado durante al menos 6 meses. Las guías para el tratamiento de LTBI de la Organización Mundial de la Salud y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades indican tratamiento a menores de 5 años en contacto con pacientes con TB pulmonar bacilífera, una vez se ha descartado TB activa, independientemente del estado de vacunación con bacilo de Calmette-Guérin. La norma colombiana considera, además de la vacuna bacilo de Calmette-Guérin, el resultado de la prueba de tuberculina. Existe el temor de la posible generación de cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* por el uso de monoterapia. Se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para mitigar la aparición de efectos adversos y de cepas resistentes. Los menores de 5 años en contacto con pacientes con TB pulmonar bacilífera en Colombia deberían recibir tratamiento para LTBI con isoniazida, según los estándares internacionales de diagnóstico de la TB activa, y seguimiento del tratamiento para LTBI.

© 2012 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Facultad Nacional de Salud Pública. Universidad de Antioquia. Calle 62, n.º 52-59, oficina 210. Medellín, Antioquia, Colombia.
Tel.: (4) 2 76 53 77 - 300 775 90 22. Correo electrónico: dionebenjumea@gmail.com

KEYWORDS

Tuberculosis;
Latent tuberculosis;
Isoniazid;
Child, preschool

Latent Tuberculosis Infection Treatment in Children: international recommendation and to Colombia

Abstract

By mean a narrative review of literature, it is pretended to discuss the actual Colombian recommendations in relation with latent tuberculosis infection (LTBI) treatment, according to international guidelines and findings. Children under 5 years old in contact with pulmonary tuberculosis (TB) patients have a greater risk to develop tuberculosis. Isoniazid treatment had demonstrated to diminish that risk, and it is indicated for at least 6 months. The WHO and CDC guidelines for LTBI treatment indicate treatment to under 5 years old children in contact with bacilliferous pulmonary TB patients, once has been discarded active TB, regardless the BCG vaccination state. The Colombian policy consider besides the vaccine BCG, the result of the tuberculin skin test. There is an apprehensiveness about the possibility of resistant strain generation of *M. tuberculosis* due to monotherapy use. During the treatment, it is recommended the strict follow-up, to mitigate the adverse effects and resistant strain appearance. Children under 5 years old in contact with bacilliferous pulmonary TB patients in Colombia should receive LTBI treatment with isoniazid under the international diagnosis standards of active TB and follow-up to the LTBI treatment.

© 2012 ACIN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Típicamente, afecta a los pulmones, pero puede afectar también a otros sitios. La enfermedad se disemina en el aire cuando las personas enfermas con TB pulmonar expelen bacterias, por ejemplo, con la tos. En general, una proporción relativamente pequeña de personas infectadas con *M. tuberculosis* desarrollarán enfermedad por TB¹.

La infección latente por tuberculosis (LTBI, en inglés *latent tuberculosis infection*) está definida como la infección con *M. tuberculosis* manifestada con una prueba de tuberculina o de producción de interferón-gamma (*Interferon-Gamma Release Assay*) positiva, pero sin evidencia de enfermedad activa por TB, incluyendo síntomas, cambios radiográficos progresivos o evidencia microbiológica de replicación del microorganismo. Durante cerca de medio siglo, la isoniazida ha sido el principal tratamiento para LTBI².

El riesgo de progresar de LTBI a enfermedad activa es relativamente alto en la infancia y menor en niños mayores³. Una de las medidas para la prevención de la TB es la detección de los niños menores de 5 años en contacto con pacientes con TB pulmonar bacilífera con el fin de diagnosticar a los niños con TB activa y tratarlos, y ofrecer tratamiento preventivo con isoniazida a quienes no tengan TB activa⁴.

La terapia preventiva se basa en la teoría ampliamente aceptada de que la infección primaria por *M. tuberculosis* es seguida por una fase latente en la mayoría de los pacientes, con bacilos tuberculosos sobreviviendo durante un largo tiempo en condición de inactividad⁵. Por lo que, independientemente de que la prueba de tuberculina positiva esté indicando infección primaria o latente, se debe suministrar el tratamiento.

La prueba de tuberculina puede ser negativa en caso de que la infección por TB sea reciente (10 semanas después de la exposición), por lo que la prueba se debe repetir a los 3 meses. Igualmente en personas con LTBI, tras años desde

la infección, la prueba de tuberculina puede ser negativa por una respuesta menguada. En este último caso, se utiliza la prueba de tuberculina en 2 pasos; si la primera prueba es negativa (esta puede estimular nuevamente la respuesta), se realiza una segunda prueba entre 1 a 3 semanas después; si es positiva, se considera persona infectada; si es negativa, se considera no infectada⁶.

