

Guía^{de} práctica clínica

Evaluación, tratamiento y seguimiento
de niños en contacto con pacientes con
tuberculosis pulmonar en Colombia

Editores académicos

Dione Benjumea-Bedoya
Iván D. Flórez



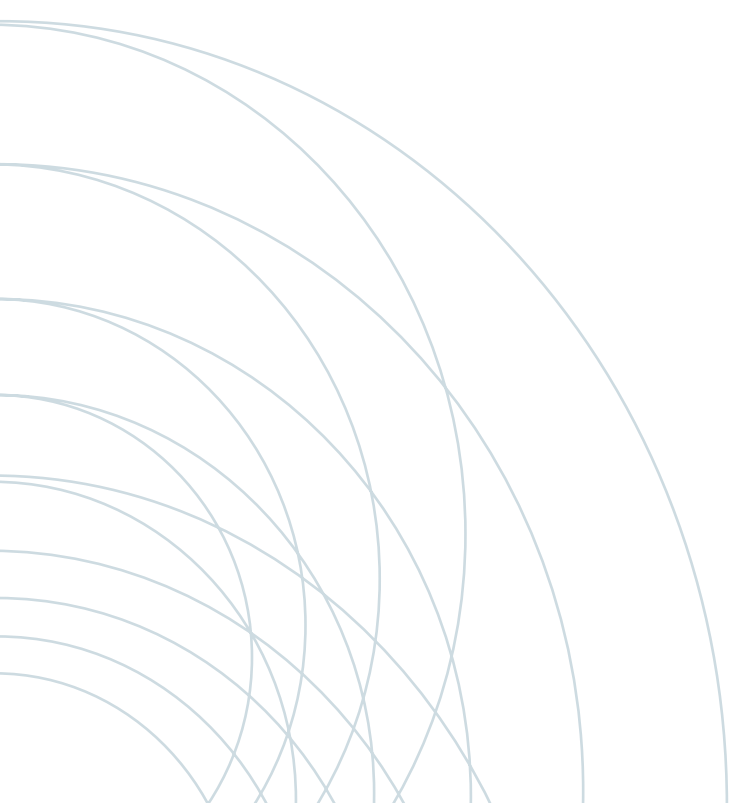
Ciencias



Entidad ejecutora del programa de investigación



Entidades coejecutoras del programa de investigación



The background features a complex pattern of overlapping circles and a dot grid. The circles are thin, light green lines that vary in size and are scattered across the page. A semi-transparent dot pattern, consisting of small circles in shades of grey, pink, and yellow, is also present, creating a textured effect. The overall color palette is soft and pastel.

Guía^{de}
práctica
clínica

Guía^{de} práctica clínica

evaluación, tratamiento y seguimiento
de niños en contacto con pacientes con
tuberculosis pulmonar en Colombia

Editores académicos

Dione Benjumea-Bedoya
Iván D. Flórez



Fondo
Editorial

50
años

Medellín, Colombia

Catalogación en la publicación – Biblioteca Nacional de Colombia

Guía de práctica clínica : evaluación, tratamiento y seguimiento de niños en contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar en Colombia / editores académicos, Dione Benjumea-Bedoya, Iván D. Flórez. -- Primera edición. -- Medellín : Fondo Editorial CIB, 2025.

1 recurso en línea : archivo de texto: PDF.

Incluye datos curriculares de los editores.

ISBN 978-628-7505-91-9

1. Tuberculosis en niños - Diagnóstico 2. Tuberculosis pulmonar - Transmisión 3. Enfermedades respiratorias pediátricas - Cuidado y tratamiento I. Benjumea-Bedoya, Dione, editora II. Flórez, Iván D., editor

CDD: 618.922952 ed. 23

CO-BoBN- a1158391

© Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación

© Varios autores, 2025

Primera edición, octubre de 2025

e-ISBN: 978-628-7505-91-9

Fondo Editorial CIB

Cra. 72A N.o 78B - 141.

Tel.: (604) 605 1808 ext.: 235

www.cib.org.co/productos/

fondoeditorial@cib.org.co

Evaluador académico

Celia Martínez de Cuellar

Profesora adjunta de pediatría, Cátedra y Servicio de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Coordinadora de investigación y editora de la Revista del Instituto de Medicina Tropical, coordinadora del posgrado de Infectología Pediátrica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción

Coordinación

Viviana Díaz

Edición y corrección de estilo

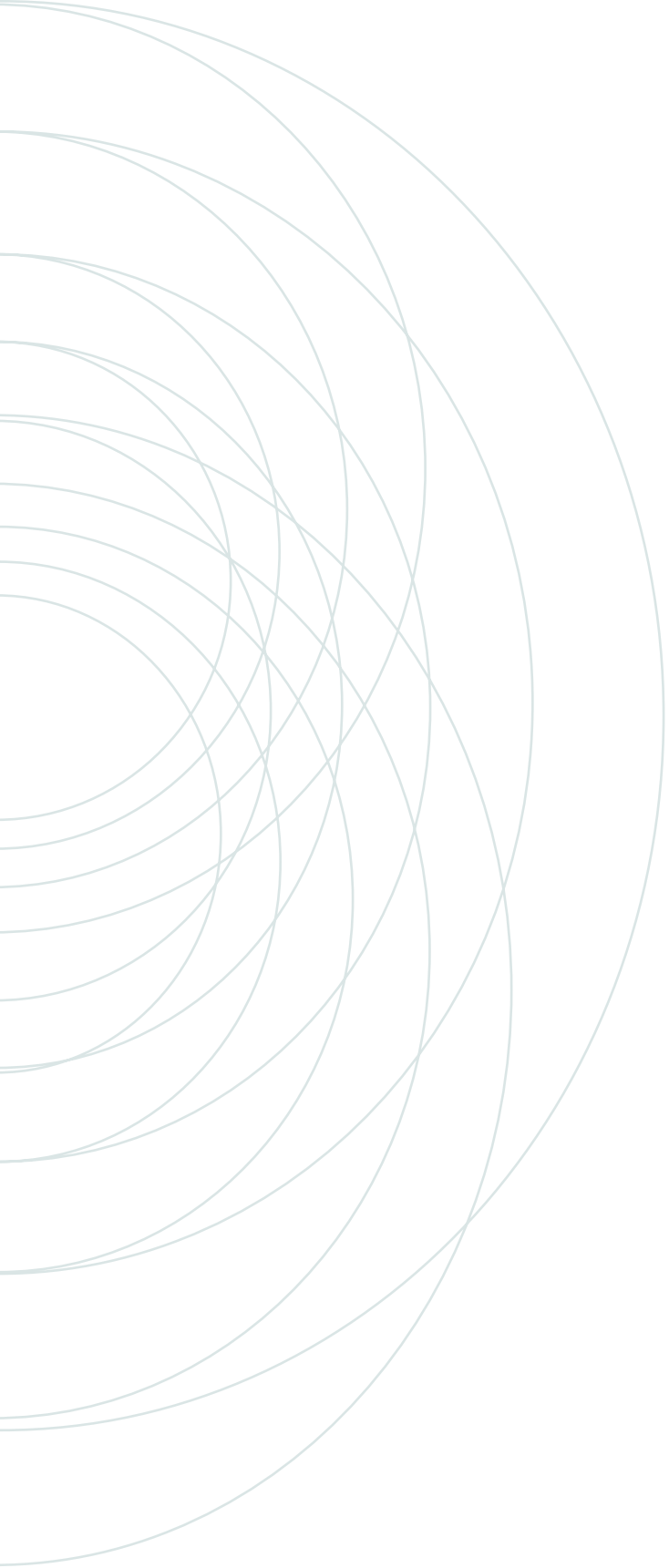
Sebastián Álvarez Díaz

Diseño y diagramación

Sebastian Cardona Gómez

Esta guía de práctica clínica es un producto del proyecto de investigación “Actualización de los lineamientos para la evaluación, tratamiento y seguimiento de niños contacto de pacientes con TB pulmonar. Elaboración de una Guía de Práctica Clínica”, el cual hace parte del programa de investigación “Atención de niños contacto de pacientes con tuberculosis pulmonar: contribución a la actualización de los lineamientos nacionales a partir de la evidencia internacional disponible y de la generación de nueva evidencia local”, financiado por el [Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación \(Minciencias\)](#) en la convocatoria 842-2019, mediante el contrato 902-2019.

Medellín, Colombia 2025



A todas las personas que han contribuido, por pequeño
que consideren que haya sido su aporte, a que los
resultados de investigación se pudieran consolidar en una
política pública para el país.

DIONE BENJUMEA-BEDOYA
IVÁN D. FLÓREZ
GRUPO DESARROLLADOR



De la investigación a la política pública



Tabla de contenido

- 1 Guía de práctica clínica para la evaluación, tratamiento y seguimiento de niños en contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar en Colombia

Grupo desarrollador
- 2 Propuesta de implementación de la Guía de práctica clínica para la evaluación, tratamiento y seguimiento de niños en contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar en Colombia

Grupo desarrollador
- 3 Guía para padres y cuidadores acerca de los lineamientos para la evaluación, tratamiento y seguimiento de niños en contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar en Colombia

Grupo desarrollador
- 4 Guía de práctica clínica para la evaluación, tratamiento y seguimiento de niños en contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar en Colombia (versión corta)

Grupo desarrollador
- 5 Anexos



Editores académicos

Dione Benjumea-Bedoya

Médica, Magíster en Epidemiología y Doctora en Salud Pública de la [Universidad de Antioquia](#). Se ha desempeñado como médica general en instituciones públicas y privadas. Participó como médica del programa de tuberculosis y como líder de vigilancia epidemiológica. Actualmente, es docente de la Corporación Universitaria Remington ([Uniremington](#)) y de la [Universidad de Antioquia](#), y ha sido médica experta en tuberculosis de la Secretaría Seccional de Salud de Antioquia.

Fue líder del Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria de [Uniremington](#). Sus principales aportes científicos e investigativos los ha realizado en el campo de la tuberculosis infantil, en general, en la epidemiología de las enfermedades infecciosas. Adicionalmente, ha dedicado parte de su trabajo a la investigación de la implementación como apuesta para lograr intervenciones efectivas en salud pública.

Dentro de sus publicaciones destacadas se encuentran *Integrated care for latent tuberculosis infection (LTBI) at a primary health care facility for refugees in Winnipeg, Canada: a mixed-methods evaluation* (2019), *Risk of infection and disease progression in children exposed to tuberculosis at home, Colombia* (2019), *Costo-efectividad de un tratamiento antituberculoso alternativo: seguimiento a convivientes residenciales de los pacientes* (2012), *Tratamiento para la infección latente por tuberculosis en niños: recomendaciones internacionales y para Colombia* (2012).



Iván D. Flórez

Médico, Especialista en Pediatría y Magíster en Ciencias Clínicas de la [Universidad de Antioquia](#), Doctor en Metodología de la Investigación en salud de la [Universidad de McMaster](#), en Hamilton, Canadá.

Es profesor del Departamento de Pediatría y Puericultura e investigador de la Unidad de Evidencia y Deliberación para la toma de decisiones (UNED) en la [Universidad de Antioquia](#), Medellín (Colombia) y Pediatra en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en Clínica Las Américas (AUNA), Medellín, Colombia. Adicionalmente, es el líder de la Colaboración AGREE (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*), el Director de Cochrane Colombia, Editor en jefe de la Revista *Clinical and Public Health Guidelines* órgano oficial de *Guidelines International Network* y profesor asistente en [McMaster University of Hamilton](#) (Canadá)

Su investigación se enfoca en pediatría, síntesis de evidencia para informar decisiones en salud en todos los niveles, el desarrollo e implementación de guías de práctica clínica, metaanálisis en red y la transferencia del conocimiento.



Presentación

Para el grupo desarrollador de la guía es un honor presentar a la comunidad científica la *Guía de práctica clínica de evaluación, tratamiento y seguimiento de niños en contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar en Colombia*, producto de un enorme esfuerzo enmarcado en un programa de investigación en tuberculosis infantil, financiado por Minciencias, gracias a la convocatoria 842 de 2019. Nuestra guía es la consolidación de años de trabajo, en investigación, de diferentes grupos conformados por académicos, investigadores, clínicos y tomadores de decisiones, que pertenecen a instituciones públicas, privadas y mixtas; así como la materialización de todo este esfuerzo en un producto útil en salud pública.

Nuestro grupo, conformado por expertos académicos, clínicos e investigadores, así como representantes de organizaciones clave en el sistema de salud y representantes de pacientes, evaluó la evidencia, el contexto y las preferencias de los pacientes y sus cuidadores con el propósito de emitir las recomendaciones más actualizadas y contextualizadas posibles, las cuales posibilitarán el enfoque de los pacientes con tuberculosis en el sistema de salud colombiano.

En el mundo, se encuentran disponibles guías sobre tuberculosis que abordan la tuberculosis infantil y la infección tuberculosa. Estas guías cuentan con calidad metodológica variable y, usualmente, han sido desarrolladas para dos contextos específicos, uno de muy alta carga de tuberculosis y, otro, de baja carga de la enfermedad. En cuanto a tuberculosis, Colombia se ve enfrentada a un doble reto, ser un país con carga media de la enfermedad donde persiste la tuberculosis activa, pero que, también, debe procurar por el cumplimiento de metas de eliminación de la tuberculosis en un futuro intermedio, por lo que debe trabajar arduamente en el tratamiento de la infección para cortar la cadena de transmisión, a fin de evitar la aparición de nuevos casos. Por esto, se hizo necesario desarrollar una guía contextualizada para Colombia.

Nos sentimos orgullosos de un proceso que siguió los más altos estándares metodológicos, en el desarrollo de Guías de Práctica Clínica basadas en evidencia, para resumir y evaluar la evidencia disponible, que nos ayudó a responder las preguntas preestablecidas, mediante un proceso metodológico, estricto, participativo y transparente en el que aplicamos la evidencia internacional, local y aspectos clave de costos, disponibilidad y factibilidad de las intervenciones, en busca de formular las mejores recomendaciones para el contexto colombiano y, así, ayudar a disminuir la brecha que existe entre el conocimiento y la práctica clínica, y apoyar la formulación de políticas en el abordaje de estos pacientes en el país.

El producto final de este proceso incluye una guía completa, con sus respectivos anexos (presente documento); una guía corta, útil para la consulta rápida del personal de salud; una guía para padres y cuidadores, y una guía con recomendaciones generales para su implementación. Esperamos que, estas recomendaciones, sean útiles para los ministerios, las secretarías, los clínicos encargados de la atención de estos niños en todos los niveles y que apoyen a la formulación de la normatividad de la tuberculosis en el país.

Dione Benjumea-Bedoya

PH. D. EN SP.

Iván D. Flórez

PH. D. EN METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

Prólogo

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas más antiguas y, a pesar de los avances en la medicina, sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, especialmente, en países con alta carga de enfermedad como Colombia. En el ámbito pediátrico, la tuberculosis latente (ILTb) o infección por tuberculosis constituye un reto significativo, pues, muchos niños que presentan esta condición, no muestran síntomas evidentes, lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento oportuno.

Desde la publicación de la última *Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis en Pediatría* (2007), se han dado avances importantes en el conocimiento de la enfermedad, en la comprensión de sus mecanismos de transmisión y en las estrategias de diagnóstico y tratamiento. Estos avances, basados en la investigación científica más reciente y en la experiencia clínica acumulada, han permitido rediseñar las recomendaciones para mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis en los niños.

En este contexto, se presenta la nueva versión de esta guía de práctica clínica, un esfuerzo conjunto de expertos en pediatría, neumología, infectología, cuidado intensivo, radiología, salud pública, referentes de programas de tuberculosis, representantes de los pacientes y tomadores de decisión, cuyo objetivo es proporcionar a los profesionales de la salud las herramientas más actualizadas y basadas en evidencia para abordar de manera eficaz la tuberculosis latente y activa en la población pediátrica.

Esta actualización surge como resultado de un exhaustivo proceso de revisión sistemática que integra las definiciones más recientes, las mejores evidencias disponibles y las recomendaciones adaptadas al contexto nacional. La nueva guía tiene como objetivo ser un recurso práctico para los profesionales de la salud, promoviendo un abordaje integral que facilite una identificación oportuna, un tratamiento eficaz y un seguimiento adecuado de los niños en contacto con casos de tuberculosis pulmonar.

Entre las principales actualizaciones de esta nueva edición, se encuentran las recomendaciones sobre los métodos de diagnóstico, que incluyen el uso de nuevas pruebas y las pautas terapéuticas, con énfasis en tratamientos más seguros, eficaces, con mejor adherencia y menor impacto para la salud infantil. También, se abordan nuevas estrategias de prevención y seguimiento, esenciales para evitar la progresión de la infección a tuberculosis activa, una condición que, si no es tratada adecuadamente, puede tener consecuencias graves para la salud del niño.

Es importante recordar que, la tuberculosis latente y activa, no son solo problemas de los profesionales de la salud, sino eventos de salud pública que requieren el compromiso de todos los actores involucrados. La detección temprana, el tratamiento y seguimiento adecuados de los niños con tuberculosis pueden prevenir la aparición de formas graves de la enfermedad, lo que es fundamental para reducir la carga de esta patología en nuestra sociedad.

Agradecemos a todos los colaboradores que, con su esfuerzo, dedicación y experiencia, hicieron posible esta actualización. Confiamos en que este documento será una herramienta valiosa para médicos, enfermeras, técnicos de laboratorio y todos aquellos que trabajan en el manejo de la tuberculosis en niños. Este, no solo tiene como objetivo ser un recurso práctico para los profesionales de la salud, promoviendo un abordaje integral que facilite una identificación oportuna, un tratamiento eficaz y un seguimiento adecuado de los niños en contacto con casos de tuberculosis pulmonar, sino que, también, se propone concientizar a la sociedad sobre la importancia de la prevención y la detección temprana, en aras de proteger la salud de nuestros niños y, por ende, el futuro de nuestro país.

CARLOS GARCÉS SAMUDIO

Pediatra; especialista en Enfermedades Infecciosas;
docente, Universidad de Antioquia.

Clínica Cardio VID.
Fundación Antioqueña de Infectología.

A todas las personas que han apoyado este proceso de años que, con el concurso de ustedes, continuará con el sueño de impactar positivamente la vida de los niños y, en general, de las personas que de alguna forma se pueden ver afectadas por la tuberculosis.

A los estudiantes de pregrado, especialización clínica, maestría y doctorado; a los voluntarios que han aportado desinteresadamente al desarrollo de este programa, compartiendo todos sus conocimientos y capacidades; a las instituciones que nos han apoyado de diferentes maneras, incluyendo el personal administrativo; al personal de los programas de tuberculosis en todos los niveles: nacional, departamental, municipal y, de las instituciones de salud, a todos aquellos que como nosotros creen que, a través de los procesos de investigación, podremos seguir aportando a mejorar la calidad de vida de nuestros niños y de la población en general.

A todos los niños y niñas, y a sus familias, por permitirnos acompañarlos en sus procesos.

GRUPO DESARROLLADOR

Instituciones participantes

Entidad ejecutora del programa de investigación



Entidades coejecutoras del programa de investigación



Entidades colaboradoras del programa de investigación



Institución líder en la guía de práctica clínica



Institución líder en la metodología de la guía de práctica clínica



Entidades y asociaciones científicas participantes en el desarrollo de la guía de práctica clínica



Secretaría de Salud



Grupo desarrollador

La última guía de tuberculosis (TB) disponible en Colombia es del año 2007¹ y, desde entonces, se han producido varios cambios en abordajes diagnósticos y terapéuticos, especialmente, en TB latente. Desarrollamos la *Guía de práctica clínica (GPC) de evaluación, tratamiento y seguimiento de niños en contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar en Colombia*, luego de la formulación clara de la Guía de Práctica Clínica y la definición de sus alcances y objetivos, con un equipo concreto de coordinación general del proyecto y su respectivo grupo desarrollador para unos usuarios y población blanco específico¹.

Instituciones participantes²

Función de las instituciones en la guía de práctica clínica y el programa	Descripción de instituciones
Entidad ejecutora del programa de investigación	Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB)
Entidades coejecutoras del programa de investigación	Corporación Universitaria Remington (Uniremington) Universidad de Antioquia (UdeA) Universidad Pontificia Bolivariana (UPB) CorpoGen Secretaría de Salud de Medellín
Entidades colaboradoras del programa de investigación	Secretaría de Salud de Bello Secretaría de Salud de Itagüí Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU)
Institución líder en la guía de práctica clínica	Corporación Universitaria Remington (Uniremington)
Institución líder en la metodología de la guía de práctica clínica	Universidad de Antioquia (UdeA)
Entidades y asociaciones científicas participantes en el desarrollo de la guía de práctica clínica	Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (Minsalud) Instituto Nacional de Salud de Colombia Secretaría Distrital de Salud de Bogotá Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP) Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP)

¹ El desarrollo de las preguntas, protocolos, publicaciones e información relevante para la preparación de la presente guía está disponible en el siguiente enlace: <https://www.uniremington.edu.co/facultades/facultad-de-ciencias-de-la-salud/investigacion/>

² Esta guía de práctica clínica es un producto del proyecto de investigación «Actualización de los lineamientos para la evaluación, tratamiento y seguimiento de niños contacto de pacientes con TB pulmonar. Elaboración de una Guía de Práctica Clínica», el cual hace parte del programa de investigación «Atención de niños contacto de pacientes con tuberculosis pulmonar: contribución a la actualización de los lineamientos nacionales a partir de la evidencia internacional disponible y de la generación de nueva evidencia local», financiado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias) en la convocatoria 842-2019, mediante el contrato 902-2019.

Composición del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG)

Nombre	Función	Profesión/ ocupación	Filiación institucional
Dione Benjumea-Bedoya	Líder temática de la GPC	Médica Epidemióloga	Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington (Uniremington), Medellín, Colombia
Iván D. Flórez	Líder metodológico de la GPC	Pediatra Epidemiólogo	Grupo de investigación clínica en enfermedades del niño y del adolescente (Pediencias), Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia School of Rehabilitation Science, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia
Jaime Alberto Robledo-Restrepo	Experto clínico y de campo	Médico Microbiólogo, investigador en TB	Unidad de Bacteriología y Micobacterias, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín, Colombia Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), Medellín, Colombia
María Patricia Arbeláez-Montoya	Experto clínico y de campo	Médica Epidemióloga, investigadora en TB	Grupo de Epidemiología, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia (UdeA), Medellín, Colombia
Andrés Felipe Estupiñán-Bohórquez	Equipo metodológico	Médico Epidemiólogo clínico	Grupo de investigación en salud familiar y comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington (Uniremington), Medellín, Colombia
Vanessa Sofía Sabella-Jiménez	Equipo metodológico	Médica Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica	Departamento de Salud Pública, División de Ciencias de la Salud, Universidad del Norte (Uninorte), Barranquilla, Colombia Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington (Uniremington), Medellín, Colombia

Continúa tabla

Continuación tabla

Nombre	Función	Profesión/ ocupación	Filiación institucional
Andrea Victoria Restrepo-Gouzy	Experto clínico y de campo	Pediatra Infectóloga	Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
Claudia Patricia Beltrán-Arroyave	Experto clínico y de campo	Pediatra Infectóloga	Grupo de investigación en enfermedades del niño y el adolescente (Pedienciencias), Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, Universidad de Antioquia (UdeA), Medellín, Colombia
Jurg Niederbacher-Velásquez	Experto clínico y de campo	Médico pediatra Neumólogo	Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP)
Jairo Bedoya Giraldo	Experto clínico y de campo	Médico pediatra Neumólogo	Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP)
Isabel Cristina Hurtado-Palacios	Experto clínico y de campo	Médica pediatra Infectóloga	Asociación Colombiana de Infectología (ACIN)
Fernando Nicolás Montes-Zuluaga	Experto clínico y de campo	Médico Programa Municipal de TB Medellín	Secretaría de Salud de Medellín, Medellín, Colombia
Oscar Andrés Cruz-Martínez	Experto clínico y de campo	Enfermero Magíster en Salud y Seguridad Laboral, Referente Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (participó hasta el 30 de junio de 2023)	Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNCPT), Minsalud, Bogotá, Colombia
Lina Marcela Cadavid-Álvarez	Experto clínico y de campo	Radióloga infantil	Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), Medellín, Colombia

Continúa tabla

Continuación tabla

Nombre	Función	Profesión/ ocupación	Filiación institucional
Javier Mauricio Sierra Abaunza	Equipo metodológico	Pediatra Epidemiólogo	Grupo de investigación clínica en enfermedades del niño y el adolescente (Pediencias), Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
Claudia Marcela Vélez	Equipo metodológico	Médica Epidemióloga	Grupo de investigación clínica en enfermedades del niño y el adolescente (Pediencias), Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia Faculty of Health Sciences, McMaster Health Forum McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Anibal Vicente Arteaga-Noriega	Equipo metodológico	Enfermero Epidemiólogo	Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington (Uniremington), Medellín, Colombia
Carlos Andrés Vargas-Alzate	Equipo metodológico	GESIS Epidemiólogo (participó desde el 07 de febrero de 2023)	Grupo de Investigación en Neurociencias y Envejecimiento – GISAM, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington (Uniremington), Medellín, Colombia.
Jorge Humberto Botero-Garcés	Equipo metodológico	Médico Estadístico	Grupo de Parasitología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia (UdeA), Medellín, Colombia
Andrea Juliana Gómez	Equipo metodológico	Médica pediatra Epidemióloga	Universidad CES, Medellín, Colombia
Mónica Gil-Artunduaga	Equipo metodológico	Médica pediatra Epidemióloga	Universidad Libre, Cali, Valle del Cauca, Colombia
David Castaño-Osorio	Equipo metodológico	Médico internista Epidemiólogo	Fundación Clínica del Norte, Medellín, Colombia
María Lucía Cataño Jaramillo	Equipo metodológico	Médica pediatra Intensivista	Hospital General de Medellín, Medellín, Colombia

Continúa tabla

Continuación tabla

Nombre	Función	Profesión/ ocupación	Filiación institucional
Víctor Hugo Andrade-Agudelo	Experto clínico y de campo	Médico asistencial programa TB Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS)	Secretaría de Salud de Medellín, Medellín, Antioquia, Colombia
Maribel Murillo Tenorio	Experto clínico y de campo	Psicóloga experiencia en programa de TB	Secretaría Departamental de Salud del Valle del Cauca, Colombia
Dora Elena Vanegas-Rojas	Representante de pacientes	Paciente con tuberculosis y madre de niño con infección latente por tuberculosis (ILTb)	No aplica
Esteban Villegas-Arbeláez	Equipo metodológico	Médico Epidemiólogo	Clínica CES, Medellín, Colombia
Yenifer Carime Hoyos Méndez	Equipo metodológico	Médica Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica (participó hasta el 31 de enero de 2021)	Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia (UdeA), Medellín, Colombia
Sebastián Guzmán Cano	Equipo metodológico	Médico Epidemiólogo (participó hasta el 31 de enero de 2021)	Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington (Uniremington), Medellín, Colombia
Jhon Henry Osorio Castaño	Equipo metodológico	Enfermero Epidemiólogo (participó desde el 06 de marzo de 2021 hasta el 30 de diciembre de 2022)	Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington (Uniremington), Medellín, Colombia
Lizeth Andrea Paniagua-Saldarriaga	Experto clínico y de campo	Médica experta en programa departamental de TB	Fundación Ancla, Medellín, Colombia

Continúa tabla

Continuación tabla

Nombre	Función	Profesión/ ocupación	Filiación institucional
Lina María Pedraza-Moreno	Experto clínico y de campo	Enfermera, Referente técnico programa distrital de TB	Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, Bogotá, Colombia
Claudia Llerena-Polo	Experto clínico y de campo	Bacterióloga Magíster en Ciencias Biológicas, Representante INS-LNR	Grupo de Micobacterias Dirección Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia
Roberto Bejarano Rojas	Experto clínico y de campo	Médico Referente encargado Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNCPT) (participó desde el 01 de septiembre de 2023 hasta el 30 de octubre de 2023)	Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNCPT), Minsalud, Bogotá, Colombia
Sandra Marina Ariza Matiz	Experto clínico y de campo	Enfermera, Referente Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNCPT) (participó desde el 01 de octubre de 2023)	Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNCPT), Minsalud, Bogotá, Colombia
María Yesenia Perea Torres	Apoyo administrativo	GESIS	Corporación para Investigaciones Biológicas-CIB Corporación Universitaria Remington (Uniremington), Medellín, Colombia

Nota. El Dr. Cristian Eduardo Navarro, médico, neurólogo clínico, epidemiólogo y evaluador económico en salud (Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia; Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia), participó como líder del estudio de costo efectividad de la prueba de tuberculina (TST) contra las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRAS), que se empleó en la evidencia que soporta la recomendación de la [pregunta 2](#) sobre diagnóstico de infección latente por tuberculosis (ILT_B).