Del estimado de 8,8 millones de nuevos casos de TB que ocurrieron en el año 2005 alrededor del mundo, cerca de 1 millón (11%) fueron niños menores de 15 años⁴. El número real de niños con TB y aquellos en tratamiento para LTBI se desconoce, es necesario mejorar los reportes y análisis con la notificación desagregada por edades¹.

Si bien es cierto que en países de alta prevalencia de TB la prioridad es el tratamiento exitoso de los pacientes enfermos, es importante tener en cuenta a los niños, que hasta ahora se han tenido desprotegidos. Los casos de TB pulmonar bacilífera en adultos están generando nuevos casos de TB en los niños, cuyo diagnóstico presenta mayor dificultad⁴.

En Colombia, existe una normatividad que rige en el ámbito nacional en cuanto a la LTBI; sin embargo, no está normativizada en cuanto a la definición de los casos susceptibles de recibir tratamiento.

Esta revisión pretende valorar las recomendaciones vigentes en Colombia en cuanto al tratamiento para LTBI en niños, con respecto a los consejos internacionales.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura, con búsqueda en PubMed bajo los términos MESH "child, preschool and antibiotic prophylaxis and latent tuberculosis", "child, preschool and isoniazid and latent tuberculosis", "prophylaxis and tuberculosis and isoniazid and medication adherence and child, preschool", "prophylaxis and tuberculosis and isoniazid and adverse effects and child, preschool".

Los artículos utilizados fueron aquellos que se encuentran disponibles en los idiomas español e inglés.

Se realizó también una búsqueda de la literatura disponible sobre TB en las páginas de Internet de la Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int/en>) y de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (<http://www.cdc.gov>).

Los protocolos disponibles en el ámbito nacional fueron consultados en las páginas oficiales de la Secretaría Seccional de Salud de Antioquia (<http://www.dssa.gov.co>), del Instituto Nacional de Salud de Colombia (<http://www.ins.gov.co>) y del Ministerio de la Protección Social de Colombia (<http://www.minproteccionsocial.gov.co>).

Resultados

La isoniazida ha demostrado prevenir la aparición de tuberculosis activa en menores de 5 años en contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar

Es conocido el mayor riesgo que presentan los contactos menores de 5 años con pacientes con TB pulmonar bacilífera de desarrollar enfermedad por TB activa, principalmente en los 2 años siguientes a la exposición⁷. En nuestra región ya se ha documentado un alto riesgo de desarrollar TB activa en los menores de 5 años en contacto con pacientes con TB pulmonar. En un estudio de cohorte llevado a cabo en Medellín y el Área Metropolitana en el año 2009, se encontró una proporción de incidencia de TB del 3,4% en niños menores de 5 años en contacto con pacientes con TB pulmonar. Del total de TB activa detectada en los convivientes que fueron seguidos, el 21,6% correspondió a los casos detectados en menores de 5 años⁸.

La isoniazida es el medicamento de más amplia trayectoria en el tratamiento de LTBI. El régimen de isoniazida de 10 mg/kg de peso por día, sin exceder de 300 mg por día, en dosis única por 12 meses, ha sido el más ampliamente estudiado. Este ha demostrado ser casi 100% efectivo en niños y los ha protegido al menos durante 30 años^{9,10}. Sin embargo, en poblaciones con una alta prevalencia de TB, la protección del tratamiento con isoniazida en régimen suministrado durante 6 meses se limita a un máximo de 2 años y medio^{4,11}.

Se han estudiado otros regímenes de tratamiento para LTBI, algunos con la inclusión de otros medicamentos como la rifampicina, en un intento de mejorar la adherencia al tratamiento y disminuir sus efectos adversos, conservando la efectividad ya demostrada con isoniazida. Los resultados han sido diversos y no concluyentes, aunque con tendencia a la continuación de la generación de nuevas propuestas en el tratamiento de LTBI^{2,12-16}.

Otros regímenes que pueden ser utilizados para el tratamiento de LTBI en niños son: isoniazida 20-40 mg/kg de peso en dosis 2 veces por semana durante 9 meses, rifampicina 10-20 mg/kg peso día durante 6 meses^{17,18}.

La normatividad nacional no va de acuerdo con las recomendaciones internacionales, en cuanto a las indicaciones de la profilaxis con isoniazida

La Organización Mundial de la Salud en las guías para el manejo de TB en niños de 2006 recomienda ofrecer terapia preventiva con isoniazida (diaria durante al menos

6 meses) a los niños menores de 5 años en contacto con los pacientes del programa de TB, una vez se ha descartado TB activa. Estas guías no mencionan que se tenga en cuenta el antecedente de vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG)⁷.

En la guía de objetivos de prueba de tuberculina y tratamiento para infección latente por TB, publicada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Atlanta en el año 2000, está indicado que los niños menores de 5 años, aunque tengan respuesta negativa a la tuberculina, deben ser tratados, y realizar una nueva tuberculina a las 8 a 12 semanas una vez terminado el contacto. Si es positiva, continuar el tratamiento; si es negativa, se suspende el mismo. Esta guía enfatiza que el estado de vacunación con BCG no debe influir en la decisión de iniciar el tratamiento⁶.

En la normatividad para Antioquia, según el Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de Tuberculosis del año 2010 de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia (ahora Secretaría Seccional de Salud de Antioquia), aparece indicada la administración de quimioprofilaxis (o tratamiento para LTBI) con isoniazida al menos durante 6 meses en dosis de 10 mg/kg de peso al día a contactos intrafamiliares: menores de 5 años no vacunados con reacción tuberculínica de 10 o más mm y que se les haya descartado enfermedad tuberculosa e hijos de madres tuberculosas que estén siendo amamantados¹⁹.

En otros departamentos de Colombia no se encuentran protocolos disponibles en el momento diferentes al protocolo vigente del Instituto Nacional de Salud.

La profilaxis con isoniazida debe ser suministrada bajo ciertas condiciones para evitar causar un daño en lugar de prevenir una enfermedad

El uso de monoterapia como tratamiento preventivo para LTBI genera temor por la posible aparición de cepas resistentes de *M. tuberculosis*; sin embargo, en los niños, la resistencia a los medicamentos antituberculosos se produce con mayor frecuencia por la transmisión de una cepa resistente desde un adulto que por el desarrollo de una bacteria resistente durante el tratamiento¹⁰. Para evitar la aparición de cepas resistentes, es indispensable descartar la TB activa (incluyendo radiografía de tórax) de forma previa al inicio de la quimioprofilaxis, y hacer un seguimiento estrecho del tratamiento para garantizar una buena adherencia^{20,21}.

La isoniazida puede producir varios efectos adversos; el más serio es la hepatitis, que es ligeramente superior al 1% y presenta menor frecuencia a menor edad. Otros efectos adversos son la neuropatía periférica, cambios del estado de ánimo y reacciones de hipersensibilidad. Las manifestaciones neurológicas producidas por la isoniazida tienen lugar por la deficiencia de piridoxina que puede inducir la isoniazida, la cual es dosis dependiente. Siempre se ha considerado que en los niños no se produce este efecto adverso, por lo que en ellos no existe la recomendación de suplementos con piridoxina durante el tratamiento con isoniazida, pero algunos estudios sugieren que esto debe ser reevaluado^{22,23}.

La efectividad del tratamiento para la infección latente por TB depende en gran medida de la adherencia a dicho tratamiento, lo cual garantiza que este sea recibido en su totalidad. Es importante tener el compromiso del personal de

salud, hacer las evaluaciones médicas apropiadas e indicar a los responsables del menor los signos de alarma que deben tenerse en cuenta en caso de presentarse efectos adversos y la conducta que se debe seguir según la situación²⁴⁻²⁶.

Discusión

Esta revisión narrativa de la literatura permitió un acercamiento a los hallazgos más relevantes con respecto al tratamiento de LTBI en los niños. Si bien es cierto que se conoce el mayor riesgo que presentan los niños en contacto con pacientes con TB pulmonar bacilífera de desarrollar TB, con respecto al riesgo que presentan los adultos, es aún de mayor importancia que este peligro ya está claramente documentado en nuestro medio, como lo mostró el hallazgo del estudio de seguimiento de una cohorte de convivientes de pacientes con TB pulmonar bacilífera en Medellín, en el cual se reporta el riesgo al que se enfrentan los niños⁸.

La isoniazida ha sido el régimen mejor estudiado y más empleado, por estar disponible en el medio por mucho más tiempo². Este tratamiento ha demostrado una efectividad importante para disminuir el riesgo de desarrollar TB en los niños en contacto con pacientes con TB pulmonar bacilífera. Aunque esta protección en nuestro medio, donde se presenta una prevalencia de TB que representa una carga intermedia de la enfermedad, puede durar tan solo hasta 2 años y medio, el suministro de este tratamiento a los menores sigue siendo importante.

Aunque se han considerado otros regímenes, aún no están claramente recomendados. No obstante, es importante seguir en la búsqueda de un tratamiento de menor duración y menor cantidad de efectos adversos que garantice la terminación del tratamiento.