Definiciones

Adherencia/cumplimiento de tratamiento

Se define cómo tomar, al menos, el 80 % de las dosis dentro del período de tiempo definido por el protocolo².

Complicaciones de la tuberculosis (TB) activa

Cualquier complicación asociada a la enfermedad por tuberculosis (TB) o derivada del tratamiento suministrado.

Contacto con tuberculosis (TB)

El contacto estrecho con TB está definido como toda persona que tenga contacto estrecho por más de 6 horas diarias en el ámbito familiar, comunitario, o institucional. Para el propósito de este protocolo, se define como contacto de TB al niño o adolescente menor de 18 años que haya tenido contacto con un paciente con tuberculosis pulmonar. Dado que, en los niños, usualmente se considera cualquier contacto de TB como de alto riesgo.

Cuidado estándar

Se define como la entrega semanal y supervisada del medicamento en una institución de salud, por parte de los profesionales sanitarios (en el caso del esquema de rifapentina e isoniazida), y la entrega mensual del mismo con evaluación mensual, por parte de profesionales en medicina y enfermería en el caso del esquema no supervisado.

Especificidad

Probabilidad de que la prueba dé negativa si la enfermedad está ausente (paciente sano o con patrón de referencia negativo). También, se puede definir como la proporción de verdaderos negativos respecto al total de sujetos sanos.

Falsos negativos

Enfermos con la prueba negativa.

Falsos positivos

No enfermos con la prueba positiva.

Hallazgos radiológicos de tuberculosis (TB) activa

Se considera una radiografía de tórax consistente con TB si se encuentran uno o más de los siguientes hallazgos: compresión de la vía aérea y/o desplazamiento de la tráquea, densidad del tejido blando sugestiva de linfadenopatía, opacificación del espacio aéreo, imagen micro nodular (miliar o mayor diseminado y bilateral), derrame pleural, cavidades, espondilitis vertebral, derrame pericárdico.

Infección por VIH

Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), independientemente del estadio clínico (incluida la enfermedad clínica grave o estadio 4 o SIDA), confirmada según criterios de laboratorio, de acuerdo con el protocolo vigente para ese momento.

Inmunosupresión y otras comorbilidades

Se utilizarán las definiciones de las enfermedades según los criterios empleados por los autores de los estudios encontrados.

LR+ y LR- (razones de verosimilitud positiva y negativa)

Se define como la razón entre la probabilidad de tener determinado resultado del *test* en la población con la condición contra tener el mismo resultado en la población sin la condición. Es decir, la proporción de *test* positivos en los individuos con la condición en estudio dividido por la proporción de *test* positivos en los individuos sin la condición en estudio, nos indica la magnitud y el sentido



del cambio de la probabilidad previa y posterior al *test* según sea el resultado del *test* diagnóstico. Si tomamos un *test* que tiene solo dos valores posibles, positivo o negativo, tendremos un valor de LR (+), que representa la magnitud del cambio en caso de presentar un test positivo, y un LR (-), que representa la magnitud del cambio en caso de presentar un resultado negativo.

Monitoreo clínico periódico

Se define como aquel seguimiento realizado por profesionales sanitarios (personal de enfermería, médicos o pediatras), con una periodicidad definida, mediante el cual se busca detectar tempranamente signos y síntomas que sugieren la ocurrencia de efectos adversos derivados de la medicación tales como náuseas, emesis, dolor abdominal, inapetencia, astenia, adinamia, coluria, acolia, ictericia, lesiones mucocutáneas o alteraciones neurológicas.

Niño o adolescente en contacto con persona con tuberculosis (TB) pulmonar resistente

Niño o adolescente menor de 18 años que haya tenido contacto con un paciente con TB pulmonar que sea resistente a uno o más medicamentos antituberculosos. El contacto estrecho de TB está definido como toda persona que tenga contacto estrecho por más de 6 horas diarias en el ámbito familiar, comunitario o institucional. Para el propósito de este protocolo, se define como contacto de TB al niño o adolescente menor de 18 años que haya tenido contacto con un paciente con tuberculosis pulmonar, dado que en los niños, usualmente, se considera cualquier contacto de TB como de alto riesgo.

Niño o adolescente en contacto con persona con tuberculosis (TB) pulmonar sensible

Niño o adolescente menor de 18 años que haya tenido contacto con un paciente con TB pulmonar, ocasionada por un microorganismo que no se haya demostrado resistencia a los antimicrobianos. El contacto estrecho de TB está definido como toda persona que tenga contacto estrecho por más de 6 horas diarias en el ámbito familiar, comunitario, o institucional. Para el propósito de este protocolo, se define como contacto de TB al niño o adolescente menor de 18 años que haya tenido contacto con un paciente con tuberculosis pulmonar, dado que, en los niños, usualmente se considera cualquier contacto de TB como de alto riesgo.

Progresión a tuberculosis (TB) activa

Cambio del estado de TB latente (o infección por TB) a TB activa.

Prueba cutánea de tuberculina

Método estándar para determinar si una persona está infectada por el microorganismo *Mycobacterium tuberculosis*³.

Prueba de liberación de interferón gamma

Examen que permite cuantificar el interferón-gamma, producido por linfocitos-T sensibilizados, en respuesta al contacto con antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*, para así complementar el diagnóstico de infección latente por tuberculosis⁴.

Reacciones adversas

Todos aquellos signos y síntomas que pudieran ser expresión de alguna alteración orgánica o fisiológica en el niño, producto de estar tomando el medicamento a las dosis indicadas, pueden ser detectadas durante el interrogatorio a los niños y/o sus cuidadores clínicamente durante las evaluaciones médicas o mediante pruebas de laboratorio.

³ Características de la prueba, disponibles en https://www.cdc.gov/tb/es/communication-resources/hoja-informativa-la-prueba-cutanea.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/testing/skintesting_es.htm

⁴ Características de la prueba IGRA, disponibles en <https://acortar.link/BwjFI>

Sensibilidad

Probabilidad de que la prueba dé positiva si la condición de estudio está presente (paciente enfermo o con patrón de referencia positivo). También, se puede definir como la proporción de verdaderos positivos respecto al total de enfermos.

Signos y síntomas de tuberculosis (TB) activa

Se incluyen como signos o síntomas de TB activa en el paciente en contacto con TB uno o varios de los siguientes⁵:

Tos persistente

Tos persistente (>2 semanas), que no remite.

Pérdida de peso y pobre ganancia de peso

Pérdida de peso o muy bajo peso (peso para la edad menor que -3Z); bajo peso (peso para la edad menor que -2Z); pérdida de peso confirmada (>5 %) desde la última visita; no ganancia de peso (cuando en los dos últimos controles hay un estancamiento o el niño no sube de peso).

Fiebre persistente inexplicable

Fiebre (>38 °C) persistente (>1 semana) inexplicable reportada por el tutor o registrada objetivamente, al menos una vez.

Letargia persistente/disminución del nivel de actividad

Letargia persistente inexplicable, reducción del nivel de actividad o del juego reportada por el padre/cuidador.

Signos y síntomas adicionales en lactantes de 0-60 días (o neonatos)

Neumonía neonatal o hepatoesplenomegalia inexplicable o enfermedad similar a sepsis. Si se han descartado otras causas o no responde al tratamiento apropiado para la misma.

Linfadenopatía

Adenopatías axilares (diámetro >1,0 cm), supraclaviculares (diámetro >0,5 cm), cadenas cervicales (diámetro >1,0 cm), inguinales (diámetro >1,5 cm) o adenitis que no se autolimita o no mejora con tratamiento antibiótico para piógenos usuales.

Sudoración

Sudoración nocturna.

Tuberculosis (TB) activa

Enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*.

Tuberculosis (TB) extremadamente drogo resistente (XDR)

Tuberculosis causada por un microorganismo con resistencia a la isoniacida y a la rifampicina, así como a todas las fluoroquinolonas y, por lo menos, a uno de tres medicamentos inyectables de segunda línea (p. ej., amikacina, kanamicina o capreomicina).

Tuberculosis (TB) latente

Estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sin manifestaciones clínicas de tuberculosis activa. No hay ninguna prueba de referencia para la detección directa de la infección por *M. tuberculosis* en los seres humanos. La gran mayoría de las personas infectadas no tiene signos o síntomas de tuberculosis, pero corren el riesgo de desarrollar tuberculosis activa (OMS). En los documentos más recientes de la OMS, se denomina también como infección por tuberculosis (ITB).

⁵ Otros síntomas o signos que sugieren tuberculosis activa dependen del órgano afectado e incluyen meningitis aguda, subaguda o crónica, especialmente, cuando cursa con hidrocefalia, neumonía complicada, hepatoesplenomegalia, adenitis generalizada, artritis séptica, hematuria, piuria estéril.

Tuberculosis (TB) mono-resistente

Tuberculosis causada por un microorganismo con resistencia a un solo medicamento antituberculoso de primera línea.

Tuberculosis (TB) multidrogorresistente (MDR)

Tuberculosis causada por un microorganismo con multirresistencia al tratamiento (resistencia a isoniacida y rifampicina).

Tuberculosis (TB) sensible

Enfermedad causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* sin documentación de resistencia a los antimicobacterianos (isoniacida, rifampicina, fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea).

Tratamiento preventivo

Tratamiento ofrecido, a los individuos considerados en riesgo para enfermedad por TB, para disminuir el riesgo en mención. También, se refiere al tratamiento de TB latente, terapia preventiva de TB o tratamiento de infección por TB.

Verdaderos negativos

No enfermos con la prueba negativa.

Verdaderos positivos

Enfermos con la prueba positiva.

Tabla 1. Resumen de **recomendaciones**

1	Recomendamos la realización de la radiografía de tórax para la tamización de TB activa en todos los niños y adolescentes menores de 18 años que hayan estado en contacto con pacientes con TB pulmonar, en lugar de usar solamente la búsqueda de signos y síntomas sospechosos de TB (certeza moderada. Recomendación fuerte).
2	Recomendamos la realización de pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA), específicamente, la prueba de QuantiFERON-TB®, como prueba diagnóstica para infección por TB, en niños y adolescentes que tengan entre 2 y 18 años y hayan estado en contacto con pacientes con TB pulmonar. En niños menores de 2 años, y mientras la prueba se implementa completamente en Colombia, recomendamos realizar la prueba de tuberculina (certeza baja. Recomendación fuerte).
3.1	Recomendamos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos en niños menores de 5 años sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación fuerte).
3.2	Sugerimos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos en niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años, sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación condicional).
3.3	Sugerimos el tratamiento de la ITB con isoniazida durante 6 meses, solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación condicional).
3.4	No recomendamos el tratamiento de la ITB en niños y adolescentes menores de 18 años sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria (certeza baja. Recomendación fuerte en contra).

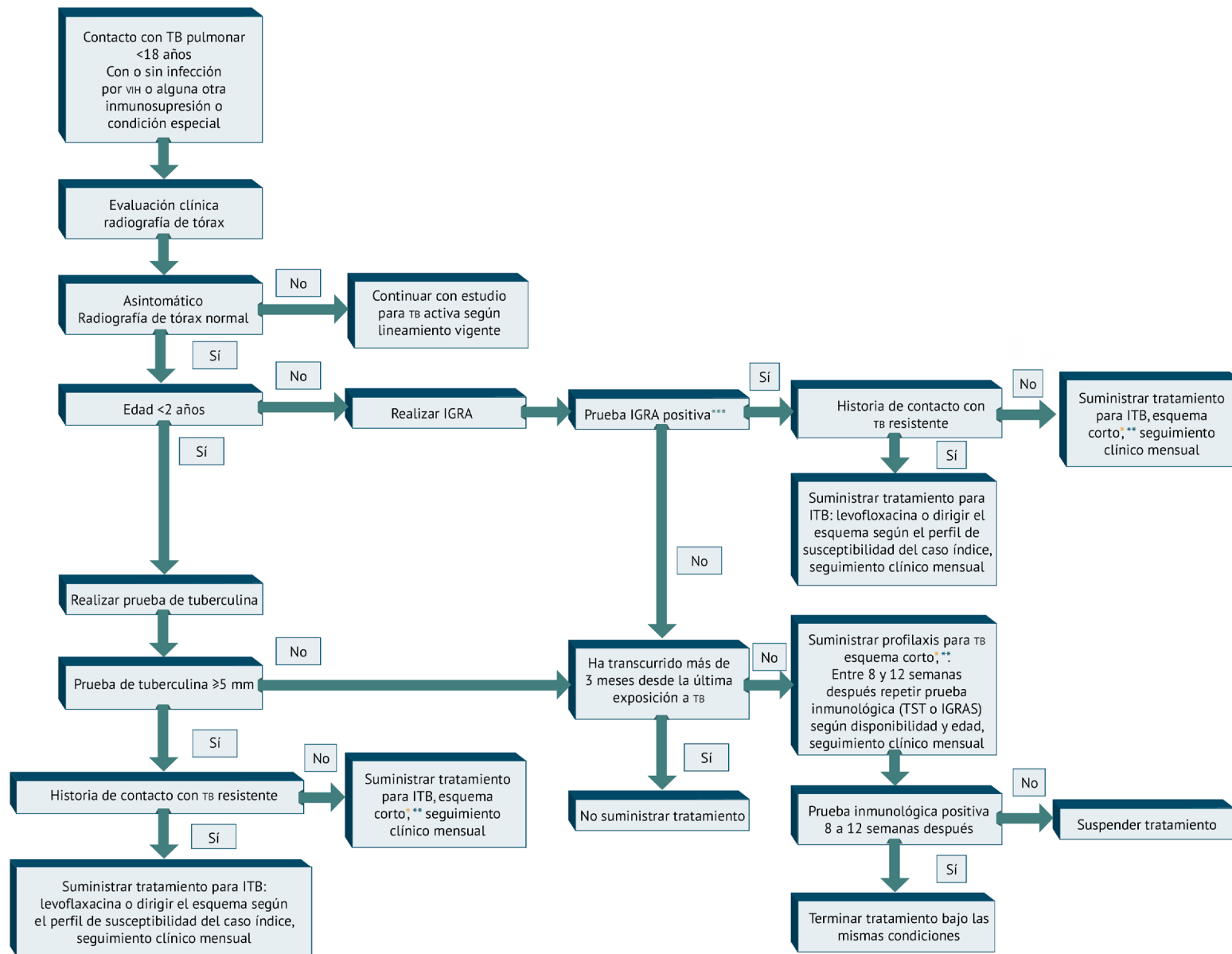
Continúa tabla 1

Continuación tabla 1

4.1	Recomendamos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos en niños menores de 18 años con infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación fuerte).
4.2	Sugerimos el tratamiento de la ITB con isoniazida durante 6 meses, solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación condicional).
4.3	No recomendamos el tratamiento de la ITB en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria (certeza baja. Recomendación fuerte en contra).
5.1	Sugerimos el uso del régimen corto isoniazida y rifapentina en 12 dosis, administradas semanalmente, en lugar del régimen largo de isoniazida sola en niños y adolescentes que tengan entre 2 y 18 años, ITB y alguna condición de inmunosupresión especial no VIH (certeza muy baja. Recomendación condicional).
5.2	Sugerimos el uso de isoniazida, durante 6 meses, en niños menores de 2 años con ITB y alguna condición de inmunosupresión especial no VIH, mientras que se logra la aprobación de rifapentina en esta edad o emerge nueva evidencia de otros regímenes (certeza muy baja. Recomendación condicional).
5.3	No sugerimos el uso de otros regímenes diferentes a isoniazida y rifapentina, debido a que no existe evidencia de eficacia o seguridad en niños o adultos con ITB e inmunosupresión no VIH (certeza muy baja. Recomendación condicional).
6.1	Sugerimos tratar para ITB con levofloxacina, durante 6 meses, a niños menores de 5 años sin infección por VIH y que hayan estado en contacto con TB pulmonar resistente a rifampicina (RR) o multidrogorresistente (MDR). En caso de demostrarse contacto con TB resistente a levofloxacina, sugerimos dar tratamiento según el perfil de susceptibilidad del caso índice (certeza moderada Recomendación condicional).
6.2	Sugerimos tratar para ITB con levofloxacina, durante 6 meses, a niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años, sin infección por VIH y que hayan estado en contacto con TB pulmonar resistente a rifampicina (RR) o multidrogorresistente (MDR), de acuerdo con los factores de riesgo que tengan para desarrollar TB activa. En caso de demostrarse contacto con TB resistente a levofloxacina, sugerimos dar tratamiento según el perfil de susceptibilidad del caso índice (certeza moderada. Recomendación condicional).
7.1	Consideramos que, la observación clínica estrecha sola, no es suficiente para manejar los casos que se beneficien de tratamiento; por lo tanto, recomendamos dar tratamiento para ITB a los niños menores de 5 años que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible cuando el período de infección es superior a un año. Mientras que el niño sea menor de 5 años no importa cuánto tiempo haya transcurrido desde la exposición (certeza baja. Recomendación fuerte).
7.2	Consideramos que, la observación clínica estrecha sola, no es suficiente para manejar los casos que se beneficien de tratamiento; por lo tanto, sugerimos dar tratamiento para ITB a los niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años y hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible, cuando el período de infección es superior a un año, según los factores de riesgo que tengan para desarrollar TB activa (certeza moderada. Recomendación condicional).

Continúa tabla 1

7.3	No sugerimos tratar para ITB a los niños y adolescentes menores de 18 años que hayan tenido contacto con TB pulmonar resistente cuando el período de infección es superior a un año (consenso de expertos. Recomendación condicional).
8.1	Recomendamos suministrar tratamiento preventivo de TB a los niños menores de 5 años que hayan estado expuestos a TB y se encuentren en el período de ventana inmunológica (certeza muy baja. Recomendación fuerte).
8.2	Sugerimos suministrar tratamiento preventivo de TB a los niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años, hayan estado expuestos a TB y se encuentren en el período de ventana inmunológica, según el riesgo que tengan de desarrollar TB activa (certeza muy baja. Recomendación condicional).
PBP	Punto de Buena Práctica. Consideramos que es conveniente repetir la prueba inmunológica, según la disponibilidad que se tenga (prueba de tuberculina o IGRA, teniendo en cuenta las recomendaciones sobre estas pruebas de la pregunta 2), entre 8 y 12 semanas después de que se inicie el tratamiento y se defina su continuidad. Si la segunda prueba es negativa, suspender el tratamiento y, si es positiva, terminarlo.
9.1	Recomendamos el monitoreo y seguimiento clínico mensual, por profesionales primarios entrenados para TB y control de medicamentos (médico o enfermera), a los niños y adolescentes menores de 18 años que se encuentren recibiendo tratamiento para ITB (consenso de expertos. Recomendación fuerte).
9.2	Sugerimos no realizar pruebas de laboratorio rutinarias a niños y adolescentes menores de 18 años que vayan a recibir o se encuentran recibiendo tratamiento para ITB, a excepción de pacientes con hepatopatías o que estén recibiendo medicación hepatotóxica, en quienes sí se recomienda el seguimiento de laboratorio mensual (consenso de expertos. Recomendación condicional).
PBP	Punto de Buena Práctica. Consideramos que, el seguimiento clínico de niños en tratamiento para ITB, debe darse de forma mensual por médico entrenado.
10.1	Recomendamos el uso de tratamientos cortos sobre los tratamientos largos para mejorar la adherencia al tratamiento para ITB en niños y adolescentes menores de 18 años (certeza baja. Recomendación fuerte).
10.2	Recomendamos implementar abordajes integrales (incluyendo evaluación por psicología, trabajo social, nutrición, atención centrada en el paciente, contacto y acceso directo al personal de salud, visitas multipropósito, entre otras intervenciones) que permitan identificar e intentar resolver las barreras para incentivar la adherencia al tratamiento de ITB en niños y adolescentes menores de 18 años (certeza muy baja. Recomendación fuerte).
10.3	Sugerimos considerar algunas de las intervenciones estudiadas en los cuidadores y niños, tales como incentivos económicos equivalente a transporte para desplazamiento, incentivos nutricionales, apoyo psicosocial y recordatorios de mensajes de texto, según las barreras encontradas, para el tratamiento de ITB en niños y adolescentes menores de 18 años (certeza baja. Recomendación condicional).



* Esquemas cortos de tratamiento, ver tabla 2, Esquemas de tratamiento según población.
 - Se considera tratamiento para ITB cuando se tiene alguna prueba inmunológica para TB positiva.
 - Se considera profilaxis para TB cuando se inicia tratamiento luego de la exposición a TB, pero cuando aún las pruebas inmunológicas son negativas y no han pasado más de 3 meses desde la última exposición a TB (período de ventana inmunológica).

**
 - Recomendamos dar tratamiento a los niños <5 años con ITB.
 - Sugerimos dar tratamiento a los niños y adolescentes con ITB según factores de riesgo para desarrollar TB activa.

 Si el resultado de la prueba IGRA es indeterminado, se deben revisar las condiciones de la toma de la muestra, repetir la prueba inmunológica (TST o IGRA), según la disponibilidad que se tenga y edad, y tomar conducta según el algoritmo.

Siglas: TB: tuberculosis. ITB: Infección por Tuberculosis. TST: Prueba de Tuberculina. IGRA: Prueba de Liberación de Interferón Gamma

Figura 1. Diagrama de flujo de evaluación, tratamiento y seguimiento de niños en contacto con tuberculosis

Tabla 2. Esquemas de tratamiento según población

Población	Esquema de tratamiento
ITB en población menor de 18 años no inmunosuprimida en contacto con TB pulmonar sensible.	<p><i>Menores de 2 años:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Isoniazida/rifampicina, 1 dosis diaria durante 3 meses. *Rifampicina, 1 dosis diaria durante 4 meses. Isoniazida, 1 dosis diaria durante 6 meses (en caso de no disponer de esquemas cortos). <p><i>Mayores de 2 años:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Isoniazida/rifapentina, 1 dosis semanal durante 3 meses. *Isoniazida/rifampicina, 1 dosis diaria durante 3 meses. *Rifampicina, 1 dosis diaria durante 4 meses. Isoniazida, 1 dosis diaria durante 6 meses (en caso de no disponer de esquemas cortos).
ITB en población menor de 18 años con VIH en contacto con TB pulmonar sensible.	<ul style="list-style-type: none"> *Isoniazida/Rifampicina, 1 dosis diaria durante 3 meses. *Isoniazida/rifapentina, 1 dosis semanal durante 3 meses. *Rifampicina sola, 1 dosis diaria durante 4 meses. Isoniazida, 1 dosis diaria durante 6 meses (en caso de no disponer de esquemas cortos).
ITB en población menor de 18 años con inmunosupresión no VIH (receptor de órgano sólido, paciente oncológico, desnutrición severa, IDP, enfermedad renal o hepática, diabetes) en contacto con TB pulmonar sensible.	<ul style="list-style-type: none"> Peso <10kg: Isoniazida, 1 dosis diaria durante 6 meses. Peso ≥10kg: Isoniazida/rifapentina, 1 dosis semanal durante 3 meses.
ITB en población menor de 18 años en contacto con TB pulmonar resistente.	<ul style="list-style-type: none"> Levofloxacina, 1 dosis diaria durante 6 meses. Dirigir el esquema según el perfil de susceptibilidad del caso índice.

Desde mediados del siglo pasado, existe la disponibilidad de medicamentos para combatir la Tuberculosis (TB), pero, esta enfermedad, sigue cobrando vidas globalmente^{3,4}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha facilitado lineamientos y recomendaciones de manejo con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad por TB⁵. En las últimas décadas, la OMS ha lanzado distintas estrategias para luchar contra la TB, incluyendo la estrategia «Alto a la TB»⁵ y, recientemente, la de «Fin a la TB»⁶. Entre varios objetivos de esta última, uno es reducir la mortalidad en 95 % y la incidencia en 90 %, hasta conseguir que, entre 2015 y 2035, ninguna familia tenga que hacer frente a gastos catastróficos debido a la TB.

Colombia se ha sumado a todas estas estrategias y ha actualizado sus planes de lucha contra la TB^{7,8}, sin embargo, antes del desarrollo de la guía, el tratamiento para infección latente por tuberculosis (ILTb) se encontraba, de manera general para niños y adultos, en el anexo técnico de la Resolución 227 de 2020, emitida por Minsalud⁹, así que no existía una GPC específica para la atención de niños en contacto con TB.

Los niños con TB difieren de los adultos en su respuesta a la enfermedad, lo que tiene importantes implicaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la misma. Específicamente, en cuanto al diagnóstico, este se dificulta por las siguientes situaciones: (a) los signos y síntomas

* Esquema corto de tratamiento. TB: tuberculosis, ITB: infección por tuberculosis, VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

en los niños más jóvenes son menos específicos, en comparación con los niños mayores y los adultos; (b) los niños más jóvenes están en riesgo de presentar otras enfermedades infecciosas y (c) en niños es difícil obtener muestras de esputo para baciloscopia y/o cultivo, las cuales tienden a ser paucibacilares, lo que dificulta la detección de la micobacteria¹⁰.

La OMS ha desarrollado varias GPC de TB utilizando los mejores estándares metodológicos, incluyendo revisiones sistemáticas, consulta a expertos y desarrollo de recomendaciones contextualizando la evidencia. La GPC de TB latente de la OMS aporta recomendaciones para el abordaje de pacientes con ILTB de todas las edades¹¹. Dicha GPC se complementa con otras de alta calidad, que han sido desarrolladas para el abordaje de la TB en niños¹². Algunas otras instituciones, como la agencia de salud pública de Canadá, también han producido GPC con similares estándares de calidad¹³. Sin embargo, Colombia no contaba con una GPC de alta calidad metodológica que aportara recomendaciones contextualizadas.

Como parte del programa de investigación financiado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias), se desarrolló una GPC que contiene recomendaciones, basadas en evidencia, para apoyar la toma de decisiones clínicas para el estudio, tratamiento y seguimiento de niños en Colombia menores de 18 años en contacto con pacientes con TB pulmonar (tabla 1).

Objetivos, alcance y población

La Infección Latente por Tuberculosis (ILTB) está definida como la respuesta inmunitaria medible a *M. tuberculosis*, en ausencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad o TB activa. Dicha respuesta se mide con la prueba de tuberculina (TST) o la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA). Sin embargo, esta definición no aborda la duración ni la actividad del foco latente, que no es una entidad homogénea, sino que puede variar entre personas según el tiempo y factores específicos del hospedero y de la micobacteria¹⁴.