La normatividad internacional recomienda el suministro de isoniazida en dosis entre 5 y 10 mg/kg en dosis única diaria (según el protocolo que sea consultado), durante por lo menos 6 meses, a niños menores de 5 años en contacto con pacientes con TB pulmonar bacilífera; las guías de la Organización Mundial de la Salud no mencionan el estado de vacunación con BCG, pero las guías de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades especifican que no se tiene en cuenta el estado de vacunación. Además, en varios protocolos consultados, a pesar del resultado negativo de la prueba de tuberculina, se recomienda el inicio del tratamiento; después de 3 meses, repetir la prueba de tuberculina; si se tornó positiva, continuar con el tratamiento; si persiste negativa, se puede suspender el mismo²².

A pesar de lo anterior, las recomendaciones en el ámbito nacional aún consideran la realización de la prueba de la tuberculina como determinante para el inicio del tratamiento de LTBI. El Protocolo de Vigilancia Epidemiológica del Instituto Nacional de Salud del año 2011 indica que si durante la investigación epidemiológica de campo de casos de TB pulmonar, se encuentran contactos menores de 5 años, y se ha descartado en ellos por completo la presencia de enfermedad tuberculosa activa, se deberá definir el inicio de quimioprofilaxis de acuerdo con lo contemplado en la guía de atención vigente²⁷.

La guía de atención vigente de TB para Colombia reporta las dosis recomendadas en caso de requerirse tratamiento

para LTBI en niños y adolescentes (isoniazida diaria o bisemanal durante 9 meses) y define unos grupos de riesgo a quienes se debe ofrecer tratamiento, entre los cuales se hallan los contactos con TB bacilífera, sobre todo en niños. En esta guía no se especifica si se tiene en cuenta el estado de vacunación o la prueba de tuberculina; tampoco la edad de los menores²⁸.

Según indicación de la Secretaría Seccional de Salud de Antioquia, en el protocolo del año 2010, aún vigente, se sigue teniendo en cuenta el estado de vacunación con BCG y el resultado de la tuberculina para definir el inicio de isoniazida en el tratamiento de infección latente por TB en los menores de 5 años en contacto con pacientes con TB pulmonar bacilífera¹⁹.

La preocupación de muchos expertos en el tema, en cuanto al suministro de tratamiento con isoniazida para LTBI, a pesar de la evidencia a su favor, es la posibilidad de inducir la generación de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la isoniazida²⁹. Este temor debe ser mitigado por el hecho de que las cepas resistentes en menores provienen de contactos enfermos con cepas resistentes; además, es fundamental el fortalecimiento de los programas de control de la TB en el ámbito nacional en cuanto a la búsqueda adecuada de la TB activa en los niños, sobre todo en los contactos de pacientes con TB pulmonar bacilífera, más aún si se piensa iniciar tratamiento para LTBI.

El principio que rige en medicina de primero: "No hacer daño" debe ser aplicado también en el tratamiento para LTBI³⁰; si bien la isoniazida produce varios efectos adversos, su beneficio justifica su utilización, y el suministro bajo condiciones de supervisión estricta disminuye la posibilidad de presentar efectos adversos, principalmente los severos. El seguimiento adecuado de los pacientes, con unas recomendaciones claras sobre manifestaciones clínicas que se relacionan con la aparición de posibles efectos adversos, permite un reconocimiento temprano de dichos efectos y tomar conductas oportunas al respecto.

El seguimiento de los pacientes en tratamiento de LTBI no solo garantiza la disminución de efectos adversos severos, sino que también favorece la adherencia al tratamiento, con un acompañamiento constante; se ha demostrado que los pacientes terminan de manera exitosa el tratamiento, lo que contribuye a su efectividad en la disminución del riesgo de presentar TB activa, además de evitar la aparición de cepas resistentes^{21,22,24,26}.

A pesar de que esta no fue una revisión sistemática, lo cual puede llegar a ser una limitación, dada la literatura que pudo quedar excluida, se intentó hacer un abordaje integral y amplio del tema del tratamiento de LTBI, con una intención crítica hacia el manejo actual que recibe esta, principalmente, en nuestro medio.

Las descripciones que se hacen aquí están enfocadas a nuestro país; sin embargo, pueden ser aplicables a aquellos países con una carga intermedia de TB que no están haciendo un manejo integral de los niños susceptibles de recibir tratamiento de LTBI.

Una postura menos selectiva en cuanto a los pacientes que deben recibir tratamiento para LTBI, además de políticas claras sobre el seguimiento de los menores en dicho tratamiento, siendo incluidos en el Programa de Control de la Tuberculosis, podría subsanar en parte la falta de atención que han recibido los menores en contacto con TB de nuestro país.