Lo anterior ha generado que, en diferentes fases, se haya cambiado el nombre al que se refiere el tratamiento a personas en contacto con TB, desde profilaxis, tratamiento preventivo de TB, tratamiento para ILTB, hasta el concepto actual de infección por tuberculosis (ITB) y tratamiento preventivo de TB. Por tanto, siguiendo el concepto empleado en el último reporte mundial de TB de la OMS, en esta guía se empleará el concepto de infección por tuberculosis ITB⁴. Sin embargo, se debe considerar que, en el momento de las búsquedas de evidencia realizadas para el desarrollo de la guía, el concepto vigente era ILTB y, por ello, se empleó en dichas búsquedas.

Objetivo

El objetivo fue desarrollar una guía de práctica clínica para evaluación, tratamiento y seguimiento de niños en contacto con pacientes con TB pulmonar. Se espera que, las recomendaciones que emergen de la GPC, ayuden a disminuir la brecha entre la evidencia y la práctica clínica de los niños con ITB en Colombia. Esta GPC debe ser útil para informar a profesionales de salud, tomadores de decisiones y desarrolladores de políticas, asimismo, a pacientes y cuidadores.

Alcance (usuarios)

Esta GPC fue desarrollada para ser empleada por el Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNCPT) en todos sus niveles (nacional, departamental y municipal), las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB) y las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) de todos los niveles de atención. Los usuarios de esta GPC serán todos los profesionales de las áreas de la salud que trabajen en la atención de niños en contacto con TB, tales como profesionales en medicina general (dentro o fuera de programas de TB), medicina familiar, personal de enfermería (profesionales o auxiliares), médicos pediatras, subespecialistas en neumología e infectología pediátrica. Asimismo, incluye la generación de material para uso de los padres, así como la propuesta de implementación en el territorio nacional, enmarcada en el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).



Población

Estas recomendaciones están dirigidas a todos los niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con pacientes con TB pulmonar en Colombia. Esto incluye niños inmunocompetentes e inmunosuprimidos por infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, y los niños en contacto con casos de TB resistente. No se consideran recomendaciones para los niños con diagnóstico de TB activa.

Métodos

Registro y reporte

Esta guía la registramos en la plataforma PREPARE: código: PREPARE-2022CN411: <https://www.guidelines-registry.org/guide/d402acac-f489-4dcf-9ab1-21f1088af702> y, los avances, los presentamos durante el proceso en página web: <https://www.uniremington.edu.co/facultades/facultad-de-ciencias-de-la-salud/investigacion/>. Este reporte lo preparamos siguiendo las recomendaciones de las listas de chequeo de AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation) y RIGHT (Reporting Items for practice Guidelines in HealThcare)^{15,16,17}. En la **tabla 1**, presentamos el resumen de recomendaciones.

Composición de grupo, declaración de conflictos de interés y definición de preguntas

El grupo estuvo conformado por expertos clínicos (médicos generales de programa de TB, pediatras, pediatras infectólogos y neumólogos, radióloga infantil, psicóloga) y de campo (expertos y referentes en programa de TB a nivel de instituciones de salud, municipal, departamental y nacional; expertos en bacteriología y microbiología, enfermería), investigadores y representantes de tomadores de decisión, y delegados de las sociedades científicas. La lista completa de entidades participantes, miembros del grupo e información de capacitación del grupo se detalla en los anexos con sus afiliaciones, experticias y roles correspondientes.

Declaramos y manejamos los conflictos de interés modificando el formato de la guía metodológica colombiana¹⁸ y adicionando montos de dinero del beneficio recibido según recomendación de la Red Internacional de Guías¹⁹. Estas declaraciones se analizaron por un comité interno del grupo (líder metodológico y temático), allí se tomaron decisiones de participación, participación parcial o exclusión (**anexos**).

Siguiendo la metodología GRADE²⁰, se construyeron las preguntas y priorizaron desenlaces críticos para pacientes y desenlaces importantes no críticos²¹. GRADE define desenlaces críticos como aquellos que son fundamentales para la toma de la decisión y, desenlaces importantes no críticos, aquellos que son considerados importantes pero que no son determinantes para la toma de la decisión. La lista de preguntas genéricas se presenta en la **tabla 3**. Cada pregunta fue convertida a formato PICO, este se detalla en la sección de las recomendaciones de cada una de las preguntas, así como en los **anexos**.

Tabla 3. Preguntas genéricas

1	¿Qué validez diagnóstica tiene la detección de signos y síntomas y la radiografía de tórax, en todos los niños y adolescentes menores de 18 años, para descartar la tuberculosis activa en contactos de casos de tuberculosis pulmonar?
2	¿Qué validez diagnóstica tiene la prueba de liberación de interferón gamma como opción, en lugar de la prueba cutánea de tuberculina, para realizar el diagnóstico de TB latente en niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con pacientes con TB pulmonar (en niños con o sin vih u otro inmunocompromiso)?

Continúa tabla 3

Continuación tabla 3

3	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento preventivo de TB para niños y adolescentes menores de 18 años sin infección por VIH, en contacto con TB sensible?
4	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento para tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, en contacto con TB sensible?
5	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento de tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años con alguna condición especial (inmunocompromiso —trasplante de órgano sólido, oncológico, inmunodeficiencia primaria [IDP], desnutrición grave—, enfermedad hepática, enfermedad renal, diabetes)?
6	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento de tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con TB resistente (monorresistencia, multidrogorresistencia [MDR] o extremadamente resistente [XDR])?
7	¿Cuál es la utilidad de la observación clínica estrecha sin tratamiento farmacológico a los niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con TB cuando el período de infección es superior a un año de acuerdo con la edad?
8	¿En el período de ventana inmunológica de exposición a TB, se debe suministrar tratamiento preventivo a los niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con TB?
9	¿Cuáles serían las pruebas para monitoreo de efectos adversos en el seguimiento durante el tratamiento de TB latente en niños y adolescentes menores de 18 años?
10	¿Qué intervenciones se pueden implementar para mejorar el cumplimiento del tratamiento para TB latente en niños y adolescentes menores de 18 años?

Búsquedas de literatura y criterios de selección de la evidencia

Realizamos búsquedas sistemáticas hasta el 14 de febrero de 2023. Para los estudios primarios y revisiones sistemáticas, buscamos en las bases de datos MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y el Registro de Revisiones Sistemáticas de Literatura (Ovid). Para identificar GPC, realizamos, además, búsquedas en sitios de organizaciones desarrolladoras y compiladoras (anexos).

Para la selección de guías y revisiones sistemáticas enfocadas en ITB en niños, dos revisores, de manera independiente, tamizaron todas las referencias identificadas y seleccionaron aquellas elegibles. Posteriormente, también en duplicado y de manera independiente se revisaron los textos completos y definió su inclusión. Las discrepancias en la tamización y revisión de texto completo fueron resueltas por consenso o un tercer revisor.

La evaluación de la calidad de las guías y revisiones sistemáticas incluidas se hicieron en duplicado y de manera independiente utilizando las herramientas AGREE-II^{22,23} y AMSTAR-2²⁴, respectivamente. En casos de GPC o RSL de baja calidad, desactualizadas o con diferente alcance realizamos RSL de novo para identificar estudios primarios apropiados según la pregunta.

En preguntas de diagnóstico, consideramos estudios de corte transversal, casos y controles y cohortes que aportaran información para calcular medidas de validez diagnóstica. En preguntas de intervenciones (tratamiento y seguimiento), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o, en su defecto, estudios observacionales (cohortes prospectivas sobre las retrospectivas). La tamización de títulos y resúmenes, la decisión de incluir los textos completos y la evaluación del riesgo de sesgos (usando ROB-2 para ECA y ROBINS para estudios observacionales)^{25,26} se realizó en duplicado y de manera independiente entre dos o tres revisores. Las discrepancias fueron resueltas por consenso o por un tercer evaluador.

Por último, realizamos búsquedas para identificar estudios sobre valores y preferencias de pacientes y cuidadores (cuantitativos o cualitativos), costo-efectividad de intervenciones, y estudios de aplicabilidad, factibilidad y equidad (sin límites por diseño). Los resultados fueron resumidos dentro de las tablas del marco de la evidencia a la decisión de GRADE (GRADE-EtD)²⁷ que se describe abajo. El resumen de estas búsquedas se encuentra en los [anexos](#).

Síntesis y certeza de evidencia

En todos los casos, sintetizamos los estudios incluidos narrativamente. Cuando las RSL fueron calificadas como de baja calidad o la pregunta de la revisión no satisfacía la pregunta en nuestra guía, realizamos RSL y metaanálisis de novo. Para las preguntas que no requirieron RSL ni metaanálisis de novo, utilizamos la evidencia disponible en las RSL identificadas. Para identificar estudios primarios recientes, se actualizaron las búsquedas de todas las RSL con más de 2 años, desde la última búsqueda. Se construyeron tablas GRADE en las RSL que las omitían.

Para las preguntas de diagnóstico (1 y 2) que requirieron RSL y metaanálisis de novo, usamos la plataforma MetaDisc®²⁸ siguiendo las directrices metodológicas del Cochrane Handbook²⁹ (Protocolos registrados en PROSPERO; CRD42022355211, y CRD42021271512). Para las preguntas de intervenciones (3 y 5) que requirieron RSL y metaanálisis de novo, utilizamos RevMan (versión 5.3 Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, 2014) para las comparaciones directas, y el paquete R, para metaanálisis en red (protocolo registrado PROSPERO: CRD42021271512, y CRD42021237928). En ambos casos, evaluamos la heterogeneidad con la prueba de Chi² para el metaanálisis de pruebas diagnósticas y el estadístico I² para los de intervenciones³⁰.

Evaluamos la certeza de la evidencia siguiendo el enfoque GRADE. Usamos los criterios de riesgo de sesgo, precisión, consistencia, evidencia directa y probabilidad de sesgo de publicación para intervenciones^{31,32,33,34}, pruebas diagnósticas^{35,36} y, para metaanálisis en red^{37,38,39,40}, categorizamos la certeza de la evidencia en muy baja, baja, moderada y alta certeza⁴¹. En la [tabla 4](#), presentamos los niveles de certeza de la evidencia y su significado.

Tabla 4. Certeza de la **evidencia y su interpretación**

Nivel de Certeza	Interpretación
Alto	Los autores tienen mucha confianza en que el efecto real sea similar al efecto estimado.
Moderado	Los autores creen que, el efecto real, probablemente se acerque al efecto estimado.
Bajo	El efecto real, probablemente, sea marcadamente diferente del efecto estimado.
Muy bajo	El efecto real podría ser marcadamente diferente del efecto estimado.

Inclusión de valores y preferencias

Contamos con participación de una representante, madre de un niño con ITB que también fue paciente con TB, quien tuvo un rol similar a cualquier otro miembro del panel (clínicos y expertos epidemiólogos), al participar en las discusiones, votaciones y decisiones finales de la guía. Adicionalmente, desarrollamos una RSL para identificar estudios de valores de niños con ITB y sus cuidadores. Por último, realizamos una encuesta entre los padres y cuidadores de niños con ITB en tres ciudades de Colombia (Medellín, Cali y Bogotá). Todo esto se tuvo en cuenta para informar al grupo en el momento de formular las recomendaciones.

Consideraciones de costos y recursos

Para considerar el uso de recursos, realizamos consultas al MSPS, que informó los costos de los regímenes de tratamiento, asimismo, realizamos consultas a distintos laboratorios e instituciones del país para evaluar los costos de la prueba de interferón gamma y la radiografía de tórax. Adicionalmente, realizamos una evaluación económica propia para determinar la costo-efectividad de la prueba de IGRA para Colombia.

Formulación y fortaleza de recomendaciones

Utilizamos el marco GRADE-EtD^{42, 43}, que permite recopilar la evidencia de efectividad y seguridad (perfil GRADE), el balance riesgo-beneficios (evaluando el efecto sobre desenlaces beneficiosos y el efecto sobre los desenlaces deletéreos como eventos adversos o hepatotoxicidad), la evidencia de valores y preferencias, los recursos requeridos, la costo-efectividad, el potencial impacto en inequidades en salud, la aceptabilidad de las intervenciones y de factibilidad de su implementación. Adicionalmente, el formato del marco GRADE-EtD permite consignar el juicio que el grupo da sobre cada aspecto.

Al final, todo el panel evaluó los juicios tomados para cada aspecto del marco y decidió una dirección y fortaleza de la recomendación. Para esta decisión final, se realizaron votaciones y tomaron decisiones de consenso, lo que requirió una votación de más del 70 % para llegar a un acuerdo. Las recomendaciones, según GRADE, pueden ser fuertes a favor o en contra, o condicional a favor o en contra, según el balance que el grupo haya hecho de cada uno de los factores del marco GRADE-EtD. En la [tabla 5](#), describimos las definiciones e implicaciones de la fortaleza de las recomendaciones. Para todo el desarrollo de la GPC utilizamos, inicialmente, el *software* GRADEpro GDT⁴⁴, pero, posteriormente, obtuvimos una subvención de parte de la MAGIC Foundation, para finalizar la GPC y publicar el soporte de la GPC en la MAGICApp (<https://app.magicapp.org/#/guideline/7189>).

Tabla 5. Implicaciones de la fortaleza de las **recomendaciones** según diferentes usuarios de las guías

Fortaleza de la recomendación	Fuerte	Condicional
Clínicos	La mayoría de las personas deberían seguir el curso de acción recomendado. El cumplimiento de esta recomendación, según la directriz, podría utilizarse como criterio de calidad o indicador de desempeño. No es probable que se necesiten ayudas formales para apoyar a los individuos a tomar decisiones consistentes con sus valores y preferencias.	Se debe reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que los clínicos deben ayudar a cada uno de estos a llegar a una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias. Las ayudas, durante la toma de decisiones, pueden resultar útiles para apoyar a las personas a decidir en coherencia con sus valores y preferencias. Los médicos deben esperar pasar más tiempo con los pacientes cuando trabajan para tomar una decisión.
Pacientes	La mayoría de las personas en esta situación querrían seguir el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no.	La mayoría de las personas, en esta situación, querrían el curso de acción sugerido, pero muchos no.

Continúa tabla 5

<p>Responsables de políticas en sistemas de salud</p>	<p>La recomendación puede adaptarse como política en la mayoría de las situaciones, incluso, para su uso como indicadores de desempeño.</p>	<p>La formulación de políticas requerirá debates sustanciales y la participación de muchas partes interesadas. También, es más probable que las políticas varíen entre regiones. Los indicadores de desempeño tendrían que centrarse en el hecho de que se requiere una deliberación adecuada sobre las opciones de gestión.</p>
--	---	--

Fuente: traducción propia con base en datos de GRADE Handbook, 2014. Disponible en <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>

Actualización

Sugerimos actualizar estas recomendaciones en respuesta a nueva evidencia. En el [anexo](#), presentamos un ejercicio de adjudicación de nivel de prioridad, para actualización de las recomendaciones, usando los niveles sugeridos por la herramienta UpPriority⁴⁵. Recomendamos usar dicha herramienta para futuros procesos. El tiempo máximo para considerar la actualización de las preguntas de alta prioridad es de 3 años, a partir de la fecha de publicación de esta GPC.

Implementación y guía para pacientes y cuidadores

En el [anexo](#) describimos la propuesta de implementación incluyendo recomendaciones priorizadas, los indicadores de seguimiento y el análisis de barreras. Adicionalmente, construimos un algoritmo de manejo que resume las recomendaciones de evaluación, diagnóstico y seguimiento ([figura 1](#)) y un resumen de los regímenes de tratamiento ([tabla 2](#)). Asimismo, desarrollamos una guía en lenguaje común y sencillo para pacientes y cuidadores, la cual explica las recomendaciones más importantes de esta guía. Se proveerá enlace para acceso a guía de pacientes en la página web de la Corporación Universitaria Remington⁶ y en la página web de la Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones (UNED) de la Universidad de Antioquia.

Revisión externa y socialización

Realizamos dos eventos de socialización con actores de interés ([anexo](#)). La versión inicial de esta GPC fue evaluada por pares académicos, según directriz editorial, y se realizaron las adecuaciones solicitadas⁷.

Fuente de financiación y función del financiador

Esta guía fue financiada por Minciencias (Convocatoria 842-2019 para presentar programas de investigación en temáticas priorizadas en ciencias del Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud, contrato del programa 902-2019, con el código de registro del proyecto 68743). También, representa el tercer proyecto de dicho programa. El ente financiador no tuvo influencia sobre el contenido de esta GPC.

⁶ <https://www.uniremington.edu.co/facultades/facultad-de-ciencias-de-la-salud/investigacion/>

⁷ El crédito del evaluador académico que fungió de par está explícito en la página legal de las preliminares [N. del E.].

Resultados (recomendaciones)

1. Evaluación clínica y radiografía de tórax para identificar tuberculosis activa

Recomendación, pregunta uno	
1	Recomendamos la realización de la radiografía de tórax para la tamización de TB activa en todos los niños y adolescentes menores de 18 años que hayan estado en contacto con pacientes con TB pulmonar, en lugar de usar solamente la búsqueda de signos y síntomas sospechosos de TB (certeza moderada. Recomendación fuerte).
Consideraciones	
Consideramos que, para la implementación de esta recomendación, es importante tener en cuenta que el Minsalud debería hacer sus mayores esfuerzos para que todas las comunidades puedan tener el adecuado acceso a esta tecnología, que está incluida dentro del plan de beneficios, incluyendo los costos de desplazamiento que pueda implicar. Para reducir la brecha al acceso a la radiografía, se pueden explorar alternativas que ayuden a disminuirla en áreas rurales y lejanas, tales como la telemedicina para la lectura o entrega de resultados de esta.	

Síntesis de la evidencia

Realizamos una RSL de novo y metaanálisis de estudios de validez diagnóstica de los signos y síntomas (SS) y de la radiografía de tórax (RXT), para identificar TB activa. Incluimos 4 estudios^{46,47,48,49}. El metaanálisis mostró que los SS (tos, fiebre y pobre ganancia de peso) tuvieron sensibilidad combinada de 98 % (IC 95 % 36 a 100 %) y especificidad combinada de 65 % (IC 95 % 58 a 71 %), con una razón de verosimilitud positiva (LR+) de 2,83 (IC 95 % 2,33 a 3,45) y negativa (LR-) de 0,02 (IC 95 % 0,00 a 2,51; 3 estudios; 724 niños).

Por su parte, la RXT tuvo sensibilidad combinada de 91 % (IC95 % 62 a 99 %) y especificidad combinada de 96 % (IC95 % 83 a 99 %), con una razón de verosimilitud positiva (LR+) de 28,04 (IC 95 % 4,03 a 195,13) y negativa (LR-) de 0,09 (IC 95 % 0,01 a 0,47) (anexo). La combinación de tos, sudoración, pérdida de peso, fiebre, anorexia, adinamia, auscultación alterada y RXT alterada (1 estudio, 186 niños) tuvo una sensibilidad del 60 % y especificidad del 99,4 % para TB activa.

De la evidencia a la recomendación

Consideramos que, el adecuado diagnóstico de la ITB en la población pediátrica colombiana, es una prioridad, ya que la RXT es un método diagnóstico con grandes efectos deseables y bajos efectos no deseables en su realización, que puede ayudar para tal fin. Se consideró una evidencia de moderada calidad, en la evaluación de la precisión de la RXT, en nuestra población. El análisis de los valores y preferencias de los pacientes, profesionales de la salud, padres, cuidadores y el sistema de salud no tuvo incertidumbre o variabilidad importante respecto a esta tecnología.

Los recursos requeridos con una alta certeza de la evidencia se consideraron como moderados. Estimamos que, la realización generalizada de la radiografía de tórax en el contexto colombiano, probablemente incremente la equidad. Este procedimiento contaría con alta aceptabilidad y buena factibilidad de implementación. En consecuencia, contemplamos que, el balance de los efectos, favorece a la prueba RXT, para hacer una recomendación fuerte.



Consideraciones de implementación

Deben realizarse todos los esfuerzos necesarios para reducir barreras de acceso a la RXT, en todos los niños que han estado en contacto con TB.

2. Pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) y tuberculina (TST)

Recomendación, pregunta dos	
2	Recomendamos la realización de pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA), específicamente, la prueba de QuantiFERON-TB [®] , como prueba diagnóstica para infección por TB en niños y adolescentes que tengan entre 2 y 18 años y hayan estado en contacto con pacientes con TB pulmonar. En niños menores de 2 años, y mientras la prueba se implementa completamente en Colombia, recomendamos realizar la prueba de tuberculina (certeza baja. Recomendación fuerte).
<h3>Consideraciones</h3> <ol style="list-style-type: none"> 1. La evidencia disponible y evaluada es, en su totalidad, sobre la prueba QuantiFERON-TB[®]. 2. Consideramos fundamental que, el Minsalud, haga todos los esfuerzos para implementar la prueba en todo el territorio nacional y para que todas las comunidades puedan acceder adecuadamente a esta tecnología. 	

Síntesis de la evidencia

Realizamos una RSL de novo y metaanálisis de prueba diagnóstica de estudios de validez diagnóstica de pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) y de tuberculina (TST). Incluimos 30 estudios de la literatura y 2 estudios no publicados realizados localmente^{50,51}. Realizamos metaanálisis de efectos aleatorios de prueba diagnóstica y evaluamos la validez diagnóstica combinada de IGRA, específicamente, la prueba QuantiFERON-TB[®] (QFT) o de TST $\geq 5\text{mm}$ o $> 5\text{mm}$, para detectar casos de progresión a enfermedad TB activa, para lo que incluimos 12⁵⁰⁻⁶¹ y ocho estudios^{50,51,52,54,55,57,59,60}, respectivamente.

La prueba IGRA QFT, usando como patrón de oro el desarrollo de TB (12 comparaciones, 9 738 casos), obtuvo una sensibilidad combinada de 0,81 (IC 95 % 0,56 a 0,94) y especificidad combinada de 0,84 (IC 95 % 0,75 a 0,90). Las razones de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-) combinadas fueron 5,11 (IC95 % 2,91 a 8,95) y 0,22 (IC95 % 0,08 a 0,60), respectivamente. La prueba TST $> 0 \geq 5\text{ mm}$ con patrón de oro desarrollo de TB (8 comparaciones, 6 430 casos), obtuvo una sensibilidad de 0,76 IC95 % 0,60 a 0,86 con una especificidad de 0,72 (IC 95 % 0,55 a 0,84) y LR+ 2,67 (IC 95 % 1,64 a 4,32) y LR- 0,34 (IC 95 % 0,20 a 0,56).

Estudio de costo-efectividad de QFT

Desarrollamos un estudio de novo de costo efectividad de la prueba IGRA QFT y TST en el contexto colombiano. Encontramos que QFT fue costo-efectivo, con una razón incremental de costo-efectividad (RICE) de \$576 USD, por cada caso diagnosticado correctamente (umbral de costo-efectividad para Colombia de \$6 666 USD)⁶².

De la evidencia a la recomendación

Consideramos que, el adecuado diagnóstico de la TB en la población pediátrica en Colombia, es una prioridad, ya que QFT parece sugerir un alto índice de desempeño diagnóstico, por lo que, el balance riesgo/beneficio de su aplicación, parece favorecerla. También, tuvo en cuenta una

evidencia entre muy baja y baja en la evaluación de la precisión de la prueba y una alta certeza de la evidencia general en los efectos de la prueba. El análisis de los valores y preferencias de los pacientes, profesionales de la salud, padres, cuidadores y el sistema de salud no tuvo incertidumbre o variabilidad importante. Los recursos requeridos se consideraron como moderados, según la información recolectada de costos en diferentes lugares de Colombia.

Adicionalmente, el estudio de costo-efectividad realizado por nuestro grupo reportó que QFT, en el contexto colombiano, probablemente se ve favorecido en relación con la TST. Por último, la realización de QFT, en el contexto colombiano, probablemente incremente la equidad en salud, procedimiento que contaría con alta aceptabilidad y buena factibilidad de implementación. Por esto, contemplamos que el balance de los efectos favorece a la prueba QFT, para hacer una recomendación fuerte a favor.

Recomendaciones de investigación

Se requieren más estudios de validez diagnóstica de la prueba de QFT en menores de 2 años y estudios con la nueva prueba de QuantiFERON-TB Gold Plus®.

Consideraciones de implementación

Es fundamental que Minsalud implemente la prueba en todo el territorio nacional y que todas las comunidades puedan acceder adecuadamente a esta tecnología.

3. Tratamiento de niños sin VIH en contacto con casos con TB sensible

Recomendaciones, pregunta tres	
3.1	Recomendamos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos en niños menores de 5 años sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación fuerte).
3.2	Sugerimos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos en niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años, sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación condicional).
3.3	Sugerimos el tratamiento de la ITB con isoniazida durante 6 meses, solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación condicional).
3.4	No recomendamos el tratamiento de la ITB en niños y adolescentes menores de 18 años sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria (certeza baja. Recomendación fuerte en contra).

Consideraciones

- Los regímenes cortos recomendados son los siguientes:
 - 3 meses de isoniazida con rifampicina.
 - 3 meses de isoniazida con rifapentina en 12 dosis administradas semanalmente (solo en mayores de 2 años).
 - 4 meses de monoterapia con rifampicina.
- La administración de estos regímenes está condicionada a pacientes que puedan tomar las formas farmacéuticas disponibles.



Síntesis de la evidencia

Desarrollamos RSL de novo, con metaanálisis en red de ECAs, que evaluaron regímenes en niños con contacto de TB sensible. Incluimos 10 ECAs⁶³⁻⁷² que evaluaron isoniazida con rifapentina por 3 meses (3HP), isoniazida con rifampicina por 3 (3HR) y 4 meses (4HR), rifampicina por 4 meses (4R), isoniazida por 6 meses (6H), 9 meses (9H) y 12 meses (12H) y no tratamiento o placebo (NT/PB). Encontramos que la terapia 4HR probablemente puede ser superior a monoterapia de 9H (RR 0,49; IC 95 % 0,32 a 0,76; 1 estudio, certeza: baja).

En cuanto a la adherencia al tratamiento, los regímenes 3HP, probablemente, sean superiores a 9H (RR 1,09; IC 95 % 1,03 a 1,15; 1 estudio, certeza: baja), a 4HR (RR 1,07; IC 95 % 1,01 a 1,14; 1 estudio; certeza moderada) y a 4R (RR 1,12; IC 95 % 1,05 a 1,20; 1 estudio; certeza moderada). Para eventos adversos, desarrollamos un metaanálisis en red que sugiere que 3HP aumenta la posibilidad de cualquier evento adverso, en comparación con 4HR (OR 4,56; IC 95 % 1,22 a 16,96, certeza muy baja) y 4R (OR 6,37; IC 95 % 2,11 a 19,19, certeza muy baja).

El metaanálisis en red también sugiere que 4R se asocia con menos eventos adversos que 9H (OR 0,34; IC95 % 0,20 a 0,58, certeza moderada). No se pudo estimar el riesgo o no se presentaron diferencias significativas entre las comparaciones observadas para los desenlaces de hepatotoxicidad, discontinuación del tratamiento por eventos adversos y mortalidad a los 5 años de seguimiento.

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que, los regímenes cortos, se favorecen por encima de los largos debido a los efectos deseables de los regímenes cortos (menos TB activa a los dos años y más adherencia al tratamiento), a pesar de que la certeza de la evidencia fue baja debido a riesgos de sesgos en los ensayos incluidos. Este balance a favor es mucho más claro en menores de 5 años debido a su mayor riesgo de TB, mientras que, en niños mayores y adolescentes, según el grupo, el balance es menos claro.

A juicio del grupo, los costos en que se incurren con tratamientos cortos serían moderados cuando el régimen incluye rifampicina, pero pueden ser más bajos cuando se hace con rifapentina. No se encontraron estudios de costo-efectividad de regímenes cortos en niños en contacto con TB. Sin embargo, se encontró evidencia de que la implementación de un programa de evaluación y actividades de fortalecimiento para prevenir la TB puede ser costo-efectivo, en países de bajos y medianos ingresos, incluso si se requieren costos adicionales, los cuales terminan siendo bajos, teniendo en cuenta el beneficio de la efectividad.

Por último, el grupo encontró evidencia de que la implementación de regímenes cortos probablemente tiene un impacto positivo en la equidad en salud, por tanto, consideró que los regímenes cortos son una intervención aceptable y factible de implementar. Teniendo en cuenta lo anterior y de conformidad con el balance riesgo beneficio, mayor en menores de 5 años y menor en mayores de esta edad, el grupo decidió recomendar fuertemente los tratamientos cortos en los niños menores de 5 años y sugerir el tratamiento en el grupo de niños mayores de 5 años, de forma condicional, al juicio del clínico y la discusión con los pacientes y cuidadores.

Recomendaciones de investigación

Se necesitan ECAs que evalúen regímenes cortos (3HR, 3HP y 4R) entre sí. Igualmente, ensayos en distintas poblaciones (menores y mayores de 5 años) que pueden ayudar a definir si la recomendación condicional requiere ser reevaluada. Además, se requieren estudios de costo-efectividad y estudios de valores y preferencias en pacientes y cuidadores sobre los tratamientos y los desenlaces de interés.

Necesidades de implementación

Se requiere la eliminación de barreras de acceso a rifampicina y rifapentina en el país. Por ejemplo, la rifapentina se encuentra sujeta a disponibilidad y adquisición centralizada en el país, mientras que, la rifampicina, ha tenido una difícil consecución en la forma farmacéutica adecuada

para niños (dispersable y en jarabe). Se sugiere que Minsalud sea garante de la adquisición de tabletas dispersables de los regímenes recomendados.

4. Tratamiento de niños con infección por VIH en contacto con casos con TB sensible

Recomendaciones, pregunta cuatro	
4.1	Recomendamos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos en niños menores de 18 años con infección por VIH que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación fuerte).
4.2	Sugerimos el tratamiento de la ITB con isoniazida durante 6 meses, solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación condicional).
4.3	No recomendamos el tratamiento de la ITB en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria (certeza baja. Recomendación fuerte en contra).

Consideraciones

- Los regímenes cortos recomendados son los siguientes:
 - 3 meses de isoniazida con rifampicina.
 - 3 meses de isoniazida con rifapentina administrada en 12 dosis administradas semanalmente (solo en mayores de 2 años).
 - 4 meses de monoterapia con rifampicina.
- La administración de estos regímenes está condicionada a pacientes que puedan tomar las formas farmacéuticas disponibles.
- En niños con infección por VIH, en tratamiento antirretroviral disponible en Colombia (zidovudina, lamivudina, nevirapina, raltegravir, abacavir, lopinavir, ritonavir), es conveniente un seguimiento por infectología pediátrica para definir el mejor régimen de tratamiento por suministrar, según la posibilidad de interacciones medicamentosas⁸.

Síntesis de la evidencia

Identificamos 3 RSL potencialmente elegibles para responder esta pregunta. Excluimos dos RSL por ser de calidad metodológica baja e incluir pacientes de todas las edades sin diferenciar a los niños⁷³ o por tener búsquedas de más de 10 años de antigüedad⁷⁴. La RSL de Zunza⁷⁵ (calidad metodológica alta) incluyó tres ECAs^{76,77,78}. Un estudio publicado posteriormente no se incluyó por heterogeneidad clínica⁷⁹.

En niños con infección por VIH, que no se encuentran recibiendo terapia antirretroviral, la profilaxis con isoniazida en comparación con placebo reduce la incidencia de TB activa (HR 0,31 IC 95 % 0,11 a 0,87; 1 estudio; 240 participantes; certeza baja) y la mortalidad (HR 0,46 IC 95 %

⁸ Mayor información en la Guía de infección por VIH en niños, disponible en el siguiente enlace: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/gpc-atencion-infeccion-vih-ninos-ninas-adolescentes-para-padres-cuidadores.pdf>



0,22 a 0,95; 1 estudio; 240 niños; certeza baja). No se encontraron diferencias en cuanto a los eventos adversos de laboratorio (grado 3 o mayores) (RR 0,83; IC 95 % 0,26 a 2,63; 1 estudio; 182 niños; certeza muy baja) y no se reportaron eventos adversos clínicos grado 3 o mayores.

En niños con infección por VIH en terapia antirretroviral, la profilaxis con isoniazida, en comparación con placebo, no parece ser diferente en cuanto a incidencia de TB activa, muerte, eventos adversos clínicos grado 3 o mayores o eventos adversos de laboratorio grado 3 o mayores.

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que el tratamiento es superior al placebo en niños sin terapia antirretroviral, pero dicho escenario, en Colombia, es muy improbable, por tener un acceso a antirretrovirales relativamente bueno. Adicionalmente, la evidencia encontrada en niños en terapia antirretroviral no es la que se requeriría porque no aporta información de niños en contacto con TB. Por lo tanto, el grupo consideró que era preferible utilizar la evidencia aportada para niños sin infección por VIH (**pregunta 3**) como evidencia indirecta que muestra que los regímenes cortos parecen superiores a los largos y, estos, a su vez, mejores que no tratamiento o placebo.

El grupo considera que esta pregunta es una prioridad, con efectos deseables moderados para los regímenes cortos de tratamiento preventivo de TB y efectos indeseables pequeños, teniendo en cuenta la variabilidad en el reporte de los eventos adversos para cada tipo de régimen de tratamiento. No se obtuvo información en la literatura de estudios sobre los valores, por lo que se considera que parecen ser a favor de regímenes cortos, sin importante incertidumbre o variabilidad como en el paciente sin infección por VIH. A pesar de la baja calidad de la evidencia, el balance de efectos probablemente favorece los regímenes cortos.

Los costos en que se incurran con tratamientos cortos serían moderados cuando el régimen incluye rifampicina, pero serán inferiores con rifapentina. No se encontraron estudios de costo-efectividad de regímenes cortos. El grupo consideró la evidencia encontrada para la **pregunta 3** como la evidencia de que la implementación de regímenes cortos probablemente tendrá un impacto positivo en equidad en salud. Por último, consideró que los regímenes cortos son una intervención aceptable y factible de implementar. En conclusión y de forma similar a la **pregunta 3** y el balance riesgo beneficio mayor en niños con infección por VIH el grupo decidió recomendar fuertemente el tratamiento para ITB en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por el VIH, en contacto con TB sensible.

Recomendaciones de investigación

Se necesitan ECAs que incluyan la comparación de regímenes cortos (3HR, 3HP y 4R) contra largos (9H) en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, en contacto con TB sensible que se encuentren recibiendo terapia antirretroviral. También, se necesitan en el contexto colombiano estudios de costo-efectividad y de valores y preferencias de regímenes cortos, así como estudios de farmacocinética de rifapentina y rifampicina concomitante con terapia antirretroviral en niños.

Necesidades de implementación

Se sugiere eliminar barreras de acceso a rifampicina y rifapentina en el país. Esta última, por ejemplo, se encuentra sujeta a disponibilidad y adquisición centralizada, mientras que, la rifampicina, ha tenido una difícil consecución en la forma farmacéutica dispersable y en jarabe para administración en población pediátrica. Se sugiere que Minsalud sea garante de la adquisición de tabletas dispersables de los regímenes recomendados.

5. Tratamiento de niños con condiciones especiales (inmunosupresión no VIH)

Recomendaciones, pregunta cinco	
5.1	Sugerimos el uso del régimen corto isoniazida y rifapentina en 12 dosis, administradas semanalmente, en lugar del régimen largo de isoniazida sola en niños y adolescentes que tengan entre de 2 y 18 años, ITB y alguna condición de inmunosupresión especial no VIH (certeza muy baja. Recomendación condicional).
5.2	Sugerimos el uso de isoniazida, durante 6 meses, en niños menores de 2 años con ITB y alguna condición de inmunosupresión especial no VIH, mientras que se logra la aprobación de rifapentina en esta edad o emerge nueva evidencia de otros regímenes (certeza muy baja. Recomendación condicional).
5.3	No sugerimos el uso de otros regímenes diferentes a isoniazida y rifapentina, debido a que no existe evidencia de eficacia o seguridad en niños o adultos con ITB e inmunosupresión no VIH (certeza muy baja. Recomendación condicional).

Consideraciones

1. Condición de inmunosupresión especial se refiere a tratamiento inmunosupresor, trasplante de órgano sólido, inmunodeficiencia primaria, diabetes u otros.
2. La evidencia disponible es indirecta por provenir exclusivamente de población adulta.
3. El grupo recomienda la conducción de ensayos clínicos en niños para confirmar la eficacia en esta población.

Síntesis de la evidencia

No se encontraron GPC o RSL que ayudaran a responder la pregunta. La revisión de estudios primarios nos permitió incluir tres estudios de cohortes prospectivas en adultos con terapia biológica para artritis reumatoidea⁸⁰, diabetes mellitus mal controlada⁸¹ e insuficiencia renal crónica en diálisis⁸² en todos los casos, comparando el régimen de isoniazida con rifapentina en comparación con isoniazida sola 9 meses (9H). La combinación estadística de los tres estudios arrojó un incremento en la adherencia al tratamiento con regímenes cortos, en comparación con el tratamiento largo (RR 1,13; IC 95 % 1,00 a 1,28, tres estudios, certeza muy baja). Los autores de los estudios midieron TB activa y hepatotoxicidad, pero no reportaron casos de estos desenlaces⁹.

De la evidencia a la recomendación

Esta pregunta es una prioridad porque se estima que cada vez existirán más niños con condiciones especiales tipo inmunosupresión no debida a VIH y se requiere contar con recomendaciones para dicho grupo. La certeza de la evidencia fue muy baja —por ser evidencia indirecta proveniente de adultos y por riesgos de sesgos en los estudios que son todos observacionales—, pero el grupo consideró que, el balance de riesgos y beneficios, parece favorecer a la intervención con régimen corto (isoniazida con rifapentina 3HP), en comparación con régimen largo (9H).

⁹ Niño Albarracin M, Etienne K. Eficacia de la combinación rifapentina/isoniazida en comparación con la monoterapia con isoniazida para prevenir la tuberculosis activa en personas con inmunodepresión secundaria: revisión sistemática de la literatura y metaanálisis [Internet]. Medellín: Universidad de Antioquia; 2021 [consultado 22 Oct 2025]. Disponible en: <https://www.spanishdict.com/translate/%C2%BFd%C3%B3nde%20trabaja%3F>



El grupo, además, tuvo en cuenta las mismas consideraciones de uso de recursos, factibilidad, aceptabilidad, valores y costo-efectividad que con el tratamiento corto en niños sin inmunosupresión. No se encontró evidencia de costo-efectividad ni de valores y preferencias.

Por tanto, a pesar de la muy baja calidad de evidencia, el grupo recomienda fuertemente el tratamiento con la misma recomendación para el tratamiento de ITB en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por el VIH, en contacto con TB pulmonar sensible, que aquellos sin infección por el VIH, en contacto con TB pulmonar sensible.

6. Tratamiento en niños sin infección por VIH en contacto con casos con TB resistente

Recomendaciones, pregunta seis	
6.1	Sugerimos tratar para ITB con levofloxacin durante 6 meses, a niños menores de 5 años sin infección por VIH y que hayan estado en contacto con TB pulmonar resistente a rifampicina (RR) o multidrogorresistente (MDR). En caso de demostrarse contacto con TB resistente a levofloxacin, sugerimos dar tratamiento según el perfil de susceptibilidad del caso índice (certeza moderada. Recomendación condicional).
6.2	Sugerimos tratar para ITB con levofloxacin, durante 6 meses, a niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años, sin infección por VIH y que hayan estado en contacto con TB pulmonar resistente a rifampicina (RR) o multidrogorresistente (MDR), de acuerdo con los factores de riesgo que tengan para desarrollar TB activa. En caso de demostrarse contacto con TB resistente a levofloxacin, se sugiere dar tratamiento según el perfil de susceptibilidad del caso índice (certeza moderada. Recomendación condicional).

Consideraciones

1. Estas recomendaciones están condicionadas a la publicación de la evidencia preliminar disponible y a futura evidencia derivada de otros estudios, que evalúen la efectividad de regímenes para niños en contacto con TB resistente.
2. Consideramos que existe una barrera de acceso al tratamiento, dado que las fluoroquinolonas, que se encuentran en varios de los esquemas descritos en la literatura, no tienen registro INVIMA para uso en menores de 12 años en Colombia, por lo que el grupo exhorta al Minsalud y al INVIMA a gestionar el proceso de autorización para dicho uso en niños con ITB o TB activa resistente.

Síntesis de la evidencia

Debido a la ausencia de recomendaciones en las GPC y la deficiente calidad de las RSL, el grupo realizó una revisión de novo. En nuestras búsquedas iniciales, realizadas en febrero de 2023, no encontramos ensayos clínicos e incluimos siete estudios observacionales⁸³⁻⁸⁹. Tres de estos incluyeron adultos y niños y, cuatro, solo niños. Solo un estudio comparó tratamiento adecuado contra no tratamiento⁸⁹. Ningún estudio realizó análisis multivariado, todos fueron de alto riesgo de sesgos y reportaron diferentes esquemas, en su mayoría con levofloxacin. En ese momento, identificamos tres ensayos clínicos en curso. El estudio de Schaaf⁸⁹ reportó seis casos de desarrollo de enfermedad tuberculosa en el grupo de no tratamiento.

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que, la evidencia, es prácticamente ausente para los regímenes de tratamiento a niños en contacto con casos de TB resistente. La escasa evidencia sugiere que el esquema podría

basarse en tratamiento con levofloxacina, pero, la certeza, es muy baja; por lo tanto, hay gran incertidumbre al respecto. No se encontró evidencia sobre valores, costos o aplicabilidad ni factibilidad.

El impacto en los recursos de la levofloxacina parece ser muy escaso por ser un medicamento no costoso, pero, el impacto de los regímenes basados en rifampicina, es moderado, como se ha reportado en preguntas anteriores. No se encontró evidencia de costo-efectividad de esquemas para TB resistente. Por último, el grupo consideró que, el tratamiento en estos niños, probablemente tenga un impacto positivo en la equidad en salud y es posible que sea una intervención factible y aceptable. Teniendo en cuenta lo anterior, el balance parece favorecer levemente el tratamiento sobre el no tratamiento de los niños que han estado en contacto con TB resistente.

Por lo tanto, el grupo decidió condicionalmente recomendar el tratamiento de estos pacientes. El grupo considera que, dado que parte de la evidencia requerida está en curso, el tratamiento debería basarse en el patrón de susceptibilidad del caso índice y de acuerdo con los factores de riesgo que el paciente tenga para la TB. La evidencia debe revisarse una vez que se tengan resultados de los ensayos en curso.

Actualización en respuesta a nueva evidencia

Posterior a la reunión del grupo y formulación de la recomendación descrita arriba (octubre 2023), y durante el proceso de corrección y preparación de la guía final, el grupo identificó resultados preliminares de dos ensayos clínicos^{90,91,92}. Los resultados preliminares de los estudios de V-QUIN y TB-CHAMP¹⁰ están resumidos en la GPC de OMS⁹³. El TB-CHAMP fue un estudio en niños en contacto con TB resistente aleatorizados a levofloxacina o placebo, y encontró que levofloxacina parece disminuir la probabilidad de TB confirmada (tres contra siete casos) al año de tratamiento. El V-QUINN aleatorizó adultos a las mismas intervenciones, y también encontró disminución en la incidencia de TB (6 contra 11 casos). Esta evidencia fue usada por la GPC de la OMS de septiembre de 2024, para recomendar la levofloxacina en pacientes (sin distinción de edad).

El grupo desarrollador de esta GPC realizó una reunión extraordinaria para analizar esta evidencia en octubre de 2024. La evidencia extraída exclusivamente de la población de niños (TB-CHAMP) pareciese mostrar un efecto a favor de levofloxacina (RR 0,44; IC 95 % 0,11 a 1,70). El VQUINN por su parte, tuvo resultados algo similares (RR 0,54; 0,20, 1,46). Un metaanálisis de estos estudios arroja un efecto combinado que parece favorecer a la levofloxacina (RR 0,50; IC95% 0,23 a 1,12), pero con un IC 95 % que cruza la línea de no efecto. Esta evidencia fue evaluada como de moderada certeza. En cuanto a eventos adversos a corto plazo, no hubo diferencias en el metaanálisis entre levofloxacina y placebo (RR 1,01; IC 95 % 0,36 a 2,82).

El grupo reevaluó la recomendación inicial y consideró recomendar de forma condicional la levofloxacina en los niños en contacto con casos de TB resistente dada la evidencia de moderada calidad que parece favorecer la levofloxacina. No se decidió recomendación fuerte porque al no conocer la versión final de los estudios (no publicados aún), y dada la imprecisión del resultado aún existe una baja posibilidad de que no haya efecto (futura evidencia puede ayudar en este aspecto). La levofloxacina es una molécula que podría tener algunas limitaciones de factibilidad y disponibilidad (no población), no conocemos la seguridad a más largo plazo (eventos adversos medidos hasta 30 días después de terminar el tratamiento), aprobación del INVIMA para esta en presentaciones para niños y además, se desconoce la costo-efectividad en nuestro medio.

Recomendaciones de investigación

Se necesitan estudios de costo-efectividad de levofloxacina en niños en Colombia. Estudios de valores y preferencias de pacientes y cuidadores sobre el tratamiento en esta población también se requieren.

¹⁰ Los resultados definitivos del estudio TB-CHAMP ya se encuentran disponibles, sin embargo, los datos que se tuvieron en cuenta, para la discusión del grupo desarrollador, fueron los preliminares publicados por la OMS.



Necesidades de implementación

El grupo sugiere eliminar barreras de acceso a fluoroquinolonas en niños, que se encuentran en varios de los esquemas descritos en la literatura y no tienen registro INVIMA para uso en menores de 12 años en Colombia. Asimismo, exhorta a Minsalud y al INVIMA a gestionar el proceso de autorización para dicho uso en niños con ITB o TB activa resistente.

La levofloxacin se puede encontrar en presentación de tableta dispersable, esta presentación debe ser la empleada en los niños que no pueden deglutir tabletas, siempre que se encuentre disponible en el PNPCT. La dosis diaria se deberá emplear de acuerdo con el lineamiento nacional del PNPCT.

7. Tratamiento en niños que consultan más de un año después del contacto

Recomendaciones, pregunta siete	
7.1	Consideramos que, la observación clínica estrecha sola, no es suficiente para manejar los casos que se beneficien de tratamiento; por lo tanto, recomendamos dar tratamiento para ITB a los niños menores de 5 años que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible cuando el período de infección es superior a un año. Mientras que el niño sea menor de 5 años no importa cuánto tiempo haya transcurrido desde la exposición (certeza baja. Recomendación fuerte).
7.2	Consideramos que, la observación clínica estrecha sola, no es suficiente para manejar los casos que se beneficien de tratamiento; por lo tanto, sugerimos dar tratamiento para ITB a los niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años y hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible, cuando el período de infección es superior a un año, según los factores de riesgo que tengan para desarrollar TB activa (certeza moderada. Recomendación condicional).
7.3	No sugerimos tratar para ITB a los niños y adolescentes menores de 18 años que hayan tenido contacto con TB pulmonar resistente cuando el período de infección es superior a un año (consenso de expertos. Recomendación condicional).

Síntesis de la evidencia

Solo fue incluida una RSL y metaanálisis de datos individuales⁹⁴. Esta revisión determinó el riesgo de desarrollar TB en niños expuestos estrechamente a un caso de TB e incluyó 34 estudios de cohortes de 34 países (29 prospectivas y 17 retrospectivas), incluyendo estudios de Colombia. El grupo consideró que, dado que no existen ECAs comparando tratamiento con no tratamiento en niños que consultan luego del año de estar infectados, esta RSL, que aporta evidencia del riesgo de TB activa en el tiempo, era una buena fuente de evidencia indirecta para responder esta pregunta.

La RSL de Martínez reportó que, en niños con TST o IGRA positivo, la incidencia de TB activa por 100 personas-año fue de 3,9 a los 91-365 días, 1,2 a los 366-730 días y 1,1 a >730 días desde el inicio. El riesgo acumulado a 2 años de desarrollar TB, entre los niños que no recibieron terapia preventiva, varió según edad y estado de infección. En niños sin tratamiento, el riesgo acumulativo a 2 años tenía forma de U según edad: 7,6 % en <5 años, 5,2 % de 5-9 años ($p = 0,0027$ comparados con <5 años) y 5,6 % de 10-14 años ($p = 0,0145$ comparados con <5 años), seguido de un aumento posterior en riesgo de 6,7 % entre mayores de 15 años ($p = 0,3491$ comparados con <5 años)⁹⁴.

El grupo discutió el estudio local de Benjumea et al.⁹⁵, que encontró que, un riesgo anual de infección del 17 % (IC95 %: 11,8 a 22,2) y el riesgo de desarrollar TB activa, siguió siendo alto aún en el segundo año después de la exposición, principalmente, en los niños menores de 5 años y, especialmente, en los menores de 1 año. La tasa de incidencia de TB activa fue 12,4 por 1 000

años-persona de seguimiento. El riesgo de desarrollar TB activa aumentó de conformidad con el incremento del resultado de la TST inicial (TST 5-9 mm HR = 8,55, IC 95 %: 2,5 a 29,2; TST ≥10 mm HR = 8,16, IC 95 %: 2,0 a 32,9)⁹⁵. La certeza en la evidencia fue moderada.

De la evidencia a la recomendación

El grupo considera que es importante el tema de los niños que consultan luego del año de infección porque existe la idea de que el riesgo, después de este período, es muy bajo y se pudiese considerar vigilancia sin tratamiento. Sin embargo, la evidencia muestra que el riesgo no es despreciable. Adicionalmente, consideró las metas de la estrategia «Fin a la TB» de la OMS y el Plan Estratégico «Hacia el Fin de la TB» 2016-2025 de Minsalud, que plantea disminuir a menos de 10 casos de TB por 100 000 habitantes y administrar tratamiento completo para ILTB al 90 % o más de los casos elegibles a 2025. Dado que un porcentaje considerable de casos de TB activa ocurre como reactivación de una ILTB, o lo que se conoce como TB posprimaria, para el logro de las metas mencionadas se debe tratar adecuadamente a las personas con ILTB.

No encontramos evidencia de valores, costo-efectividad, aceptabilidad, equidad y factibilidad específica para el escenario de los niños que consultan un año después de estar infectados. El grupo tuvo las mismas consideraciones ya descritas para la [pregunta 3](#), con respecto a los factores por considerar, de la evidencia a la recomendación, dado que el tratamiento sería el mismo para niños que consulta antes de dicho año. En consecuencia, consideró que el balance parece favorecer el tratamiento en niño que consulta un año después de estar infectado, en lugar de hacer observación clínica sin administrar tratamiento.

Necesidades de implementación

Es importante que se hagan los esfuerzos necesarios para que, una vez se detecten casos de TB, se ejecute estudio de contactos en el hogar, se identifiquen tempranamente a los niños en contacto y rápidamente sean evaluados en un centro de salud, a fin de que sean estudiados y el tratamiento se inicie según su edad y riesgos, de acuerdo con las recomendaciones de la [pregunta 3](#). La eliminación de barreras de acceso para estos niños traerá consigo ausencia total de casos que consultan después de un año de infección.

8. Tratamiento durante periodo de ventana inmunológica

Recomendaciones, pregunta ocho	
8.1	Recomendamos suministrar tratamiento preventivo de TB a los niños menores de 5 años que hayan estado expuestos a TB y se encuentren en el período de ventana inmunológica (certeza muy baja. Recomendación fuerte).
8.2	Sugerimos suministrar tratamiento preventivo de TB a los niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años, hayan estado expuestos a TB y se encuentren en el período de ventana inmunológica, según el riesgo que tengan de desarrollar TB activa (certeza muy baja. Recomendación condicional).
PBP	Punto de Buena Práctica. Consideramos que es conveniente repetir la prueba inmunológica, según la disponibilidad que se tenga (prueba de tuberculina o IGRA, teniendo en cuenta las recomendaciones sobre estas pruebas de la pregunta 2), entre 8 y 12 semanas después de que se inicie el tratamiento y que se defina su continuidad. Si la segunda prueba es negativa, suspender el tratamiento y, si es positiva, terminarlo.

Síntesis de la evidencia

Realizamos búsqueda de estudios primarios e incluimos ocho estudios⁹⁶⁻¹⁰³. No combinamos estadísticamente los resultados por la heterogeneidad metodológica y clínica de los estudios.



Solo un estudio fue comparativo en niños menores de 5 años que no recibieron tratamiento¹⁰⁴. Los 8 estudios tuvieron alto riesgo de sesgos y fueron heterogéneos respecto a desenlaces y períodos de seguimiento.

Seis estudios reportaron no tener casos de TB activa en niños con TST negativa. Cinco estudios reportaron los eventos adversos, de los cuales 3 informaron que se presentaron eventos adversos, en su mayoría leves, y en proporciones del 1 al 11 %. Hubo heterogeneidad en la definición del desenlace de cumplimiento del tratamiento y reportaron cumplimiento entre el 20 y el 95 %. En los 3 estudios que realizaron una segunda TST se reportan proporciones de conversión de la prueba (segunda TST positiva) entre el 1 y el 63 %.

El estudio más relevante (Cruz, 2019) evaluó niños asintomáticos menores de 6 meses con contacto reciente con TB, independiente de los resultados de las pruebas, y niños que van desde los 6 meses hasta los 5 años con resultados iniciales de IGRA o TST, que comenzaron profilaxis en el período de ventana inmunológica (8-12 semanas después del contacto) (total 752 niños)⁹⁶. El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y, en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en período de ventana o durante el seguimiento (mediana 5,7 años; RIC 3,7 a 7,6) y 0,9 % presentó algún evento adverso. La segunda TST evaluada entre las 8 y 12 semanas fue positiva en 37 niños (4,9 %). En total, 35 (94,6 %) de 37 niños con infección completaron el tratamiento.

Tuvimos en cuenta la evidencia indirecta de estudios informando la [pregunta 7](#). El riesgo de enfermar por TB, de personas en contacto con TB con TST y/o IGRA negativos, se obtuvo de una RSL⁹⁴ que reportó un riesgo de desarrollar TB a dos años de 0,8 %, el cual fue mayor durante los primeros 90 días desde el inicio del seguimiento, siendo mayor la proporción de niños con el diagnóstico entre los menores de 5 años.

Adicionalmente, se tuvo en cuenta el riesgo de infección y progresión de la enfermedad presentado en el estudio de Benjumea et al. en Antioquia (Colombia)⁹⁶, que reporta un riesgo anual de infección de 17 % (IC 95 %: 11,8 a 22,2) ([pregunta 7](#)). Finalmente, se tuvieron resultados de otro estudio local en curso⁵¹, en el que se suministró tratamiento con rifampicina a niños menores de 5 años en contacto con TB, que tenían TST e IGRAS negativos y se encontraban en período de ventana inmunológica. Entre 26 niños que cumplieron esas condiciones, 15 (57,7 %) tuvieron segunda TST negativa y suspendieron el tratamiento, los demás debieron continuar el tratamiento porque la segunda TST fue positiva. En este estudio, no se detectaron casos de TB activa.