Conclusión

En Colombia, se debería dar profilaxis con isoniazida a todos los niños menores de 5 años en contacto con pacientes con TB pulmonar bacilífera, independientemente del estado de vacunación y de la prueba de tuberculina, de acuerdo con las normas internacionales y teniendo en cuenta las recomendaciones para descartar la TB activa y para realizar el seguimiento adecuado del tratamiento en el Programa de Control de la Tuberculosis.

Agradecimientos

A la profesora María Patricia Arbeláez, por compartir sus conocimientos, que hicieron posible la elaboración de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autora declara que no tiene ningún conflicto de intereses para la publicación de este artículo.

Bibliografía

- World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO Report 2011. Ginebra: WHO; 2011. WHO/HTM/TB/2011.16.
- Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010;15:603-22.
- Dye C, Floyd K. Tuberculosis. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2.^a ed. Washington: The World Bank and Oxford University Press; 2006. p. 24.
- World Health Organization. Stop TB Dept. Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. Ginebra: WHO; 2008. WHO/HTM/TB/2008.401.
- Schaaf HS, Zumla AI, eds. Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference. 1.^a ed. Oxford: Saunders Elsevier Ltd.; 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR*. 2000;49(No. RR-6):51.
- World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Ginebra: WHO; 2006. WHO/HTM/TB/2006.371.
- Del Corral H, París SC, Marín ND, Marín DM, López L, Henao HM, et al. IFN γ Response to Mycobacterium tuberculosis, Risk of Infection and Disease in Household Contacts of Tuberculosis Patients in Colombia. *PLoS One*. 2009;4:e8257.
- Hsu KH. Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA*. 1984;251:1283-5.
- Short-course therapy for tuberculosis in infants and children. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ*. 1994;150:1233-9.
- Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001363 [consultado 17 Oct 2011]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001363/abstract>
- Ziakas PD, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1883-9.
- Li J, Munsiff SS, Tarantino T, Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e292-7.
- Bright-Thomas R, Nandwani S, Smith J, Morris JA, Ormerod LP. Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children. *Arch Dis Child*. 2010;95:600-2.
- Aspler A, Long R, Trajman A, Dion MJ, Khan K, Schwartzman K, et al. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomized trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. *Thorax*. 2010;65:582-7.
- Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007;45:715-22.
- New Jersey Medical School National Tuberculosis Center. Management of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: A Guide for the Primary Care Provider [Internet]. 2004 [consultado 26 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.umdnj.edu/globaltb/downloads/products/PediatricGuidelines%20%28Screen%29.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. Atlanta: CDC; 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/publications/LTBI/>
- Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Protocolo de Vigilancia Epidemiológica para la Tuberculosis. [Internet] [consultado 17 Oct 2011]. Disponible en http://www.dssa.gov.co/index.php/component/docman/doc_download/37-tuberculosis
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, United States. *MMWR*. 2005;54(No. RR-15):55.
- Pang SC, Harrison RH, Brearley J, Jegathesan V, Clayton AS. Preventive therapy for tuberculosis in Western Australia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:984-8.
- Bailey WC, Byrd RB, Glassroth JL, Hopewell PC, Reichman LB. Preventive treatment of tuberculosis. *Chest*. 1985;87(2 Suppl):128S-32S.
- Pellock JM, Howell J, Kendig EL Jr, Baker H. Pyridoxine deficiency in children treated with isoniazid. *Chest*. 1985;87:658-61.
- Codecasa LR, Besozzi G. Acceptance of isoniazid preventive treatment by close contacts of tuberculosis cases: a 692-subject Italian study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:208-12.
- Aillinger RL, Moore JB, Nguyen N, Lasus H. Adherence to latent tuberculosis infection therapy among latino immigrants. *Public Health Nurs*. 2006;23:307-13.
- Véjar Mourgués L, Henao RM. Adherencia a quimioprofilaxis de niños chilenos expuestos a tuberculosis del adulto. *Rev Chil Enferm Respir*. 2006;22.
- Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia y Control de Tuberculosis. [Internet]. Colombia: INS; 2011 [consultado 20 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/SubdireccionVigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO-R02.003.0000-014%20TUBERCULOSIS.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. [Internet]. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social [consultado 20 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.pos.gov.co/Paginas/Gu%C3%ADas-de-promoci%C3%B3n-de-la-salud-y-prevenci%C3%B3n-de-la-enfermedad-.aspx>
- Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:498-510.
- Smith BM, Menzies D. Treatment of latent TB: first do no harm. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:491-3.