De la evidencia a la recomendación

El grupo considera que, los casos de niños que consultan en ventana inmunológica, no son infrecuentes y es un momento importante de identificación de los casos. Sin embargo, no existe evidencia directa que haya comparado tratamiento con no tratamiento u observación clínica en un ensayo clínico que permita definir si hay diferencias entre los abordajes. No obstante, considerando que el grupo ha recomendado tratamientos cortos y esto mejora la adherencia, y que la evidencia apunta a que casi la mitad de los casos en el estudio local de Colombia tuvieron una prueba TST positiva, el grupo considera que el balance favorece a dar tratamiento en comparación con no darlo. Adicionalmente, a pesar de que no hay evidencia, el grupo considera que sería una buena práctica clínica repetir la prueba (TST o IGRA) entre 8-12 semanas. Si la prueba es negativa, se podría suspender el tratamiento y, si es positiva, debe terminarse.

No se encontró evidencia de valores, costo-efectividad, aceptabilidad, equidad y factibilidad específica para el escenario de los niños que consultan un año después de estar infectados. El grupo tuvo las mismas consideraciones ya descritas para la [pregunta 3](#) con respecto a los factores por considerar de la evidencia a la recomendación, dado que, el tratamiento, sería el mismo para niños que consultan en un período diferente al de ventana inmunológica. Por esto, el grupo consideró que el balance parece favorecer el tratamiento en niños en ventana inmunológica, en lugar de hacer observación clínica sin administrar tratamiento.

9. Seguimiento clínico y de laboratorio del niño en tratamiento

Recomendaciones, pregunta nueve	
9.1	Recomendamos el monitoreo y seguimiento clínico mensual por profesionales primarios entrenados para TB y control de medicamentos (médico o enfermera) a los niños y adolescentes menores de 18 años que se encuentren recibiendo tratamiento para ITB (consenso de expertos. Recomendación fuerte).
9.2	Sugerimos no realizar pruebas de laboratorio rutinarias a niños y adolescentes menores de 18 años que vayan a recibir o se encuentran recibiendo tratamiento para ITB, a excepción de pacientes con hepatopatías o que estén recibiendo medicación hepatotóxica, en quienes sí se recomienda el seguimiento de laboratorio mensual (consenso de expertos. Recomendación condicional).
PBP	Punto de Buena Práctica. Consideramos que, el seguimiento clínico de niños en tratamiento para ITB, debe darse de forma mensual por médico entrenado.

Síntesis de la evidencia

No se identificaron GPC o RSL que aportaran información para responder nuestra pregunta. Realizamos búsqueda de estudios primarios observacionales o ensayos clínicos que compararan desenlaces en pacientes que tuvieran monitorización de laboratorios con pacientes en seguimiento clínico exclusivo y no se encontraron estudios al respecto. Evidencia indirecta reportó eventos adversos importantes como hepatotoxicidad u otros.

Como se describió en la [pregunta 3](#), ninguno de los ensayos que evaluaron regímenes terapéuticos en niños reportó algún caso de hepatotoxicidad. Los reportes indican que la hepatotoxicidad es muy rara en niños, en comparación con adultos.

De la evidencia a la recomendación

La evidencia que apoya esta recomendación es indirecta y de baja calidad. El grupo no encontró evidencia sobre costo-efectividad, valores, factibilidad, o aceptabilidad de la estrategia de seguimiento clínico o de laboratorio. El uso de recursos de una estrategia de seguimiento clínico será insignificante en comparación con las pruebas de laboratorio, incluso sin considerar los costos indirectos que, probablemente, recaerían sobre los pacientes y sus familias al tener necesidad de asistir al centro de salud otro día adicional al de la revisión clínica para la toma de muestras.

El grupo concuerda en que implementar solo seguimiento clínico es factible, esto, probablemente no tendría un impacto en equidad en salud y sería aceptable por los actores. Con lo anterior, el balance favorece al seguimiento clínico sobre el seguimiento de laboratorio mensual. Además, el grupo considera que, para esto, el paciente no debe tener antecedente de enfermedad hepática ni estar recibiendo otros medicamentos hepatotóxicos. Es fundamental, además, que el seguimiento clínico sea llevado a cabo por médicos entrenados en el seguimiento de estos tratamientos.

10. Intervenciones para incrementar la adherencia al tratamiento

Recomendaciones, pregunta diez	
10.1	Recomendamos el uso de tratamientos cortos sobre los tratamientos largos para mejorar la adherencia al tratamiento para ITB en niños y adolescentes menores de 18 años (certeza baja. Recomendación fuerte).
10.2	Recomendamos implementar abordajes integrales (incluyendo evaluación por psicología, trabajo social, nutrición, atención centrada en el paciente, contacto y acceso directo al personal de salud, visitas multipropósito, entre otras intervenciones) que permitan identificar e intentar resolver las barreras para incentivar la adherencia al tratamiento de ITB en niños y adolescentes menores de 18 años (certeza muy baja. Recomendación fuerte).
10.3	Sugerimos considerar algunas de las intervenciones estudiadas en los cuidadores y niños, tales como incentivos económicos equivalente a transporte para desplazamiento, incentivos nutricionales, apoyo psicosocial y recordatorios de mensajes de texto, según las barreras encontradas, para el tratamiento de ITB en niños y adolescentes menores de 18 años (certeza baja. Recomendación condicional).

Síntesis de la evidencia

No se identificaron GPC o RSL que ayudaran a responder la pregunta. Seis RSL fueron potencialmente elegibles (4 de alta calidad, 2 de baja calidad). Hubo alta variabilidad en las intervenciones evaluadas por las revisiones sistemáticas (evaluaron intervenciones individuales y combinaciones de ellas), la mayoría enfocadas en adultos y en adherencia al tratamiento de TB activa. El grupo decidió realizar una RSL de novo, donde encontró 14 ensayos clínicos que podrían responder la pregunta. No fue posible sintetizar la evidencia en metaanálisis, dada la heterogeneidad de las intervenciones y comparadores evaluados. Los estudios se analizaron según el tipo de intervención evaluada.

Ocho estudios evaluaron tratamientos cortos para mejorar la adherencia. De estos, tres evaluaron regímenes de rifampicina o rifapentina contra isoniazida 9 meses. El resto no evaluó adherencia, comparó régimen corto con no tratamiento, tratamientos supervisados o usó un régimen ultra corto (1 mes), por lo que no los consideramos. Los tres estudios^{67,68,69} incluidos fueron los mismos que informaron la [pregunta 3](#) para el desenlace de adherencia. Aquellos mostraron mayor adherencia con regímenes cortos (3HP, 4R y 4HR), en comparación con 9H, con certeza de evidencia moderada. Tres estudios evaluaron estrategias educativas dirigidas a adolescentes o padres y, otros, con estrategias comunitarias^{104,105,106}. Los tres estudios encontraron beneficios en adherencia con un incremento del riesgo relativo de mayor adherencia que oscilaba en 1,05 y 1,55 (certeza muy baja). Los estudios que usaron mensajerías de recordatorio^{107,108} fueron realizados en pacientes adultos.

Por último, y como parte del programa que financió esta GPC, se desarrolló un estudio cuasiexperimental (en proceso de publicación) que evalúa la capacidad de una estrategia de cuidado integral de niños en contacto de con TB en la mejora de la adherencia⁵¹. El estudio comparó una cohorte retrospectiva, que recibió tratamiento habitual (isoniazida), con una cohorte prospectiva, que recibió rifampicina 4 meses junto con un paquete de atención centrada en niño y familia, seguimiento activo, incentivos (financiero para transporte al centro de salud y subsidio de alimentación), disponibilidad de ayudas diagnósticas sin mediación de autorizaciones dentro del sistema de salud y valoración por equipo multidisciplinario⁵¹. El cumplimiento del tratamiento fue 59 % en el grupo de isoniazida sin la estrategia de cuidado y 90,7 % en el grupo intervenido (diferencia absoluta: 31 %; P < 0,001). La certeza de la evidencia en esta pregunta fue baja.

De la evidencia a la recomendación

El grupo considera que los tratamientos cortos son mejores para incrementar la adherencia de los pacientes, en comparación con tratamientos largos. Los tratamientos cortos ya fueron recomendados en respuesta a la [pregunta 3](#). Adicionalmente, evidencia de baja calidad sugiere que las intervenciones educativas pueden aumentar la adherencia. El balance favorece el uso de estas intervenciones sobre no ejecutar intervenciones para mejorar la adherencia. El grupo, además, consideró que los aspectos ya discutidos para la [pregunta 3](#) sobre uso de recursos, valores, aceptabilidad, factibilidad y equidad serán similares para esta pregunta, que favorecen a los tratamientos cortos.

Teniendo en cuenta lo anterior, y el balance riesgo beneficio, el grupo decidió recomendar fuertemente los tratamientos cortos. Además, a pesar de la escasa evidencia en niños y la baja certeza de esta, el grupo considera que se debe considerar implementar estrategias educativas que ayuden a aumentar la adherencia al tratamiento.



Referencias

1. **Ministerio de la Protección Social de Colombia.** Guía de Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. Bogotá: El Ministerio; 2007.
2. **Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P.** Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd. 2013
3. **Dye C, Floyd K.** Tuberculosis. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2006. Chapter 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11724/> Co-published by Oxford University Press, New York.
4. **Global tuberculosis report 2024.** Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. **World Health Organization.** Un marco ampliado de DOTS para el control eficaz de la tuberculosis: alto a la tuberculosis enfermedades transmisibles. Geneva: World Health Organization; 2002 p. 22.
6. **World Health Organization.** WHO End TB Strategy [Internet]. Geneva; 2015 [citado el 22 de abril de 2019]. 26 p. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19>
7. **Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud.** Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015. 2009.
8. **Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, Organización Panamericana de la Salud.** Plan Estratégico “Hacia el Fin de la Tuberculosis” Colombia 2016-2025. 2016.
9. **Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.** Resolución 227 de 2020 por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del programa nacional de prevención y control de la tuberculosis y se dictan otras disposiciones. Bogotá: El ministerio; 2020.
10. **Schaaf HS, Zumla AI, editores.** Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference. Europa: Saunders; 2009. 1046 p.
11. **World Health Organization.** Latent Tuberculosis Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [citado 5 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239>
12. **World Health Organization.** Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Internet]. 2.a ed. Geneva: World Health Organization; 2014 [citado 2 de julio de 2015]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548748>
13. **Public Health Agency of Canada, The Lung Association, Canadian Thoracic Society.** Canadian Tuberculosis Standards [Internet]. 7.a ed. Canada; 2014 [citado 10 de diciembre de 2016]. 465 p. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition.html>
14. **Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ.** Latent tuberculosis infection – Revisiting and revising concepts. Tuberculosis. julio de 2015;95(4):373-84.
15. **Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium.** AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. Prev Med. 2010 Nov;51(5):421-4. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.08.005. Epub 2010 Aug 20. PMID: 20728466.
16. **Chen Y, Yang K, Marušić A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, Akl EA, Schünemann HJ, Chan ES, Falck-Ytter Y, Ahmed F, Barber S, Chen C, Zhang M, Xu B, Tian J, Song F, Shang H, Tang K, Wang Q, Norris SL; RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) Working Group.** A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. Ann Intern Med. 2017 Jan 17;166(2):128-132. doi: 10.7326/M16-1565. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27893062.
17. **Yao X, Ma J, Wang Q, Kanters D, Ali MU, Florez ID.** A Comparison of AGREE and RIGHT: which Clinical Practice Guideline Reporting Checklist Should Be Followed by Guideline Developers? J Gen Intern Med. 2020 Mar;35(3):894-898. doi: 10.1007/s11606-019-05508-3. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31713037; PMCID: PMC7080917.
18. **Fundación Santa Fé de Bogotá.** Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. 305 p

19. **Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB, Macbeth F, Phillips SM, Robbins C, van der Wees P, Qaseem A; Board of Trustees of the Guidelines International Network.** Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines. *Ann Intern Med.* 2015 Oct 6;163(7):548-53. doi: 10.7326/M14-1885. PMID: 26436619.
20. **Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ.** GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):383-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21195583.
21. **Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ.** GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012. Epub 2010 Dec 30. PMID: 21194891.
22. **Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K; AGREE Next Steps Consortium.** The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016 Mar 8;352:i1152. doi: 10.1136/bmj.i1152. Erratum in: *BMJ.* 2016 Sep 06;354:i4852. PMID: 26957104; PMCID: PMC5118873.
23. **Brouwers MC, Spithoff K, Lavis J, Kho ME, Makarski J, Florez ID.** What to do with all the AGREEs? The AGREE portfolio of tools to support the guideline enterprise. *J Clin Epidemiol.* 2020 Sep;125:191-197. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.05.025. Epub 2020 May 29. Erratum in: *J Clin Epidemiol.* 2021 Feb;130:174. PMID: 32473992.
24. **Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA.** AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008. PMID: 28935701; PMCID: PMC5833365.
25. **Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT.** RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.
26. **Higgins JPT, Morgan RL, Rooney AA, Taylor KW, Thayer KA, Silva RA, Lemeris C, Akl EA, Bateson TF, Berkman ND, Glenn BS, Hróbjartsson A, LaKind JS, McAleenan A, Meerpohl JJ, Nachman RM, Obbagy JE, O'Connor A, Radke EG, Savović J, Schünemann HJ, Shea B, Tilling K, Verbeek J, Viswanathan M, Sterne JAC.** A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). *Environ Int.* 2024 Apr;186:108602. doi: 10.1016/j.envint.2024.108602. Epub 2024 Mar 24. PMID: 38555664; PMCID: PMC11098530.
27. **Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group.** GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ.* 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PMID: 27353417.
28. **Plana, M.N., Arevalo-Rodriguez, I., Fernández-García, S. et al.** Meta-DiSc 2.0: a web application for meta-analysis of diagnostic test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 22, 306 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01788-2>
29. **Bossuyt PM, Deeks JJ, Leeflang MM, Takwoingi Y, Flemyng E.** Evaluating medical tests: introducing the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jul 20;7(7):ED000163. doi: 10.1002/14651858.ED000163. PMID: 37470764; PMCID: PMC10408284.
30. **Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, Thomas J.** Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 3;10(10):ED000142. doi: 10.1002/14651858.ED000142. PMID: 31643080; PMCID: PMC10284251.
31. **Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al.** GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407–15.
32. **Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al.** GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1283–93.
33. **Guyatt G, Zhao Y, Mayer M, Briel M, Mustafa R, Izcovich A, Hultcrantz M, Iorio A, Alba AC, Foroutan F, Sun X, Schunemann H, DeBeer H, Akl EA, Christensen R, Schandelmaier S.**



- GRADE guidance 36: updates to GRADE's approach to addressing inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2023 Jun;158:70-83. doi: 10.1016/j.jclinepi.2023.03.003. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36898507.
34. **Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al.** GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1277–82.
 35. **Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, Mustafa RA, Murad MH, Iorio A, Traversy G, Akl EA, Mayer M, Schünemann HJ, Guyatt GH.** GRADE Guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach. *J Clin Epidemiol*. 2022 Oct;150:216-224. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.07.014. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35934265.
 36. **Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, Bossuyt P, Glasziou P, Jaeschke R, Lange S, Meerpohl J, Langendam M, Hultcrantz M, Vist GE, Akl EA, Helfand M, Santesso N, Hooft L, Scholten R, Rosen M, Rutjes A, Crowther M, Muti P, Raatz H, Ansari MT, Williams J, Kunz R, Harris J, Rodriguez IA, Kohli M, Guyatt GH; GRADE Working Group.** GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol*. 2020 Jun;122:129-141. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.12.020. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32060007.
 37. **Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, Bossuyt P, Glasziou P, Jaeschke R, Lange S, Meerpohl J, Langendam M, Hultcrantz M, Vist GE, Akl EA, Helfand M, Santesso N, Hooft L, Scholten R, Rosen M, Rutjes A, Crowther M, Muti P, Raatz H, Ansari MT, Williams J, Kunz R, Harris J, Rodriguez IA, Kohli M, Guyatt GH; GRADE Working Group.** GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2020 Jun;122:142-152. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.12.021. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32058069.
 38. **Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, Hazlewood GS, Alhazzani W, Mustafa RA, Murad MH, Puhan MA, Schünemann HJ, Guyatt GH; GRADE Working Group.** Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018 Jan;93:36-44. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.005. Epub 2017 Oct 17. Erratum in: *J Clin Epidemiol*. 2018 Jun;98 :162. PMID: 29051107.
 39. **Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Siemieniuk RAC, Murad MH, Agoritsas T, Izcovich A, Schünemann HJ, Guyatt GH; GRADE Working Group.** GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: addressing incoherence. *J Clin Epidemiol*. 2019 Apr;108:77-85. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.11.025. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30529648.
 40. **Brignardello-Petersen R, Tomlinson G, Florez I, Rind DM, Chu D, Morgan R, Mustafa RA, Schünemann H, Guyatt GH; GRADE Working Group.** Grading of recommendations assessment, development, and evaluation concept article 5: addressing intransitivity in a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2023 Aug;160:151-159. doi: 10.1016/j.jclinepi.2023.06.010. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37348573.
 41. **Brignardello-Petersen R, Guyatt GH, Mustafa RA, Chu DK, Hultcrantz M, Schünemann HJ, Tomlinson G.** GRADE guidelines 33: Addressing imprecision in a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2021 Nov;139:49-56. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.07.011. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34293434.
 42. **Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.** GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7650):924-6.
 43. **Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group.** GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PMID: 27365494.
 44. **GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software].** McMaster University and Evidence Prime, 2024. Available from gradepro.org.
 45. **Sanabria AJ, Alonso-Coello P, McFarlane E, Niño de Guzman E, Roqué M, Martínez García L; UpPriority Implementation Working Group.** The UpPriority tool supported prioritization processes for updating clinical guideline questions. *J Clin Epidemiol*. 2021 Nov;139:149-159. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.07.022. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34363971.
 46. **Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM.** A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin*

- Infect Dis. 2015 Jan 1;60(1):12-8. doi: 10.1093/cid/ciu748. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25270649.41. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*. 2008 Jun;121(6):e1646-52. doi: 10.1542/peds.2007-3138. PMID: 18519467.
47. **Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ.** Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved Viabilidad in resource-limited settings. *Pediatrics*. 2008 Jun;121(6):e1646-52. doi: 10.1542/peds.2007-3138.
 48. **Clemente MG, Dore E, Abis L, Molicotti P, Zanetti S, Olmeo P, Antonucci R.** Pediatric Tuberculosis in Northern Sardinia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017 Apr 15;9(1):e2017027. doi: 10.4084/MJHID.2017.027. PMID: 28512556; PMCID: PMC5419205.
 49. **Rossoni AMO, Lovero KL, Tahan TT, Netto AR, Rossoni MD, Almeida IN, Lizzi EAS, Kritski A, Rodrigues CO.** Evaluation of pulmonary tuberculosis diagnostic tests in children and adolescents at a pediatric reference center. *Pulmonology*. 2022 Mar-Apr;28(2):83-89. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.01.001. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32014421; PMCID: PMC7392787.
 50. **Benjumea-Bedoya D.** Efectividad del tratamiento para infección latente por tuberculosis en niños menores de cinco años convivientes de pacientes con tuberculosis pulmonar de Medellín, Bello e Itagüí [Tesis Doctorado en Salud Pública]. [Medellín]: Universidad de Antioquia; 2018.
 51. **Benjumea-Bedoya D, Villegas Arbeláez E, Martínez-Peñaloza D, Beltrán-Arroyave CP, Restrepo Gouzy AV, Marín D, Cadavid Álvarez LM, Molinares B, Montes Zuluaga FN, Pulido Duarte H, Suárez Parra PM.** Implementation of an integrated care strategy for child contacts of tuberculosis patients: a quasi-experimental study protocol. *BMC pediatrics*. 2023 Dec;23(1):1-9.
 52. **Benachinmardi K, Sampath S, Rao M.** Evaluation of a new interferon gamma release assay, in comparison to tuberculin skin tests and quantiferon tuberculosis goldplus for the detection of latent tuberculosis infection in children from a high tuberculosis burden setting. *Int J Mycobacteriol*. 2021 Apr-Jun;10(2):142-148. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_44_21. PMID: 34558465.
 53. **Choi JW, Kim MS, Kim JH.** Comparison of results between tuberculin skin test and QuantiFERON®-TB In-tube assay for diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Korean Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2013;20(1):17-27. doi: 10.14776/kjpid.2013.20.1.17
 54. **Debulpaep S, Corbière V, Levy J, Schelstraete P, Vanden Driessche K, Mascart F, Mouchet F.** Contribution of QuantiFERON-TB Gold-in-Tube to the Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection in Young Children in a Low TB Prevalence Country. *Front Pediatr*. 2019 Jul 18;7:291. doi: 10.3389/fped.2019.00291. PMID: 31380325; PMCID: PMC6657736.
 55. **Velasco-Arnaiz E, Soriano-Arandes A, Latorre I, Altet N, Domínguez J, Fortuny C, Monsonís M, Tebruegge M, Noguera-Julian A.** Performance of Tuberculin Skin Tests and Interferon-γ Release Assays in Children Younger Than 5 Years. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Dec;37(12):1235-1241. doi: 10.1097/INF.0000000000002015. PMID: 30408005.
 56. **Song SE, Yang J, Lee KS, Kim H, Kim YM, Kim S, Park MS, Oh SY, Lee JB, Lee E, Park SH, Kim HJ.** Comparison of the tuberculin skin test and interferon gamma release assay for the screening of tuberculosis in adolescents in close contact with tuberculosis TB patients. *PLoS One*. 2014 Jul 14;9(7):e100267. doi: 10.1371/journal.pone.0100267. PMID: 25020161; PMCID: PMC4096406.
 57. **Kasambira TS, Shah M, Adrian PV, Holshouser M, Madhi SA, Chaisson RE, Martinson NA, Dorman SE.** QuantiFERON-TB Gold In-Tube for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 May;15(5):628-34. doi: 10.5588/ijtld.10.0555. PMID: 21756513.
 58. **Setiawati L, Endaryanto A, Kusumadewi A, Lestari P.** Effect of BCG vaccination and non-tuberculous Mycobacterium infection on interferon gamma specific assay and a tuberculin skin test among children with a tuberculosis contact in Surabaya, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011 Nov;42(6):1460-8. PMID: 22299416.
 59. **Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A.** Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-γ release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 1;183(1):88-95. doi: 10.1164/rccm.201006-0974OC. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20802162.
 60. **Mahomed H, Hawkrigde T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, Ehrlich R, Hanekom WA, Hussey GD.** The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold® in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*. 2011 Mar 29;6(3):e17984. doi:



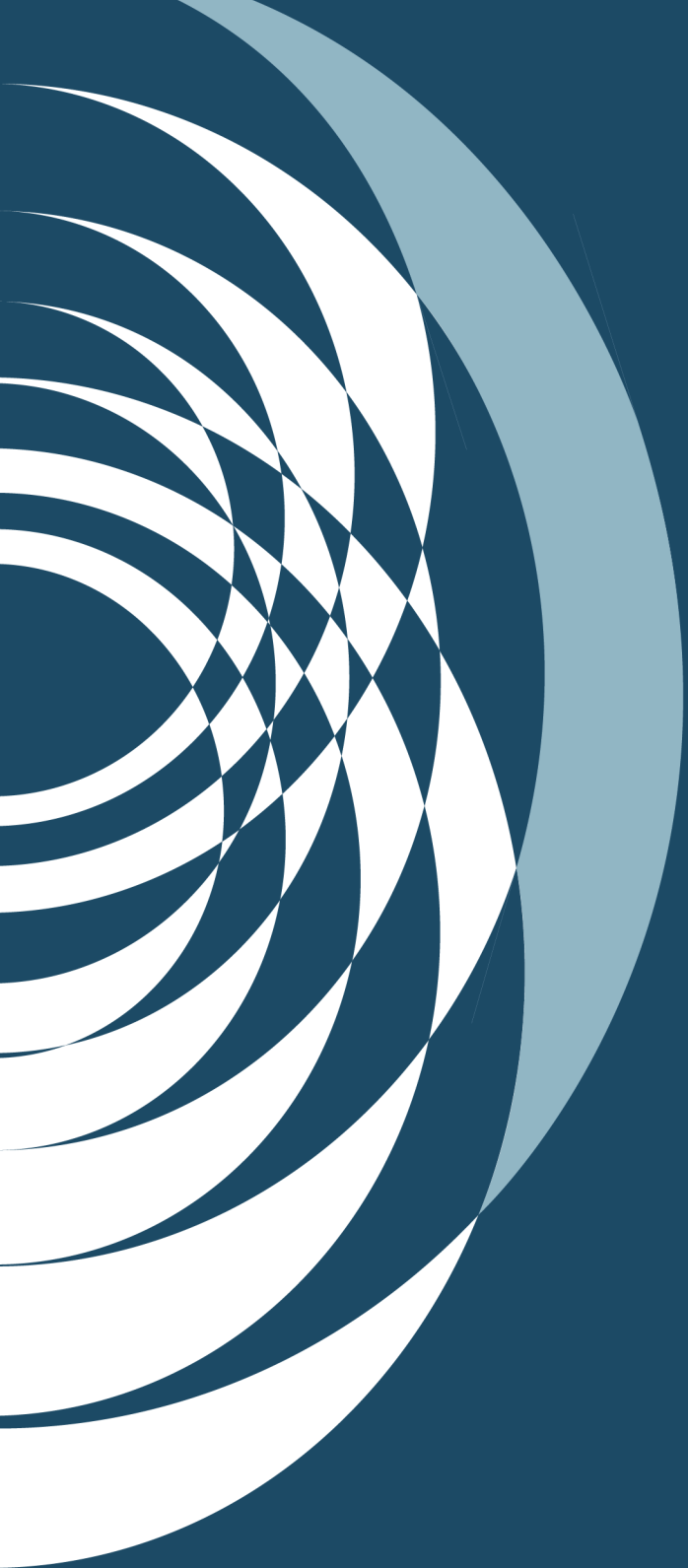
- 10.1371/journal.pone.0017984. Erratum in: PLoS One. 2011;6(6). doi:10.1371/annotation/b371be66-de38-4ed6-b440-d27c9d7e552c. PMID: 21479236; PMCID: PMC3066222.
61. **Noorbakhsh S, Mousavi J, Barati M, Shamshiri AR, Shekarabi M, Tabatabaei A, Soleimani G.** Evaluation of an interferon-gamma release assay in young contacts of active tuberculosis cases. *East Mediterr Health J.* 2011 Sep;17(9):714-8. PMID: 22259925.
 62. **Navarro CE, Benjumea-Bedoya D, Estupinan-Bohorquez AF, Florez ID.** Cost-effectiveness analysis comparing QuantiFERON test and tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis infection in immunocompetent children under 15 years of age in Colombia. *BMJ Open.* 2025 Mar 13;15(3):e087333. doi: 10.1136/bmjopen-2024-087333. PMID: 40081973; PMCID: PMC11907012.
 63. **Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveira R, Moro RN, Shang N, Goldberg SV, Sterling TR; International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium.** Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015 Mar;169(3):247-55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2015 Sep;169(9):878. PMID: 25580725; PMCID: PMC6624831.
 64. **Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, Gourgiotis D, Tsolia MN.** 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 Sep 15;45(6):715-22. doi: 10.1086/520983. Epub 2007 Aug 6. PMID: 17712755.
 65. **Magdorf K, Arizzi-Rusche AF, Geiter LJ, O'Brien RJ, Wahn U.** Compliance und Toleranz neuer antituberkulotischer Kurzzeit-Chemopräventionsregime im Kindesalter--eine Pilotstudie [Compliance and tolerance of new antitubercular short-term chemopreventive regimens in childhood--a pilot project]. *Pneumologie.* 1994 Oct;48(10):761-4. German. PMID: 7808991.
 66. **Egsmose T, Ang'awa JO, Poti SJ.** The use of isoniazid among household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ.* 1965;33(3):419-33. PMID: 5321762; PMCID: PMC2475854.
 67. **Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, Marks GB, Long R, Elwood K, Zielinski D, Gninafon M, Wulandari DA, Apriani L, Valiquette C, Fregonese F, Hornby K, Li PZ, Hill PC, Schwartzman K, Benedetti A, Menzies D.** Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med.* 2018 Aug 2;379(5):454-463. doi: 10.1056/NEJMoa1714284. PMID: 30067928.
 68. **Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM.** A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis.* 1967 Jun;95(6):935-43. doi: 10.1164/arrd.1967.95.6.935. PMID: 6026165.
 69. **Biraro IA, Egesa M, Kimuda S, Smith SG, Toulza F, Levin J, Joloba M, Katamba A, Cose S, Dockrell HM, Elliott AM.** Effect of isoniazid preventive therapy on immune responses to mycobacterium tuberculosis: an open label randomised, controlled, exploratory study. *BMC Infect Dis.* 2015 Oct 22;15:438. doi: 10.1186/s12879-015-1201-8. PMID: 26493989; PMCID: PMC4619204.
 70. **Bush OB, Sugimoto M, Fujii Y, Brown FA.** Isoniazid prophylaxis in contacts of persons with known tuberculosis. Second report. *Am Rev Respir Dis.* 1965 Nov;92(5):732-40.
 71. **Ferebee SH, Mount FW.** Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis.* 1962 Apr;85:490-510.
 72. **Martínez Alfaro E, Solera J, Serna E, Cuenca D, Castillejos ML, Espinosa A, et al.** [Compliance, tolerance and effectiveness of a short chemoprophylaxis regimen for the treatment of tuberculosis]. *Med Clin (Barc).* 1998 Oct 10;111(11):401-4.
 73. **Yanes-Lane M, Ortiz-Brizuela E, Campbell JR, Benedetti A, Churchyard G, Oxlade O, Menzies D.** Tuberculosis preventive therapy for people living with HIV: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med.* 2021 Sep 14;18(9):e1003738. doi: 10.1371/journal.pmed.1003738. PMID: 34520459; PMCID: PMC8439495.
 74. **Gray DM, Zar H, Cotton M.** Impact of tuberculosis preventive therapy on tuberculosis and mortality in HIV-infected children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD006418. doi: 10.1002/14651858.CD006418.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 29;8:CD006418. PMID: 19160285.

75. **Zunza M, Gray DM, Young T, Cotton M, Zar HJ.** Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 29;8(8):CD006418. doi: 10.1002/14651858.CD006418.pub3. PMID: 28850172; PMCID: PMC5618450.
76. **Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobbelaar CJ, Cotton MF, Zar HJ.** Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Mar;18(3):322-7. doi: 10.5588/ijtld.13.0354. Erratum in: *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Jun;18(6):754. PMID: 24670570.
77. **Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, Jean-Philippe P, McSherry G, Mitchell C; P1041 Study Team.** Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *N Engl J Med.* 2011 Jul 7;365(1):21-31. doi: 10.1056/NEJMoa1011214. PMID: 21732834; PMCID: PMC3164539.
78. **Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, Rabie H, Lombard CJ.** Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007 Jan 20;334(7585):136. doi: 10.1136/bmj.39000.486400.55. Epub 2006 Nov 3. PMID: 17085459; PMCID: PMC1779846.
79. **Churchyard G, Cárdenas V, Chihota V, Mngadi K, Sebe M, Brumskine W, Martinson N, Yimer G, Wang SH, Garcia-Basteiro AL, Nguenha D, Masilela L, Waggie Z, van den Hof S, Charalambous S, Cobelens F, Chaisson RE, Grant AD, Fielding KL; WHIP3TB Study Team.** Annual Tuberculosis Preventive Therapy for Persons With HIV Infection : A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2021 Oct;174(10):1367-1376. doi: 10.7326/M20-7577. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34424730.
80. **Chen YM, Liao TL, Chen HH, Chen DY.** Three months of once-weekly isoniazid plus rifapentine (3HP) in treating latent tuberculosis infection is feasible in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Nov;77(11):1688-1689. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213097. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29674320.
81. **Huang HL, Huang WC, Lin KD, Liu SS, Lee MR, Cheng MH, Chin CS, Lu PL, Sheu CC, Wang JY, Lee IT, Chong IW.** Completion Rate and Safety of Programmatic Screening and Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Elderly Patients With Poorly Controlled Diabetic Mellitus: A Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Sep 15;73(6):e1252-e1260. doi: 10.1093/cid/ciab209. PMID: 33677558; PMCID: PMC8442788.
82. **Lin SY, Feng JY, Lee CY, Lin YC, Chou YH, Lin KY, Wei YF, Lin SW, Chang CH, Wang PH, Shu CC, Wang JY, Yu CJ.** Completion and Adverse Drug Events of Latent Tuberculosis Infection Treatment in Patients Receiving Dialysis: Predictors and Impacts of Different Regimens in a Prospective Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Feb 17;65(3):e02184-20. doi: 10.1128/AAC.02184-20. PMID: 33361292; PMCID: PMC8092540.
83. **Malik AA, Fuad J, Siddiqui S, Amanullah F, Jaswal M, Barry Z, Jabeen F, Fatima R, Yuen CM, Salahuddin N, Khan AJ, Keshavjee S, Becerra MC, Hussain H.** Tuberculosis Preventive Therapy for Individuals Exposed to Drug-resistant Tuberculosis: Feasibility and Safety of a Community-based Delivery of Fluoroquinolone-containing Preventive Regimen. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 15;70(9):1958-1965. doi: 10.1093/cid/ciz502. PMID: 31190072.
84. **Adler-Shohet FC, Low J, Carson M, Girma H, Singh J.** Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jun;33(6):664-6. doi: 10.1097/INF.0000000000000260. PMID: 24445837.
85. **Feja K, McNelley E, Tran CS, Burzynski J, Saiman L.** Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Oct;27(10):907-12. doi: 10.1097/INF.0b013e3181783aca. PMID: 18756183.
86. **Malik AA, Gandhi NR, Lash TL, Cranmer LM, Omer SB, Ahmed JF, Siddiqui S, Amanullah F, Khan AJ, Keshavjee S, Hussain H, Becerra MC.** Effectiveness of Preventive Therapy for Persons Exposed at Home to Drug-Resistant Tuberculosis, Karachi, Pakistan. *Emerg Infect Dis.* 2021 Mar;27(3):805-812. doi: 10.3201/eid2703.203916. PMID: 33624580; PMCID: PMC7920671.
87. **Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, Heetderks A, Mase S.** Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Aug;18(8):912-8. doi: 10.5588/ijtld.13.0028. PMID: 25199004; PMCID: PMC4730114.
88. **Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselring AC.** Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Nov;18(11):1292-8. doi: 10.5588/ijtld.13.0872. PMID: 25299860.



89. **Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselings PB, Donald PR.** Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*. 2002 May;109(5):765-71. doi: 10.1542/peds.109.5.765. PMID: 11986434.
90. **The V-QUIN MDR TRIAL: A randomized controlled trial of six months of daily levofloxacin for the prevention of tuberculosis among household contacts of patients with multi-drug resistant tuberculosis.** Camperdown: The Australian New Zealand Clinical Trials Registry; 2016(<https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=369817>)
91. **A phase III cluster randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of preventive therapy in child and adolescent contacts of MDR-TB (TB-CHAMP).** Stellenbosch: Stellenbosch University Dept of Paediatrics and Child Health; 2016 (<https://www.isrctn.com/ISRCTN92634082>)
92. **Hesselings AC, Purchase SE, Martinson NA, Fairlie L, Schaaf HS, Brigden J, Staples S, Gibb DM, Garcia-Prats A, Conradie F, McGowan C, Layton C, Batist E, Demers AM, Nyamathe S, Frigati L, Turner R, Duong T, Seddon JA.** Levofloxacin Preventive Treatment in Children Exposed to MDR Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2024 Dec 19;391(24):2315-2326. doi: 10.1056/NEJMoa2314318. PMID: 39693542.
93. **WHO consolidated guidelines on tuberculosis.** Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
94. **Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR; Pediatric TB Contact Studies Consortium.** The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):973-984. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30166-5. PMID: 32199484; PMCID: PMC7289654.
95. **Benjumea-Bedoya D, Marín DM, Robledo J, Barrera LF, López L, Del Corral H, Ferro BE, Villegas SL, Díaz ML, Rojas CA, García LF.** Risk of infection and disease progression in children exposed to tuberculosis at home, Colombia. *Colombia Medica*. 2019 Dec;50(4):261-74.
96. **Cruz AT, Starke JR.** Window Period Prophylaxis for Children Exposed to Tuberculosis, Houston, Texas, USA, 2007-2017. *Emerg Infect Dis*. 2019 Mar;25(3):523-528. doi: 10.3201/eid2503.181596. PMID: 30789136; PMCID: PMC6390765.
97. **Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM.** A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 1;60(1):12-8. doi: 10.1093/cid/ciu748. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25270649.
98. **Bekker A, Slogrove AL, Schaaf HS, Du Preez K, Hesselings AC.** Determinants of tuberculosis treatment completion among newborns in a high-burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Mar;18(3):335-40. doi: 10.5588/ijtld.13.0506. PMID: 24670572.
99. **Aminzadeh Z, Asl RT.** A six months follow-up on children less than 6 years old in contact with smear positive tuberculosis patients, varamin city, tehran, iran. *Int J Prev Med*. 2011 Apr;2(2):79-81. PMID: 21603012; PMCID: PMC3093776.
100. **Bonnet M, Kyakwera C, Kyomugasho N, Atwine D, Mugabe F, Nansumba M, Ii YB, Mwangi-Amunpaire J, Kiwanuka J.** Prospective cohort study of the feasibility and yield of household child tuberculosis contact screening in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Aug 1;21(8):862-868. doi: 10.5588/ijtld.16.0889. PMID: 28786793.
101. **Perry A, Angoulvant F, Chadelat K, De Lauzanne A, Houdouin V, Kheniche A, Lorrot M, Mesples B, Nouyrigat V, Aujard Y, Gaudelus J, Grimprel E, Faye A.** Contage tuberculeux néonatal en maternité : dépistage et évolution d'une cohorte de nourrissons exposés [Neonatal exposure to active pulmonary tuberculosis in a maternity ward: screening and clinical course of a cohort of exposed infants]. *Arch Pediatr*. 2012 Apr;19(4):396-403. French. doi: 10.1016/j.arcped.2012.01.017. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22377245.
102. **Gomes VF, Wejse C, Oliveira I, Andersen A, Vieira FJ, Carlos LJ, Vieira CS, Aaby P, Gustafson P.** Adherence to isoniazid preventive therapy in children exposed to tuberculosis: a prospective study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Dec;15(12):1637-43. doi: 10.5588/ijtld.10.0558. PMID: 22118171.
103. **Garie KT, Yassin MA, Cuevas LE.** Lack of adherence to isoniazid chemoprophylaxis in children in contact with adults with tuberculosis in Southern Ethiopia. *PLoS One*. 2011;6(11):e26452. doi: 10.1371/journal.pone.0026452. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22069451; PMCID: PMC3206033.

104. **Semitala FC, Kadota JL, Musinguzi A, Nabunje J, Welishe F, Nakitende A, Akello L, Bishop O, Patel D, Sammann A, Nahid P, Belknap R, Kanya MR, Handley MA, Phillips PPJ, Katahoire A, Berger CA, Kiwanuka N, Katamba A, Dowdy DW, Cattamanchi A.** Completion of isoniazid-rifapentine (3HP) for tuberculosis prevention among people living with HIV: Interim analysis of a hybrid type 3 effectiveness-implementation randomized trial. *PLoS Med.* 2021 Dec 16;18(12):e1003875. doi: 10.1371/journal.pmed.1003875. PMID: 34914696; PMCID: PMC8726462.
105. **Surey J, Stagg HR, Yates TA, Lipman M, White PJ, Charlett A, Muñoz L, Gosce L, Rangaka MX, Francis M, Hack V, Kunst H, Abubakar I.** An open label randomised controlled trial of rifapentine versus rifampicin based short course regimens for the treatment of latent tuberculosis in England: the HALT LTBI pilot study. *BMC Infect Dis.* 2021 Jan 21;21(1):90. doi: 10.1186/s12879-021-05766-9. PMID: 33478428; PMCID: PMC7818935.
106. **Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Montoya R, Ramos E, Datta S, Saunders MJ, Lewis JJ, Gilman RH, Evans CA.** A randomized controlled study of socioeconomic support to enhance tuberculosis prevention and treatment, Peru. *Bull World Health Organ.* 2017 Apr 1;95(4):270-280. doi: 10.2471/BLT.16.170167. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28479622; PMCID: PMC5407248.
107. **Johnston JC, van der Kop ML, Smillie K, Ogilvie G, Marra F, Sadatsafavi M, Romanowski K, Budd MA, Hajek J, Cook V, Lester RT.** The effect of text messaging on latent tuberculosis treatment adherence: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2018 Feb 7;51(2):1701488. doi: 10.1183/13993003.01488-2017. PMID: 29437940.
108. **Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Caylà JA, Martinson NA, Wright A, Chen MP, Moro RN, Scott NA, Arevalo B, Miró JM, Villarino ME, Weiner M, Borisov AS; TB Trials Consortium iAdhere Study Team.** Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017 Nov 21;167(10):689-697. doi: 10.7326/M17-1150. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29114781; PMCID: PMC5766341.



Anexos

Tabla de contenido

Publicación digital de la guía de práctica clínica	4
Declaración, reporte y manejo de los conflictos de interés del grupo desarrollador de la guía	4
Búsquedas y evaluación de guías de práctica clínica	23
Estrategia de búsqueda de las guías de práctica clínica	23
Búsquedas adicionales de guías de práctica clínica	25
Calidad de las guías de práctica clínica	25
Estrategias de búsqueda de las revisiones sistemáticas de literatura	26
Evaluación de calidad de las revisiones sistemáticas de literatura	26
Búsqueda y síntesis de estudios para informar marco EtD	28
Estrategia de búsqueda para informar el marco EtD	28
Síntesis de hallazgos del marco EtD	28
Síntesis de evidencia pregunta 1	28
PICO de la pregunta 1	28
Búsqueda de la pregunta 1	31
PRISMA de la pregunta 1	33
Estudios incluidos en la pregunta 1	33
EtD de la pregunta 1	36
PICO de la pregunta 2	44
Búsqueda de la pregunta 2	44
EtD de la pregunta 2	49
PICO de la pregunta 3	59
Búsqueda de la pregunta 3	59
PRISMA de la pregunta 3	61
EtD de la pregunta 3	80
PICO de la pregunta 4	89
Búsqueda de la pregunta 4	89
Estudios incluidos en la pregunta 4	91

PICO de la pregunta 5.....	103
Búsqueda de la pregunta 5	103
PRISMA de la pregunta 5.....	104
Estudios incluidos en la pregunta 5.....	105
EtD de la pregunta 5.....	106
PICO de la pregunta 6.....	115
Búsqueda de la pregunta 6	115
PRISMA de la pregunta 6.....	116
Estudios incluidos en la pregunta 6.....	117
PICO de la pregunta 7.....	127
Búsqueda de la pregunta 7	128
Estudios incluidos en la pregunta 7.....	130
PICO de la pregunta 8.....	138
Búsqueda de la pregunta 8	138
Estudios incluidos en la pregunta 8.....	139
PICO de la pregunta 9.....	146
Búsqueda de la pregunta 9	146
Estudios incluidos en la pregunta 9.....	147
PICO de la pregunta 10.....	154
Búsqueda de la pregunta 10	154
Estudios incluidos en la pregunta 10.....	156
Resumen de estudio de encuesta a padres y cuidadores sobre valores y preferencias	173
Resumen del estudio que informó el marco EtD.....	174
Priorización de recomendaciones	177
Identificación de barreras y facilitadores de las recomendaciones priorizadas	178
Indicadores de seguimiento de la implementación de la guía de práctica clínica.....	180

Publicación digital de la Guía de Práctica Clínica

La presente Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido publicada en MagicApp¹, una plataforma innovadora desarrollada por la fundación sin fines de lucro MAGIC, que pretende aumentar el valor en el cuidado de la salud mediante un ecosistema digital de evidencia confiable. MagicApp permite a los autores escribir, actualizar y publicar guías y resúmenes de evidencia de forma estructurada, utilizando la metodología GRADE², tecnología avanzada y marcos de buenas prácticas recientemente desarrollados.

Esta herramienta colaborativa, basada en la web y accesible desde cualquier dispositivo sin necesidad de instalación, está optimizada para facilitar la consulta de guías clínicas estructuradas, resúmenes de evidencia y herramientas de toma de decisiones tanto para clínicos como para pacientes.

La herramienta fue desarrollada por un equipo de médicos e investigadores en medicina basada en la evidencia. Su interfaz ha sido cuidadosamente diseñada para mejorar la experiencia de los usuarios, tanto autores como lectores, haciendo que el acceso a recomendaciones confiables y estructuradas sea más fácil y eficiente. Publicar esta guía en MagicApp garantiza su accesibilidad en un entorno digital confiable, promoviendo así la adopción de prácticas clínicas basadas en la mejor evidencia disponible.

Para consultar esta guía en MagicApp, consulte este enlace: <https://app.magicapp.org/#/guideline/7189>

Declaración, reporte y manejo de los conflictos de interés del Grupo Desarrollador de la Guía

Se utilizó el procedimiento delineado en la Guía metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano³, para abordar la declaración de posibles conflictos de interés y determinar la limitación parcial o total por dichos conflictos en la participación de un miembro del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), en cualquier aspecto específico del proceso.

El formato empleado para la declaración de intereses correspondió a una declaración personal de los conflictos de interés que incluyó veintiún preguntas referentes a los intereses económicos personales, no personales o familiares, así como intereses personales de naturaleza no económica y otros no abarcados en las categorías anteriores para el período comprendido entre 2017 y 2023. Los líderes del GDG analizaron todas las declaraciones de intereses de los posibles miembros del equipo y las compartieron con el resto del grupo para tomar una decisión unánime sobre la participación, restricción parcial o exclusión de los miembros del GDG en el proceso de desarrollo de la guía, en función del tipo de interés declarado. La declaración de intereses se verificó el 11 de diciembre de 2020, y también antes de la reunión presencial de Bogotá para la definición de recomendaciones del 20 de abril de 2023.

En la revisión de conflictos de interés, en diciembre de 2020, se determinó una limitación parcial para el Dr. Jurg Niederbacher y la Dra. Claudia Beltrán (ambos declararon intereses económicos de importancia con Sanofi Pasteur que se relaciona con vacunas, pero la división Sanofi Aventis produce rifapentina que hace parte de los esquemas que se evaluarán en la GPC) con conflicto indirecto con industria que produce medicamentos para tuberculosis (TB). En la revisión de conflictos de interés de abril de 2023, se repitieron los mismos conflictos; adicionalmente, el Dr. Jaime Robledo declaró también haber recibido recursos de la industria diagnóstica (se declararon intereses económicos de importancia con bioMérieux, que produce una prueba diagnóstica tipo prueba de cuantificación de liberación de interferón gamma —IGRA—), con conflicto con la industria que produce IGRA.

Según declaraciones de conflictos de interés, el GDG decidió limitar la participación del Dr. Jurg Niederbacher y la Dra. Claudia Beltrán para no realizar recomendaciones en las preguntas de la guía respecto al tratamiento; asimismo, se limitó la participación del Dr. Jaime Robledo en la votación de la pregunta que tiene que ver con diagnóstico de infección latente por tuberculosis (ILTb) con IGRA. No se tuvieron otras limitaciones de los participantes del GDG para el desarrollo de la GPC.

Esta guía fue financiada por Minciencias⁴ a través de la convocatoria 842 de 2019.

Definición de preguntas clínicas, graduación de los desenlaces y resultados de las votaciones iniciales

En la tabla 1, se observan las preguntas utilizadas.

Tabla 1. Preguntas genéricas

1	¿Qué validez diagnóstica tiene la detección de signos y síntomas y la radiografía de tórax, en todos los niños y adolescentes menores de 18 años, para descartar la tuberculosis activa en contactos de casos de tuberculosis pulmonar?
2	¿Qué validez diagnóstica tiene la prueba de liberación de interferón gamma como opción, en lugar de la prueba cutánea de tuberculina, para realizar el diagnóstico de TB latente en niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con pacientes con TB pulmonar (en niños con o sin VIH u otro inmunocompromiso)?
3	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento preventivo de TB para niños y adolescentes menores de 18 años sin infección por VIH, en contacto con TB sensible?
4	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento para tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, en contacto con TB sensible?
5	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento de tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años con alguna condición especial (inmunocompromiso —trasplante de órgano sólido, oncológico, inmunodeficiencia primaria [IDP], desnutrición grave— enfermedad hepática, enfermedad renal, diabetes)?
6	¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento de tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con TB resistente (monoresistencia, multidrogoresistencia [MDR] o extremadamente resistente [XDR])?
7	¿Cuál es la utilidad de la observación clínica estrecha sin tratamiento farmacológico a los niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con TB cuando el período de infección es superior a un año de acuerdo con la edad?
8	¿En el período de ventana inmunológica de exposición a TB, se debe suministrar tratamiento preventivo a los niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con TB?
9	¿Cuáles serían las pruebas para monitoreo de efectos adversos en el seguimiento durante el tratamiento de TB latente en niños y adolescentes menores de 18 años?
10	¿Qué intervenciones se pueden implementar para mejorar el cumplimiento del tratamiento para TB latente en niños y adolescentes menores de 18 años?

Los veintitrés miembros del GDG se reunieron, el 12 de noviembre de 2020, para discutir y votar la pertinencia del abordaje de las diez preguntas de la GPC. Se votó de manera individual, por cada pregunta y desenlace, en una escala numérica que iba del 0 al 10, donde 0 era nada de acuerdo y, 10, totalmente de acuerdo, o 0, nada importante y, 10, extremadamente importante, aquellos respondieron a:

- ¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?
- ¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace (una pregunta por cada desenlace)?

Como resultado de las votaciones, se obtuvieron medias y medianas superiores a 7,5 para el acuerdo en la inclusión de todas las preguntas en la GPC, al igual que para la medición de todos los desenlaces propuestos por cada pregunta. Los resultados de las votaciones, por cada pregunta, están disponibles en las tablas presentadas a continuación.

Tabla 2. Votaciones pregunta 1

Votaciones pregunta 1									
Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Sensibilidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Especificidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Falsos positivos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Falsos negativos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Verdaderos positivos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Verdaderos negativos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [LR+ y LR-].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Progresión a Tuberculosis (IRR, cumulative incidence ratio)].
1	Sí	9	6	9	9	9	9	9	9
2	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9
3	Sí	8	8	8	8	8	8	9	7
4	Sí	9	7	9	9	4	9	8	8
5	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9
6	Sí	9	8	8	8	9	9	4	9
7	Sí	9	9	9	9	9	9	8	9
8	Sí	6	6	9	9	9	9	9	6
9	Sí	9	9	9	9	6	6	4	9
10	Sí	9	9	7	7	7	7	7	9
11	Sí	9	9	7	7	7	7	9	7
12	Sí	8	8	9	9	9	9	8	9
13	Sí	8	8	8	8	8	8	7	9
14	Sí	9	9	9	9	9	9	7	9
15	Sí	8	8	8	8	8	8	9	9
16	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9
17	Sí	9	9	6	6	1	1	8	4

Continúa tabla

Continuación tabla

Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Sensibilidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Especificidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Falsos positivos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Falsos negativos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Verdaderos positivos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Verdaderos negativos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [LR+ y LR-].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Progresión a Tuberculosis (IRR, cumulative incidence ratio)].
18	Sí	8	9	7	9	9	9	9	9
19	Sí	7	9	7	7	8	8	8	8
20	Sí	8	9	7	7	8	8	7	8
21	Sí	7	4	5	7	6	6	7	8
22	Sí	6	6	7	7	7	7	7	6
	Media	8,27	8,05	7,95	8,14	7,64	7,86	7,77	8,14
	Mediana	9	9	8	8,5	8	8,5	8	9

Tabla 3. Votaciones pregunta 2

Votaciones pregunta 2										
Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Sensibilidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Especificidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Falsos positivos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Falsos negativos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Verdaderos positivos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Verdaderos negativos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [LR+ y LR-].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Progresión a Tuberculosis (IRR)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Costos].
1	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9
2	Sí	7	7	7	7	7	7	9	8	9
3	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9

Continúa tabla

Continuación tabla

Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Sensibilidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Especificidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Falsos positivos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Falsos negativos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Verdaderos positivos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Verdaderos negativos].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [LR+ Y LR-].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Progresión a Tuberculosis (IRR)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Costos].
4	Sí	9	9	9	9	9	9	8	9	5
5	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	5
6	Sí	8	8	9	9	9	9	8	9	8
7	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9
8	Sí	8	9	7	7	8	8	7	8	9
9	Sí	9	9	7	7	1	1	8	6	7
10	Sí	6	7	6	6	6	6	7	8	8
11	Sí	9	9	8	8	7	7	5	9	8
12	Sí	7	7	7	7	7	7	7	7	9
13	Sí	7	8	7	7	8	8	8	8	8
14	Sí	9	9	8	8	9	9	7	9	9
15	Sí	9	9	2	2	9	7	9	3	1
16	Sí	9	9	6	6	6	6	9	9	7
17	Sí	5	5	5	5	5	6	5	5	7
18	Sí	9	9	9	9	9	9	7	9	9
19	Sí	8	8	8	8	8	8	9	9	9
20	Sí	9	9	9	9	8	9	8	8	9
21	Sí	8	9	9	9	8	9	9	9	9
22	Sí	9	9	9	9	9	9	9	6	9
23	Sí	9	9	7	7	7	7	7	9	9
	Media	8,26	8,43	7,61	7,61	7,65	7,70	7,91	8,00	7,87
	Mediana	9	9	8	8	8	8	8	9	9

Tabla 4. Votaciones pregunta 3

Votaciones pregunta 3										
Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Confirmación bacteriológica de tuberculosis dentro de los dos primeros años luego de la exposición].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mortalidad a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Hepatotoxicidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Suspensión del tratamiento por evento adverso].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Adherencia/cumplimiento de tratamiento].
1	Sí	9	9	7	9	9	9	9	9	9
2	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9
3	Sí	9	9	4	7	7	9	9	7	7
4	Sí	7	9	7	6	6	9	9	7	9
5	Sí	7	7	3	3	6	7	7	3	8
6	Sí	9	9	6	9	6	9	9	9	9
7	Sí	9	9	7	9	7	9	9	9	9
8	Sí	9	9	5	9	5	9	9	9	9
9	Sí	9	9	8	9	7	8	8	8	9
10	Sí	9	9	3	9	3	9	9	9	9
11	Sí	9	9	7	8	9	8	9	9	9
12	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9
13	Sí	7	9	8	9	9	9	9	8	8

Continúa tabla

Continuación tabla

Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Confirmación bacteriológica de tuberculosis dentro de los dos primeros años luego de la exposición].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mortalidad a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Hepatotoxicidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Suspensión del tratamiento por evento adverso].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Adherencia/cumplimiento de tratamiento].
14	Sí	7	7	6	5	9	7	8	8	8
15	Sí	6	6	7	8	8	9	9	8	9
16	Sí	3	6	8	5	4	7	3	3	7
17	Sí	7	7	7	7	7	7	7	7	7
18	Sí	7	7	3	7	7	7	7	7	7
19	Sí	8	8	4	8	5	8	8	8	8
20	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9
21	Sí	7	7	4	7	7	7	6	7	7
22	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9
23	Sí	9	9	3	9	3	9	9	9	9
24	Sí	7	9	6	9	9	6	4	4	7
	Media	7,9	8,25	6,35	7,7	7,05	8,35	8,25	7,75	8,4
	Mediana	9	9	7	8,5	7	9	9	8	9

Tabla 5. Votaciones pregunta 4

Votaciones pregunta 4										
Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento.]	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Confirmación bacteriológica de tuberculosis dentro de los dos primeros años luego de la exposición].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mortalidad a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Hepatotoxicidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Suspensión del tratamiento por evento adverso].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Adherencia/cumplimiento de tratamiento].
1	Sí	9	9	8	9	8	9	9	9	9
2	Sí	7	7	6	5	9	7	8	8	8
3	Sí	7	7	5	6	6	7	6	7	7
4	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9
5	Sí	9	9	7	9	8	7	7	8	9
6	Sí	9	9	8	8	9	8	9	9	9
7	Sí	8	8	6	6	5	8	8	7	9
8	Sí	9	9	7	9	8	9	9	9	9
9	Sí	9	9	7	8	7	8	8	8	9
10	Sí	9	9	3	9	3	9	9	9	9
11	Sí	8	9	8	6	8	9	9	8	9
12	Sí	7	7	3	7	6	6	7	7	7
13	Sí	9	9	5	9	5	9	9	9	9

Continúa tabla

Continuación tabla

Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento.]	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Confirmación bacteriológica de tuberculosis dentro de los dos primeros años luego de la exposición].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mortalidad a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Hepatotoxicidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Suspensión del tratamiento por evento adverso].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Adherencia/cumplimiento de tratamiento].
14	Sí	9	9	4	7	7	7	7	9	9
15	Sí	9	7	5	5	7	5	4	4	9
16	Sí	9	9	7	9	8	9	9	9	9
17	Sí	9	9	7	9	7	9	9	6	8
18	Sí	7	4	4	7	7	7	7	7	7
19	Sí	8	8	7	9	9	9	9	8	8
20	Sí	9	9	8	9	9	9	9	9	9
21	Sí	3	3	3	3	1	3	3	3	3
22	Sí	8	9	7	1	4	6	2	2	8
23	Sí	9	8	8	7	9	8	8	9	9
24	Sí	8	9	9	9	9	9	9	9	9
	Media	8,21	8,08	6,29	7,29	7,00	7,75	7,63	7,58	8,33
	Mediana	9	9	7	8	7,5	8	8,5	8	9

Tabla 6. Votaciones pregunta 5

Votaciones pregunta 5										
Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Confirmación bacteriológica de tuberculosis dentro de los dos primeros años luego de la exposición].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mortalidad a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Hepatotoxicidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Suspensión del tratamiento por evento adverso].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Adherencia/cumplimiento de tratamiento].
1	Sí	9	9	9	5	7	9	9	9	9
2	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9
3	Sí	9	9	8	7	7	5	5	3	9
4	Sí	9	9	5	9	5	9	9	9	9
5	Sí	9	9	7	9	8	8	8	8	9
6	Sí	9	9	7	9	7	9	9	7	7
7	Sí	7	5	5	7	7	7	7	7	7
8	Sí	7	7	4	7	7	7	7	7	7
9	Sí	9	9	7	7	9	9	9	9	9
10	Sí	9	9	7	8	7	8	8	8	9
11	Sí	9	9	7	9	8	9	9	9	9
12	Sí	7	7	6	5	9	8	9	9	9
13	Sí	8	8	6	7	6	8	8	8	9
14	Sí	9	8	7	9	9	8	8	9	9

Continúa tabla

Continuación tabla

Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Confirmación bacteriológica de tuberculosis dentro de los dos primeros años luego de la exposición].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mortalidad a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Hepatotoxicidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Suspensión del tratamiento por evento adverso].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Adherencia/cumplimiento de tratamiento].
15	Sí	9	9	4	7	6	9	9	9	8
16	Sí	8	8	7	8	7	9	9	9	9
17	Sí	9	7	7	9	7	9	9	9	9
18	Sí	7	9	8	7	9	9	9	8	9
19	Sí	7	9	9	9	9	9	9	9	9
20	Sí	9	9	8	9	9	9	9	9	9
21	Sí	9	9	7	9	7	9	9	9	9
22	Sí	7	8	9	1	5	6	1	3	6
23	Sí	9	9	6	9	6	9	9	9	9
24	Sí	9	9	9	9	6	8	8	8	8
	Media	8,42	8,42	7,00	7,67	7,33	8,29	8,13	8,04	8,54
	Mediana	9	9	7	8,5	7	9	9	9	9

Tabla 7. Votaciones pregunta 6

Votaciones pregunta 6										
Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Confirmación bacteriológica de tuberculosis dentro de los dos primeros años luego de la exposición].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mortalidad a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Hepatotoxicidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Suspensión del tratamiento por evento adverso].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Adherencia/cumplimiento de tratamiento].
1	Sí	9	9	7	7	8	9	6	9	9
2	Sí	9	9	7	7	9	9	9	9	9
3	Sí	9	8	7	8	9	4	4	3	9
4	Sí	9	9	5	9	5	9	9	9	9
5	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9
6	Sí	9	9	9	9	5	9	9	9	9
7	Sí	9	9	7	9	7	9	9	9	9
8	Sí	9	9	7	9	7	8	8	8	9
9	Sí	7	7	6	5	9	8	9	8	8
10	Sí	9	9	8	8	7	8	8	9	9
11	Sí	9	9	4	7	7	9	9	9	7
12	Sí	8	9	7	6	8	9	9	8	9

Continúa tabla

Continuación tabla

Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Confirmación bacteriológica de tuberculosis dentro de los dos primeros años luego de la exposición].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mortalidad a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Hepatotoxicidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Suspensión del tratamiento por evento adverso].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Adherencia/cumplimiento de tratamiento].
13	Sí	8	7	6	7	6	8	8	8	9
14	Sí	9	9	5	9	6	9	9	9	9
15	Sí	9	8	7	8	9	8	8	9	9
16	Sí	7	8	9	1	4	7	1	5	8
17	Sí	8	8	7	8	7	9	9	9	9
18	Sí	7	7	4	7	7	7	7	7	7
19	Sí	9	9	7	9	7	6	9	7	7
20	Sí	7	7	4	7	7	7	7	6	7
21	Sí	9	9	7	4	6	9	9	9	9
22	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9
23	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9
24	Sí	9	8	8	9	7	9	9	9	9
25	Sí	9	8	7	7	9	4	3	3	9
	Media	8,54	8,46	6,88	7,50	7,25	8,21	8,00	8,13	8,58
	Mediana	9	9	7	8	7	9	9	9	9

Tabla 8. Votaciones pregunta 7

Votaciones pregunta 7											
Votante	¿Está de acuerdo en que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Confirmación bacteriológica de tuberculosis dentro de los dos primeros años luego de la exposición].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mortalidad a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Hepatotoxicidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Suspensión del tratamiento por evento adverso].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Adherencia/cumplimiento de tratamiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Complicaciones de la TB activa].
1	Sí	9	9	3	3	9	1	1	1	1	9
2	Sí	9	8	7	7	9	4	3	3	9	9
3	Sí	8	8	7	8	7	9	9	9	9	8
4	Sí	7	7	6	5	9	9	9	9	9	9
5	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
6	Sí	9	8	8	9	9	9	9	9	9	9
7	Sí	9	9	7	9	7	9	9	7	7	9
8	Sí	9	9	5	5	5	9	9	9	9	9
9	Sí	9	7	5	9	7	8	8	8	8	9
10	Sí	5	9	9	5	9	8	8	7	7	9
11	Sí	7	7	5	5	7	6	7	7	7	7
12	Sí	8	8	6	8	7	8	8	8	9	9

Continúa tabla

Votante	¿Está de acuerdo en que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Confirmación bacteriológica de tuberculosis dentro de los dos primeros años luego de la exposición].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mortalidad a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Hepatotoxicidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Suspensión del tratamiento por evento adverso].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Adherencia/cumplimiento de tratamiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Complicaciones de la TB activa].
13	Sí	7	5	6	4	1	2	1	4	2	3
14	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
15	Sí	9	9	9	9	1	1	1	1	1	9
16	Sí	9	9	8	9	9	8	9	9	9	9
17	Sí	9	8	6	8	6	8	8	8	7	6
18	Sí	9	8	8	9	9	8	8	9	9	9
19	Sí	9	9	9	9	9	6	6	6	6	6
20	Sí	6	7	4	7	7	7	7	7	7	7
21	Sí	9	9	9	9	9	1	1	1	1	1
22	Sí	9	8	7	8	7	8	8	8	8	9
23	Sí	9	9	8	9	8	9	9	9	9	9
24	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Media	8,38	8,21	7,04	7,54	7,42	6,88	6,88	6,92	7,08	7,96
	Mediana	9	8,5	7	8,5	8,5	8	8	8	8,5	9

Tabla 9. Votaciones pregunta 8

Votaciones pregunta 8											
Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Confirmación bacteriológica de tuberculosis dentro de los dos primeros años luego de la exposición].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mortalidad a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Hepatotoxicidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Suspensión del tratamiento por evento adverso].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Adherencia/cumplimiento de tratamiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Conversión de la prueba de tuberculina a los 3 meses].
1	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
2	Sí	9	9	3	9	3	9	9	9	9	9
3	Sí	9	9	5	6	7	9	9	9	9	7
4	Sí	9	9	5	9	5	9	9	9	9	9
5	Sí	9	9	7	8	7	8	8	8	9	9
6	Sí	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
7	Sí	9	9	6	8	7	8	8	8	8	9
8	Sí	9	9	7	9	7	8	9	9	9	9
9	Sí	8	8	7	6	9	8	9	8	8	5
10	Sí	8	8	7	8	7	9	9	9	9	8
11	Sí	9	8	7	6	9	9	9	9	9	7
12	Sí	9	9	9	9	6	9	9	9	9	9
13	Sí	9	8	7	8	9	7	7	8	9	8

Continúa tabla

Continuación tabla

Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Confirmación bacteriológica de tuberculosis dentro de los dos primeros años luego de la exposición].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mortalidad a los 5 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad)].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Hepatotoxicidad].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Suspensión del tratamiento por evento adverso].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Adherencia/cumplimiento de tratamiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Conversión de la prueba de tuberculina a los 3 meses].
14	Sí	8	9	6	6	7	8	8	8	9	9
15	Sí	9	9	4	7	7	9	9	9	7	6
16	Sí	7	7	4	7	6	7	7	7	9	7
17	Sí	9	9	7	9	6	8	9	6	8	9
18	Sí	9	4	4	9	7	5	3	4	4	3
19	Sí	9	9	5	9	5	8	8	8	9	9
20	Sí	9	8	7	1	3	5	1	3	7	9
21	Sí	9	8	7	8	8	9	9	9	9	9
22	Sí	7	7	4	7	7	6	7	7	7	6
23	Sí	9	9	7	8	8	8	8	8	8	8
24	Sí	8	8	6	6	4	7	7	7	5	9
	Media	8,67	8,33	6,21	7,54	6,75	7,96	7,88	7,88	8,21	7,96
	Mediana	9	9	7	8	7	8	9	8	9	9

Tabla 10. Votaciones pregunta 9

Votaciones pregunta 9			
Votante	¿Está de acuerdo en con esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Frecuencia de eventos adversos en el seguimiento durante el tratamiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Frecuencia de eventos adversos graves en el seguimiento durante el tratamiento].
1	Sí	9	9
2	Sí	9	9
3	Sí	9	9
4	Sí	9	8
5	Sí	9	9
6	Sí	4	4
7	Sí	9	9
8	Sí	9	9
9	Sí	9	9
10	Sí	9	9
11	Sí	9	9
12	Sí	9	9
13	Sí	9	9
14	Sí	8	9
15	Sí	9	9
16	Sí	9	9
17	Sí	9	9
18	Sí	7	8
19	Sí	9	9
20	Sí	9	9

Continúa tabla

Continuación tabla

Votante	¿Está de acuerdo en con esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Frecuencia de eventos adversos en el seguimiento durante el tratamiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Frecuencia de eventos adversos graves en el seguimiento durante el tratamiento].
21	Sí	9	9
22	Sí	9	9
23	Sí	8	9
24	Sí	9	9
	Media	8,61	8,70
	Mediana	9	9

Tabla 11. Votaciones pregunta 10

Votaciones pregunta 10					
Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mejoría de la adherencia al tratamiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].
1	Sí	9	8	8	6
2	Sí	9	9	9	5
3	Sí	9	9	9	9
4	Sí	9	9	9	1
5	Sí	9	9	9	7
6	Sí	9	8	8	6
7	Sí	9	9	9	6
8	Sí	9	9	9	8
9	Sí	9	8	8	2
10	Sí	9	7	7	4

Continúa tabla

Continuación tabla

Votante	¿Está de acuerdo con que esta pregunta sea abordada en la guía de práctica clínica?	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Mejoría de la adherencia al tratamiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa al año de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento].	¿Cómo califica el nivel de importancia de la medición de este desenlace? [Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento].
11	Sí	9	9	9	9
12	Sí	9	9	9	5
13	Sí	9	5	8	8
14	Sí	9	9	9	7
15	Sí	9	8	8	7
16	Sí	9	9	9	4
17	Sí	9	9	9	9
18	Sí	9	9	9	6
19	Sí	9	8	6	4
20	Sí	9	9	9	7
21	Sí	9	8	7	7
22	Sí	5	7	7	6
23	Sí	9	8	7	7
	Media	8,83	8,35	8,30	6,09
	Mediana	9	9	9	6

Búsquedas y evaluación de guías de práctica clínica

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura documentada, reproducible, dirigida y orientada a la identificación de las guías de práctica clínica nacionales e internacionales de óptima calidad relacionadas con la evaluación, el tratamiento y el seguimiento de los niños en contacto con tuberculosis. La búsqueda general y transversal para las diez preguntas de la guía permitió consolidar una revisión sistemática de guías de práctica clínica de tuberculosis latente en población pediátrica. Después de la evaluación de la calidad, a través de la herramienta AGREE-II⁵, y del análisis conjunto entre los expertos metodológicos y los expertos temáticos, no se encontraron guías potencialmente adaptables tras identificar una a una la pertinencia de adoptar o no cada recomendación de cada GPC potencialmente útil encontrada.

Estrategia de búsqueda de las guías de práctica clínica

En la tabla 12, están las estrategias de búsqueda.

Tabla 12. Estrategias de búsqueda de las guías de práctica clínica

Medline (ovid)	Embase (ovid)
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp clinical pathway/ 2. exp clinical protocol/ 3. exp consensus/ 4. xp consensus development conference/ 5. exp consensus development conferences as topic/ 6. critical pathways/ 7. exp guideline/ 8. guidelines as topic/ 9. exp practice guideline/ 10. practice guidelines as topic/ 11. health planning guidelines/ 12. (guideline or practice guideline or consensus development conference or consensus development conference, NIH).pt. 13. (position statement* or policy statement* or practice parameter* or best practice*).ti,ab,kf,kw. 14. (standards or guideline or guidelines).ti,kf,kw. 15. (standards or guideline or guidelines).ti,kf,kw. 16. ((practice or treatment* or clinical) adj guideline*).ab. 17. (CPG or CPGs).ti. 18. consensus*.ti,kf,kw. 19. consensus*.ab. /freq=2 20. ((critical or clinical or practice) adj2 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)).ti,ab,kf,kw. 21. ecommendat*.ti,kf,kw. 22. (care adj2 (standard or path or paths or pathway or pathways or map or maps or plan or plans)).ti,ab,kf,kw. 23. (algorithm* adj2 (screening or examination or test or tested or testing or assessment* or diagnosis or diagnoses or diagnosed or diagnosing)).ti,ab,kf,kw. 24. (algorithm* adj2 (pharmacotherap* or chemotherap* or chemotreatment* or therap* or treatment* or intervention*)).ti,ab,kf,kw. 25. or/1-24 26. exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. 27. latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ 28. exp Extensively Drug-Resistant Tuberculosis/ 29. exp Tuberculosis, Multidrug-Resistant/ 30. exp Mycobacterium tuberculosis/ 31. mycobacterium tuberculosis.mp. 32. exp Antitubercular Agents/ or exp Antibiotics, Antitubercular/ or antitubercular.mp. 33. B.mp. 34. MDR TB.mp. 35. or/26-34 36. (Infan\$ or newborn\$ or new-born\$ or perinat\$ or neonat\$ or baby or baby\$ or babies or toddler\$ or minors or minors\$ or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl\$ or kid or kids or child or child\$ or children\$ or schoolchild\$ or schoolchild).mp. or schoolchild.tw. or schoolchild\$.tw. or adolescen\$.mp. or juvenil\$.mp. or youth\$.mp. or teen\$.mp. or under\$age\$.mp. or pubescen\$.mp. or exp Pediatrics/ or pediatric\$.mp. or paediatric\$.mp. or peadiatric\$.mp. or school.tw. or school\$.tw. or prematur\$.mp. or preterm\$.mp. 37. 25 and 35 and 36 38. limit 37 to yr="2000 -Current" 39. limit 38 to humans 	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp clinical pathway/ 2. exp clinical protocol/ 3. exp consensus/ 4. exp consensus development conference/ 5. exp consensus development conferences as topic/ 6. exp critical pathways/ 7. exp practice guideline/ 8. exp practice guidelines as topic/ 9. (position statement\$ or policy statement\$ or practice parameter\$ or best practice\$).ti,ab,kw 10. ((practice or treatment\$ or clinical) adj standards).tw,kw. 11. ((practice or treatment\$ or clinical) adj guideline\$).tw,kw. 12. CPG\$.tw. 13. consensus.ti. 14. ((critical or clinical or practice) adj2 (path or paths or pathway or pathways or protocol\$)).tw,kw. 15. or/1-14 16. exp tuberculosis/ or tuberculosis.tw,kw. 17. mycobacterium tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ 18. exp tuberculostatic agent/ 19. exp drug resistant tuberculosis/ 20. or/16-19 21. (Infan\$ or newborn\$ or new-born\$ or perinat\$ or neonat\$ or baby or baby\$ or babies or toddler\$ or minors or minors\$ or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl\$ or kid or kids or child or child\$ or children\$ or schoolchild\$ or schoolchild).mp. or schoolchild.tw. or schoolchild\$.tw. or adolescen\$.mp. or juvenil\$.mp. or youth\$.mp. or teen\$.mp. or under\$age\$.mp. or pubescen\$.mp. or exp Pediatrics/ or pediatric\$.mp. or paediatric\$.mp. or peadiatric\$.mp. or school.tw. or school\$.tw. or prematur\$.mp. or preterm\$.mp. 22. 15 and 20 and 21 23. limit 22 to yr="2000 -Current" 24. limit 23 to humans

Búsquedas adicionales de guías de práctica clínica

Se realizaron búsquedas dirigidas, de manera específica, en bases de datos relevantes y en manuales de organismos compiladores y desarrolladores:

- Guideline International Network (g-i-n.net).
- ECRI Guidelines (guidelines.ecri.org).
- Australian Clinical Practice Guidelines (clinicalguidelines.gov.au).
- Brazilian Ministry of Health (saude.gov.br).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (cadth.ca).
- CPG Infobase (joulecma.ca/cpg/homepage).
- Guideline Central (guidelinecentral.com).
- Asset Map of Canadian Clinical Practice Guidelines Developers (sporevidencealliance.ca/key-activities/cpg-asset-map).
- Chilean Ministry of Health (bibliotecaminsal.cl/guias-clinicas-auge/).
- Colombian Ministry of Health and Social Protection (http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/default_gpc.aspx).
- Institute for Clinical Systems Improvement (icsi.org).
- Portal Guía Salud (guiasalud.es).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (sign.ac.uk).
- National Institute for Health and Care Excellence (nice.org.uk/).

Calidad de las guías de práctica clínica

El juicio final de las evaluaciones AGREE II se encuentra disponible en la siguiente [tabla 13](#).

Tabla 13. Tabla calidad de las guías de práctica clínica

Nombre de la guía	Rigor de la guía (%)	Juicio
European Union Standards for Tuberculosis Care	9	Descartada
Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis	84	Incluida
Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020	57	Incluida
LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to <i>M. tuberculosis</i> ? A TBNET consensus statement	5	Descartada
Rapid advice. Treatment of tuberculosis in children	46	Descartada
Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Infection	21	Descartada
Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Infection	23	Descartada
Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement	74	Incluida
Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis	80	Incluida
Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance	19	Descartada
Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil	18	Descartada

Nombre de la guía	Rigor de la guía (%)	Juicio
Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management	68	Incluida
Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union	70	Incluida
Treatment Guidelines for latent tuberculosis infection	22	Descartada
Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis	44	Descartada
Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children	11	Descartada

Búsquedas y evaluación de revisiones sistemáticas de la literatura

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura documentada, reproducible, dirigida y orientada a la identificación de las revisiones sistemáticas de literatura relacionadas con la evaluación, el tratamiento y el seguimiento de los niños en contacto con tuberculosis. La búsqueda permitió consolidar una revisión sistemática de revisiones sistemáticas de tuberculosis latente en población pediátrica. Después de la evaluación de la calidad, a través de la herramienta AMSTAR 2⁶ y del análisis conjunto entre los expertos metodológicos y los expertos temáticos, se realizó un direccionamiento de cada revisión sistemática potencialmente útil para alimentar la construcción de las respuestas a cada una de las preguntas de la GPC.

Estrategias de búsqueda de las revisiones sistemáticas de literatura

En la tabla 14, están las estrategias de búsqueda de las revisiones sistemáticas de la literatura.

Tabla 14. Estrategias de búsqueda de las revisiones sistemáticas de la literatura

Medline (ovid)	Embase (ovid)
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. or (LTBI or latent).mp. or Mycobacterium.mp. or ipt.mp. 3. Cochrane database of systematic reviews.jn. or search.tw. or meta-analysis.pt. or MEDLINE.tw. or systematic review.tw. 4. and/1-3 5. Animals/ not humans/ 6. 4 not 5 7. limit 6 to humans 	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. or (LTBI or latent).mp. or Mycobacterium.mp. or ipt.mp. 3. Cochrane database of systematic reviews.jn. or search.tw. or meta-analysis.pt. or MEDLINE.tw. or systematic review.tw. 4. and/1-3 5. Animals/ not humans/ 6. 4 not 5 7. limit 6 to humans

Evaluación de calidad de las revisiones sistemáticas de literatura

Se utilizó la herramienta AMSTAR 2, en duplicado, por dos evaluadores. El resultado de las evaluaciones se encuentra disponible en la tabla 15.

Tabla 15. Calidad de las revisiones sistemáticas de la literatura

Pregunta de nuestra GPC para la que sirve	Número interno localizador PDF	Decisión	Preguntas con respuesta sí	Preguntas con respuestas parcialmente sí	Preguntas con respuestas no
2	73	Excluir	7	2	7
2	74	Incluir	17	1	0
2	758	Incluir	9	1	6
2	786	Excluir	6	0	7
2	794	Excluir	12	0	5
2	197	Excluir	5	0	8
2	231	Excluir	4	0	8
2	249	Excluir	9	0	8
2	326	Incluir	12	0	8
2	376	Revisar	6	0	5
2	742	Revisar	9	0	4
2	1152	Revisar	7	2	11
3	69	Excluir	3	3	9
3	481	Incluir	15	0	1
4	452	Incluir	14	1	0
4	232	Incluir	2	0	12
4	771	Excluir	2	2	9
6	451	Excluir	0	0	12
6	710	Revisar	9	2	0
7	492	Excluir	7	3	5

Búsqueda y síntesis de estudios para informar marco EtD

Se realizaron búsquedas individualizadas para cada pregunta de la GPC con la integración adicional de la evidencia generada localmente a través de diversos estudios realizados con contactos de TB y del programa de investigación al que pertenece esta GPC.

Adicionalmente, se realizaron búsquedas para informar el marco EtD⁷ con el fin de generar recomendaciones y decisiones basadas en evidencia.

Estrategia de búsqueda para informar el marco EtD

En la tabla 16 están las estrategias de búsqueda para informar el marco EtD.

Síntesis de hallazgos del marco EtD

En la tabla 17, está la síntesis de los hallazgos del marco EtD.

Síntesis de evidencia pregunta 1

Presentamos un resumen de la revisión y evaluación de los estudios primarios considerados por cada pregunta de la GPC con el respectivo proceso de síntesis de evidencia y proceso de paso de la evidencia a la recomendación por cada pregunta

PICO de la pregunta 1

En la tabla 18, está la composición de la pregunta PICO utilizada.

Tabla 16. Estrategias de búsqueda para informar el marco EtD

Medline (ovid)
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ 2. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescenc* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 3. Health Status Disparities/ or Health Services Accessibility/ or Health Equidad/ or health*care disparit*.mp. or health care disparit*.mp. or health status disparit*.mp. or health disparit*.mp. or health inequalit*.mp. or health inequit*.mp. or medically underserved.mp. or health Equidad.mp. or health*care Equidad.mp. or health care Equidad.mp. or exp Patient Compliance/ or (patient adj complian*).tw. or (patient adj adheren*).tw. or exp Medication Adherence/ or (medication adj adheren*).tw. or exp Health Behavior/ or exp Health Education/ or exp Patient Education as Topic/ or exp Behavior Therapy/ or exp Treatment Refusal/ or exp Patient Dropouts/ or Decision Making/ or Decision support techniques/ or exp Health Education/ or Patient Acceptance of Health Care/ or exp Patient Care Team/ or Family/ or Patients/ or exp Health Facilities/ or ((patient* or consumer* or family or families or relative* or parent* or child* or partner* or women* or carer* or caregiver* or advocate *) adj5 (activat* or involv* or initiat* or engag* or participat* or contribut* or collaborat* or role or cooperat* or assist* or champion* or advoc* or help-seek*) adj5 (deteriorat* or escalat* or life threatening or life-threatening or critical or emergenc* or complication* or warning signs or danger signs or adverse)).tw. or (escalation of care or failure to rescue or rapid response or rapid-response or critical incident or early warning score or critical care outreach or calling for help or patient deteriorat* or deteriorating patient or medical emergency team or failure to escalate).tw. or (((Attitude to Health/ or Patient Participation/ or Patient Preference/ or (choice or choices).ti. or value*.ti. or health state Valores.ti,ab. or valuation*.ti. or expectation*.ti,ab. or attitude*.ti,ab. or acceptab*.ti,ab. or point of view.ti,ab. or patient* participation.ti,ab. or user* participation.ti,ab. or user* perspective*.ti,ab. or patient* perce*.ti,ab. or user* perce*.ti,ab. or user view*.ti,ab. or patient* view*.ti,ab. or Economics/ or exp Costs/ and Cost Analysis/ or Economics, Nursing/ or Economics, Medical/ or Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Hospital/ or Economics, Dental/ or exp Fees/ and Charges/ or exp Budgets/ or budget*.ti,ab,kf. or (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or expenses or financial or finance or finances or financend).ti,kf. or (cost* adj2 (effective* or utilit* or benefit* or minimi* or anly* or outcome or Desenlaces)).ab,kf. or (value adj2 (money or monetary)).ti,ab,kf. or exp models, economic/ or economic model*.ab,kf. or markov chains/ or markov.ti,ab,kf. or monte carlo method/ or monte carlo.ti,ab,kf. or exp Decision Theory/ or (decision* adj2 (tree* or anly* or model*)).ti,ab,kf.) 4. exp Radiography, Thoracic/ or chest radiography.mp. or exp Radiography/ or radiological evaluation.mp. or exp Interferon-gamma/ or exp Interferon-gamma Release Tests/ or (interferon gamma adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)).tw. or IGRA.tw. or Mantoux*.tw. or tuberculin skin test.tw. or QuantiFERON-TB.mp. or T-SPOT.mp. or (interferon gamma release assays or Interferon-gamma Release Test or IGRA or QFT).mp. or (tuberculin skin test or tuberculin test or Mantoux test or TST).mp. or ppd.mp. or exp Tuberculin/ or ethambutol.mp. or exp Ethambutol/ or ethionamide.mp. or exp Ethionamide/ or fluoroquinolone.mp. or exp Fluoroquinolones/ or quinolone.mp. or exp Quinolones/ or FQN.mp. or ETM.mp. or exp Antitubercular Agents/ or exp Chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. or exp Rifampin/ or rifamp\$.mp. or RMP.mp. or RF.mp. or RIF.mp. or exp Rifamycins/ or exp "Surveys and Questionnaires"/ or check list.mp. or exp Food Assistance/ or Food packages.mp. or exp Food Packaging/ or text messages.mp. or exp Text Messaging/ or Short treatment.mp. or dispersible.mp. or exp Hospital Information Systems/ or exp Access to Information/ or exp Health Information Exchange/ or exp Information Dissemination/ or information.mp. or exp Information Technology/ or exp Health Information Systems/ or exp Patient Education Handout/ or education.mp. or exp Patient Education as Topic/ or exp Education/ or exp Behavior Therapy/ or exp Health Behavior/ or behavior change.mp. or exp Health Promotion/ or incentives.mp. or exp Motivation/ or accompaniment.mp. or exp Caregivers/ or support.mp. or exp Home Care Services/ or exp Life Support Care/ or exp "Outcome and Process Assessment, Health Care"/ or exp Child Care/ or exp Comprehensive Health Care/ or exp Secondary Care/ or care.mp. or exp Culturally Competent Care/ or exp Patient Care Team/ or exp Child Day Care Centers/ or exp Patient-Centered Care/ or exp Health Care Surveys/ or exp "Continuity of Patient Care"/ or exp "Patient Acceptance of Health Care"/ or exp Insurance, Long-Term Care/ or Office Visits.mp. or exp Office Visits/ or ((Decision Making/ or Decision support techniques/ or exp Health Education/ or "Patient Acceptance of Health Care"/ or exp Patient Care Team/ or Family/ or Patients/ or exp Interpersonal Relations/ and (exp Health Facilities/ or Critical care/ or Critical Illness/ or exp Pregnancy/)) or ((patient\$ or consumer\$ or family or families or relative\$ or parent\$ or child* or partner\$ or women\$ or carer\$ or caregiver\$ or advocate \$) adj5 (activat\$ or involv\$ or initiat\$ or engag\$ or participat\$ or contribut\$ or collaborat\$ or role or cooperat\$ or assist\$ or champion\$ or advoc\$ or help-seek\$) adj5 (deteriorat\$ or escalat\$ or "life threatening" or life-threatening or critical or emergenc\$ or complication\$ or "warning signs" or "danger signs" or adverse)).tw. or ("escalation of care" or "failure to rescue" or "rapid response" or "rapid-response" or "critical incident" or "early warning score" or "critical care outreach" or "calling for help" or "patient deteriorat\$" or "deteriorating patient" or "medical emergency team" or "failure to escalate").tw. or exp Patient Compliance/ or (patient adj complian\$).tw. or (patient adj adheren\$).tw. or exp Medication Adherence/ or (medication adj adheren\$).tw. or exp Health Behavior/ or exp Health Education/ or exp Patient Education as Topic/ or exp Behavior Therapy/ or exp Treatment Refusal/ or exp Patient Dropouts/ or exp Adverse Drug Reaction Reporting Systems/ or exp No-Observed-Adverse-Effect Level/ or exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ or exp Adverse Outcome Pathways/ or adverse events.mp. or exp Treatment Outcome/ or exp Preventive Health Services/ or preventive.mp. or prophylactic.mp. 5. and/1-4 6. limit 5 to ((english or spanish) and (adaptive clinical trial or case reports or clinical study or clinical trial, all or comparative study or controlled clinical trial or equivalence trial or evaluation study or guideline or meta-analysis or multicenter study or observational study or practice guideline or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial or "systematic review" or validation study)) 7. exp "costs and cost analysis"/ or costs.tw. or cost effective:.tw. 8. 1 and 2 and 7 9. 6 or 8 10. Animals/ not humans/ 11. 9 not 10 12. limit 11 to humans
Embase (ovid)
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Latent Tuberculosis/ or (LTBI or latent tuberculosis).tw. 2. exp Contact Tracing/ and tuberculosis.tw. 3. tuberculosis/ 4. ((contact\$ or prophylaxis or prevention or tracing) adj2 tuberculosis).tw. 5. or/1-4 6. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease\$ or childhood disease\$).ti,ab,kf. or (adolescenc\$ or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child\$ or girl? or infan\$ or juvenil\$ or kid? or minors or minors\$ or neonat\$ or neo-nat\$ or newborn\$ or new-born\$ or paediatric\$ or paediatric\$ or pediatric\$ or perinat\$ or preschool\$ or puber\$ or pubescen\$ or school\$ or teen\$ or toddler? or underage? or under-age? or youth\$.ti,ab,kf. or (pediatric\$ or paediatric\$ or infan\$ or child\$ or adolescen\$ or young).jn,jw. or (pediatric\$ or paediatric\$ or infan\$ or child\$ or adolescen\$ or young).in. 7. Health Status Disparities/ or Health Services Accessibility/ or Health Equidad/ or health\$care disparit\$.mp. or health care disparit\$.mp. or health status disparit\$.mp. or health disparit\$.mp. or health inequalit\$.mp. or health inequit\$.mp. or medically underserved.mp. or health Equidad.mp. or health\$care Equidad.mp. or health care Equidad.mp. or exp Patient Compliance/ or (patient adj complian\$).tw. or (patient adj adheren\$).tw. or exp Medication Adherence/ or (medication adj adheren\$).tw. or exp Health Behavior/ or exp Health Education/ or exp Patient Education as Topic/ or exp Behavior Therapy/ or exp Treatment Refusal/ or exp Patient Dropouts/ or Decision Making/ or Decision support techniques/ or exp Health Education/ or Patient Acceptance of Health Care/ or exp Patient Care Team/ or Family/ or Patients/ or exp Health Facilities/ or ((patient\$ or consumer\$ or family or families or relative\$ or parent\$ or child\$ or partner\$ or women\$ or carer\$ or caregiver\$ or advocate \$) adj5 (activat\$ or involv\$ or initiat\$ or engag\$ or participat\$ or contribut\$ or collaborat\$ or role or cooperat\$ or assist\$ or champion\$ or advoc\$ or help-seek\$) adj5 (deteriorat\$ or escalat\$ or life threatening or life-threatening or critical or emergenc\$ or complication\$ or warning signs or danger signs or adverse)).tw. or (escalation of care or failure to rescue or rapid response or rapid-response or critical incident or early warning score or critical care outreach or calling for help or patient deteriorat\$ or deteriorating patient or medical emergency team or failure to escalate).tw. or Attitude to Health/ or Patient Participation/ or Patient Preference/ or (choice or choices).ti. or value\$.ti. or health state Valores.ti,ab. or valuation\$.ti. or expectation\$.ti,ab. or attitude\$.ti,ab. or acceptab\$.ti,ab. or point of view.ti,ab. or patient\$ participation.ti,ab. or user\$ participation.ti,ab. or user\$ perspective\$.ti,ab. or patient\$ perce\$.ti,ab. or user\$ perce\$.ti,ab. or user view\$.ti,ab. or patient\$ view\$.ti,ab. 8. exp Radiography, Thoracic/ or chest radiography.mp. or exp Radiography/ or radiological evaluation.mp. or exp Interferon-gamma/ or exp Interferon-gamma Release Tests/ or (interferon gamma adj4 (typ\$ or test\$ or assay\$ or diagnos\$ or technique\$ or analys\$)).tw. or IGRA.tw. or Mantoux\$.tw. or tuberculin skin test.tw. or QuantiFERON-TB.mp. or T-SPOT.mp. or (interferon gamma release assays or Interferon-gamma Release Test or IGRA or QFT).mp. or (tuberculin skin test or tuberculin test or Mantoux test or TST).mp. or ppd.mp. or exp Tuberculin/ or ethambutol.mp. or exp Ethambutol/ or ethionamide.mp. or exp Ethionamide/ or fluoroquinolone.mp. or exp Fluoroquinolones/ or quinolone.mp. or exp Quinolones/ or FQN.mp. or ETM.mp. or exp Antitubercular Agents/ or exp Chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. or exp Rifampin/ or rifamp\$.mp. or RMP.mp. or RF.mp. or RIF.mp. or exp Rifamycins/ or exp "Surveys and Questionnaires"/ or check list.mp. or exp Food Assistance/ or Food packages.mp. or exp Food Packaging/ or text messages.mp. or exp Text Messaging/ or Short treatment.mp. or dispersible.mp. or exp Hospital Information Systems/ or exp Access to Information/ or exp Health Information Exchange/ or exp Information Dissemination/ or information.mp. or exp Information Technology/ or exp Health Information Systems/ or exp Patient Education Handout/ or education.mp. or exp Patient Education as Topic/ or exp Education/ or exp Behavior Therapy/ or exp Health Behavior/ or behavior change.mp. or exp Health Promotion/ or incentives.mp. or exp Motivation/ or accompaniment.mp. or exp Caregivers/ or support.mp. or exp Home Care Services/ or exp Life Support Care/ or exp "Outcome and Process Assessment, Health Care"/ or exp Child Care/ or exp Comprehensive Health Care/ or exp Secondary Care/ or care.mp. or exp Culturally Competent Care/ or exp Patient Care Team/ or exp Child Day Care Centers/ or exp Patient-Centered Care/ or exp Health Care Surveys/ or exp "Continuity of Patient Care"/ or exp "Patient Acceptance of Health Care"/ or exp Insurance, Long-Term Care/ or Office Visits.mp. or exp Office Visits/ or ((Decision Making/ or Decision support techniques/ or exp Health Education/ or "Patient Acceptance of Health Care"/ or exp Patient Care Team/ or Family/ or Patients/ or exp Interpersonal Relations/ and (exp Health Facilities/ or Critical care/ or Critical Illness/ or exp Pregnancy/)) or ((patient\$ or consumer\$ or family or families or relative\$ or parent\$ or child\$ or partner\$ or women\$ or carer\$ or caregiver\$ or advocate \$) adj5 (activat\$ or involv\$ or initiat\$ or engag\$ or participat\$ or contribut\$ or collaborat\$ or role or cooperat\$ or assist\$ or champion\$ or advoc\$ or help-seek\$) adj5 (deteriorat\$ or escalat\$ or "life threatening" or life-threatening or critical or emergenc\$ or complication\$ or "warning signs" or "danger signs" or adverse)).tw. or ("escalation of care" or "failure to rescue" or "rapid response" or "rapid-response" or "critical incident" or "early warning score" or "critical care outreach" or "calling for help" or "patient deteriorat\$" or "deteriorating patient" or "medical emergency team" or "failure to escalate").tw. or exp Patient Compliance/ or (patient adj complian\$).tw. or (patient adj adheren\$).tw. or exp Medication Adherence/ or (medication adj adheren\$).tw. or exp Health Behavior/ or exp Health Education/ or exp Patient Education as Topic/ or exp Behavior Therapy/ or exp Treatment Refusal/ or exp Patient Dropouts/ or exp Adverse Drug Reaction Reporting Systems/ or exp No-Observed-Adverse-Effect Level/ or exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ or exp Adverse Outcome Pathways/ or adverse events.mp. or exp Treatment Outcome/ or exp Preventive Health Services/ or preventive.mp. or prophylactic.mp. 9. and/5-8 10. Case-Control Studies/ or Control Groups/ or Matched-Pair Analysis/ or ((case\$ adj5 control\$) or (case adj3 comparison\$) or control group\$).ti,ab. 11. Cross-Sectional Studies/ or Prevalence/ or (cross-sectional or prevalence or transversal).ti,ab,kw. 12. cohort studies/ or longitudinal studies/ or folbajo-up studies/ or prospective studies/ or retrospective studies/ 13. (quasiexperiment\$2 or quasi experiment\$2 or exogenous variation\$1 or natural experiment\$2 or Matched controls or interrupted time series or (controlled adj3 before adj3 after) or natural controls).ti,ab. 14. (((("semi-structured" or semistructured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or structured or guide) adj3 (interview\$ or discussion\$ or questionnaire\$)) or (focus group\$ or qualitative or ethnograph\$ or fieldwork or "field work" or "key informant\$)).ti,ab. or interviews as topic/ or focus groups/ or narration/ or qualitative research/ 15. randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. 16. (MEDLINE or systematic review).tw. or meta analysis.pt. 17. exp "costs and cost analysis"/ or costs.tw. or cost effective:.tw. 18. or/10-17 19. 9 and 18 20. imit 19 to humans

Tabla 17. Síntesis de los hallazgos del EtD framework

Autores	Año	Título	Aspectos	Tema y número de la pregunta												
				Diagnóstico		Tratamiento						Seguimiento				
				P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10			
Beltran, Briana and I	2022	Factors affecting the tuberculosis	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	X		X										
Hirsch-Moverman, Y	2021	Paediatric tuberculosis preventive	Combinación				X									X
Hirsch-Moverman, Y	2021	Improving child tuberculosis	Combinación	X		X										
Ekuka, Godfrey and	2020	Pre-diagnostic drop out of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	X												
Ketema, L and Deme	2020	Evaluating the integration of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	X		X										X
Oo, May Chan and Tri	2020	Delayed care-seeking and its	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	X												
Abdu, Muhammed a	2020	Patient Delay in Initiating	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	X												
Christy, C and Pulcin	1996	Screening for tuberculosis	Costos, económicos		X											
Cheng, T L and Mille	1996	Tuberculosis testing Physician	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X											
Onozaki, I and Shaky	1995	Feasibility study of a district	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	X		X										
Vennema, A	1992	Contact investigation and isoniazid	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										
Bailey, P and Coutu-	1991	Tuberculosis surveillance in	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X											
Alcaide Megias, J an	1990	Influence of health education on	Costos, económicos			X										X
Wurtele, S K and Gal	1980	Increasing return compliance in a	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X											
Koplan, J P and Fare	1980	Choice of preventive treatment	Costos, económicos						X							
Matiru, Robert and F	2007	The Global Drug Facility: a unique,	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										
Rennie, T W and Bot	2007	Patient choice promotes	Valores y preferencias			X										X
Nyamathi, Adeline z	2007	Latent variable assessment of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X	X										X
Corless, I B and Nich	2006	The impact of meaning in life and	Valores y preferencias			X										X
Stout, J E and Ostbye	2006	Tuberculosis knowledge and	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X	X										
Brewin, P and Jones	2006	Is screening for tuberculosis	Valores y preferencias	X												
Dewan, Puneet Kurr	2006	Feasibility, acceptability, and cost	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X											
Currie, Christine S V	2005	Cost, affordability and cost-	Costos, económicos	X		X	X									
Cass, A D and Talave	2005	Structured behavioral intervention	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Lobato, Mark N and	2005	Adverse events and treatment	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X	X									X	
Jack, Christopher an	2004	A pilot study of once-daily	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad				X									X
Coly, A and Morisky,	2004	Predicting completion of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Kandula, Namratha I	2004	Tuberculosis prevention in	Combinación		X	X										X
Hovell, Melbourne F	2003	Increasing Latino adolescents'	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Morisky, Donald E ar	2003	Assessment of tuberculosis	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Edginton, M E and Se	2002	Patients' beliefs: do they affect	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad													X
Bibi, Haim and Weili	2002	Compliance to treatment of latent	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	X	X	X										X
de Lima, M B and Me	2001	Non-adherence to tuberculosis	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Liefooghe, R and Mu	2001	The dynamics of tuberculosis	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Gomes, V F and Wej	2011	Adherence to isoniazid preventive	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X	X										X
Garie, Kefyalew T ar	2011	Lack of adherence to isoniazid	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X	X										X
Bark, C M and Morris	2010	Acceptability of treatment of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X		X									
Wademan D.T. and t	2022	Practical and psychosocial	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad						X							
Tiendrebeogo G. an	2022	Feasibility of a randomized clinical	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Hussain H. and Malil	2021	Cost-effectiveness of household	Costos, económicos	X												
Zeladita-Huaman J. i	2021	Caregivers' knowledge and	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Yang H. and Yang Y. z	2021	High rate of completion for weekly	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X	X									X	X
Zegarra-Chaponan R	2021	Implementation of isoniazid	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X	X										X
Buck W.C. and Nguy	2021	Integrated TB and HIV care for	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad				X									X
Oxlade O. and Bene	2021	Effectiveness and cost-	Costos, económicos			X										X
Sekandi J.N. and Kas	2021	Stakeholders' Perceptions of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Reddy M.M. and The	2020	To start or to complete? -	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad				X									X
Oliwa J.N. and Oder	2020	Perspectives and practices of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad													
Aksenova V.A. and K	2020	Preventive Tuberculosis Services	Combinación					X								X
Hunter O.F. and Kye	2020	Successful implementation of	Valores y preferencias				X									X
Chen S.-H. and Wanj	2020	Advantage in privacy protection by	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Kumar R. and Khayy	2020	Nikshay Poshan Yojana (NPY) for	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Robsky K.O. and Hug	2020	Is distance associated with	Combinación			X										
Sentis A. and Vascor	2020	Failure to complete treatment for	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										
LaCourse S. and Leoi	2020	Biomarker assessment of infant	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad				X									X
Narayanan N. and Gi	2019	Latent Tuberculosis Infection	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	X	X	X										
Gafar F. and van't Bo	2019	Nationwide analysis of treatment	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X											
Bonvicini F. and Cilli	2019	Compliance with tuberculosis	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		X											
Senanayake M.G.B. i	2018	Examining the social status, risk	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										
Rakesh P.S. and Bala	2017	Patients' perception towards	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										
Chimbatata N.B.W. z	2017	Barriers to prompt TB diagnosis-a	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	X	X											
Claassens M.M. and	2017	Scanty smears associated with	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										
Kumboyono	2017	Short message service as an	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Chukwu J.N. and Uki	2016	Assessment of current practices in	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	x	x	x	x	x	x	x						x
Iberico M.M. and Mc	2016	Uptake and utilization of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		x	x										x
Sharma S.K. and Sha	2014	Rifamycins (rifampicin, rifabutin	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			x			x							x
Vieira F. and Sanha I	2014	Short term advantages of a public-	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	x	x											x
Tomas B.A. and Pell	2013	Tuberculosis in migrant	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			x	x	x	x							x
Turk T. and Newton	2013	Evaluating the efficacy of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			x	x	x	x							x
Paz-Soldan V.A. and	2013	The provision of and need for	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			x	x	x	x							x
Martinez V.N. and K	2012	Equity in health: Tuberculosis in	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			x										x
Wade V.A. and Karn	2012	Home Videophones Improve	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			x										
Cramm J.M. and Nie	2011	The relationship between	Costos, económicos			x										
Mve M.T. and Bisvig	2010	Reasons for stopping and	Combinación		x	x										
Tuyisenge L. and Nd	2010	Evaluation of latent class analysis	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	x	x											
Thomas C. and Newh	2007	The contribution of volunteers to a	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			x	x	x	x	x						x
Ten Asbroek A.H. an	2008	The road to tuberculosis treatment	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad		x											x
Bieberly J. and Ali J.	2008	Treatment adherence of the	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	x	x	x										x
Kominski G.F. and V.	2007	Costs and Cost-Effectiveness of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			x										x
Parsyan A.E. and Sau	2007	Predictors of failure to complete	Costos, económicos			x										x
Simwaka B.N. and Br	2007	The Malawi National Tuberculosis	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			x										x
Ailinger R.L. and Mo	2006	Adherence to latent tuberculosis	Costos, económicos			x										x
Ouedraogo M. and K	2006	Obstacles to the implementation	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			x										x
Cheng T.L. and Ottol	1997	Strategies to increase adherence	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	x	x											
Kim, Sun and Cohen	2022	Trends, Mechanisms, and	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	X	X											
Barss, Leila and Obe	2020	Solutions to improve the latent	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Tan, Michael and Me	2008	Tuberculosis screening of travelers	Costos, económicos	X	X?											
Mandalakas, Anna N	2013	Modelling the cost-effectiveness	Costos, económicos		X											
del Campo, M Teres	2012	Cost-effectiveness of different	Costos, económicos		X											
Auguste, Peter and	2016	A systematic review of economic	Costos, económicos		X											
Spruijt, Ineke and Er	2019	Implementation of latent	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Doan, Tan N and Fox	2019	Cost-effectiveness of 3 months of	Costos, económicos			X										
Hirsch-Moverman, Y	2018	Tuberculosis preventive treatment	Valores y preferencias			X										
Gao J. and Cook V.J.	2018	Preventing Tuberculosis in a Low	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										X
Belgaumkar V. and C	2018	Barriers to screening and isoniazid	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad			X										

Tabla 18. Estrategia PICO de la pregunta 1

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
¿Qué validez diagnóstica tiene la detección de signos y síntomas y la radiografía de tórax, en todos los niños y adolescentes menores de 18 años, para descartar la tuberculosis activa en contactos de casos de tuberculosis pulmonar?	Todos los niños y adolescentes menores de 18 años, sin infección por VIH, contactos de casos de TB pulmonar	<ol style="list-style-type: none"> 1. La detección de signos y síntomas en el abordaje inicial. 2. Radiografía de tórax 	Diagnóstico de tuberculosis por seguimiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sensibilidad 2. Especificidad 3. falsos positivos 4. Falsos negativos 5. Verdaderos positivos 6. Verdaderos negativos 7. LR+ y LR- 8. Progresión a Tuberculosis* *(IRR, cumulative incidence ratio)

Búsqueda de la pregunta 1

En la tabla 19, está la búsqueda de la pregunta 1.

Tabla 19. Estrategia de búsqueda de la pregunta 1

Medline (ovid)	Embase (ovid)
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. or latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ or latent tuberculosis infection.mp. or LTBI.mp. or exp Mycobacterium/ or mycobacterium.ti,ab. or tuberculosis/ or peritonitis, tuberculous/ or exp tuberculoma/ or tuberculosis, bovine/ or exp tuberculosis, cardiovascular/ or exp tuberculosis, central nervous system/ or tuberculosis, cutaneous/ or erythema induratum/ or tuberculosis, endocrine/ or tuberculosis, gastrointestinal/ or tuberculosis, hepatic/ or exp tuberculosis, lymph node/ or tuberculosis, miliary/ or tuberculosis, multidrug-resistant/ or tuberculosis, ocular/ or tuberculosis, oral/ or tuberculosis, osteoarticular/ or tuberculosis, pleural/ or tuberculosis, pulmonary/ or tuberculosis, splenic/ or tuberculosis, urogenital/ or (tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab. 3. “(physical signs or signs or Anamnesis or Symptoms).mp. or exp Prodromal Symptoms/ or exp Symptom Assessment/ or symptom.mp. or clinical diagnosis.mp. or exp Diagnosis/ or exp Diagnosis, Differential/ or diagnosis.mp. or exp Early Diagnosis/ or exp Radiography, Thoracic/ or chest radiography.mp. or exp Radiography/ or radiological evaluation.mp. or ((case adj finding) or screen*).ti,ab. or case-finding.ti,ab. or (case adj detection).ti,ab. or exp Contact Tracing/ or (contact adj tracing).ti,ab. or clinical features.mp. or clinical manifestations.mp. or weight loss.mp. or exp Weight Loss/ or exp Fever/ or fever.mp. or productive cough.mp. or exp Cough/ or exp Hemoptysis/ or haemoptysis.mp. or Hemoptysis.mp. or night sweats.mp. or sweating.mp. or exp Sweating/ or exp Sweating Sickness/ or lethargy.mp. or exp Lethargy/ or exp Muscle Weakness/ or weakness.mp. or sickness.mp. 4. “prevalence.mp. or exp Prevalence/ or exp Cross-Sectional Studies/ or cross sectional.mp.” 5. (sensitiv: or diagnos:).mp. or di.fs. or exp “Sensitivity and Specificity”/ or (false adj negative).ti,ab. or odds.mp. or exp “Predictive Value of Tests”/ or (predictive adj3 value).ti,ab. or specificit*.ti,ab. or accuracy.ti,ab. or lr+.mp. or lr-.mp. or likelihood ratio.mp. or diagnostic techniques 6. and/1-5 7. Animals/ not humans/ 8. 6 not 7 9. limit 8 to humans 	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. or latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ or latent tuberculosis infection.mp. or LTBI.mp. or exp Mycobacterium/ or mycobacterium.ti,ab. or tuberculosis/ or peritonitis, tuberculous/ or exp tuberculoma/ or tuberculosis, bovine/ or exp tuberculosis, cardiovascular/ or exp tuberculosis, central nervous system/ or tuberculosis, cutaneous/ or erythema induratum/ or tuberculosis, endocrine/ or tuberculosis, gastrointestinal/ or tuberculosis, hepatic/ or exp tuberculosis, lymph node/ or tuberculosis, miliary/ or tuberculosis, multidrug-resistant/ or tuberculosis, ocular/ or tuberculosis, oral/ or tuberculosis, osteoarticular/ or tuberculosis, pleural/ or tuberculosis, pulmonary/ or tuberculosis, splenic/ or tuberculosis, urogenital/ or (tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab. 3. “(physical signs or signs or Anamnesis or Symptoms).mp. or exp Prodromal Symptoms/ or exp Symptom Assessment/ or symptom.mp. or clinical diagnosis.mp. or exp Diagnosis/ or exp Diagnosis, Differential/ or diagnosis.mp. or exp Early Diagnosis/ or exp Radiography, Thoracic/ or chest radiography.mp. or exp Radiography/ or radiological evaluation.mp. or ((case adj finding) or screen*).ti,ab. or case-finding.ti,ab. or (case adj detection).ti,ab. or exp Contact Tracing/ or (contact adj tracing).ti,ab. or clinical features.mp. or clinical manifestations.mp. or weight loss.mp. or exp Weight Loss/ or exp Fever/ or fever.mp. or productive cough.mp. or exp Cough/ or exp Hemoptysis/ or haemoptysis.mp. or Hemoptysis.mp. or night sweats.mp. or sweating.mp. or exp Sweating/ or exp Sweating Sickness/ or lethargy.mp. or exp Lethargy/ or exp Muscle Weakness/ or weakness.mp. or sickness.mp. 4. “prevalence.mp. or exp Prevalence/ or exp Cross-Sectional Studies/ or cross sectional.mp.” 5. (sensitiv: or diagnos:).mp. or di.fs. or exp “Sensitivity and Specificity”/ or (false adj negative).ti,ab. or odds.mp. or exp “Predictive Value of Tests”/ or (predictive adj3 value).ti,ab. or specificit*.ti,ab. or accuracy.ti,ab. or lr+.mp. or lr-.mp. or likelihood ratio.mp. or diagnostic techniques 6. and/1-5 7. Animals/ not humans/ 8. 6 not 7 9. limit 8 to humans

PRISMA de la pregunta 1

En la figura 1, se muestra el flujograma de elección de los estudios de la pregunta 1.

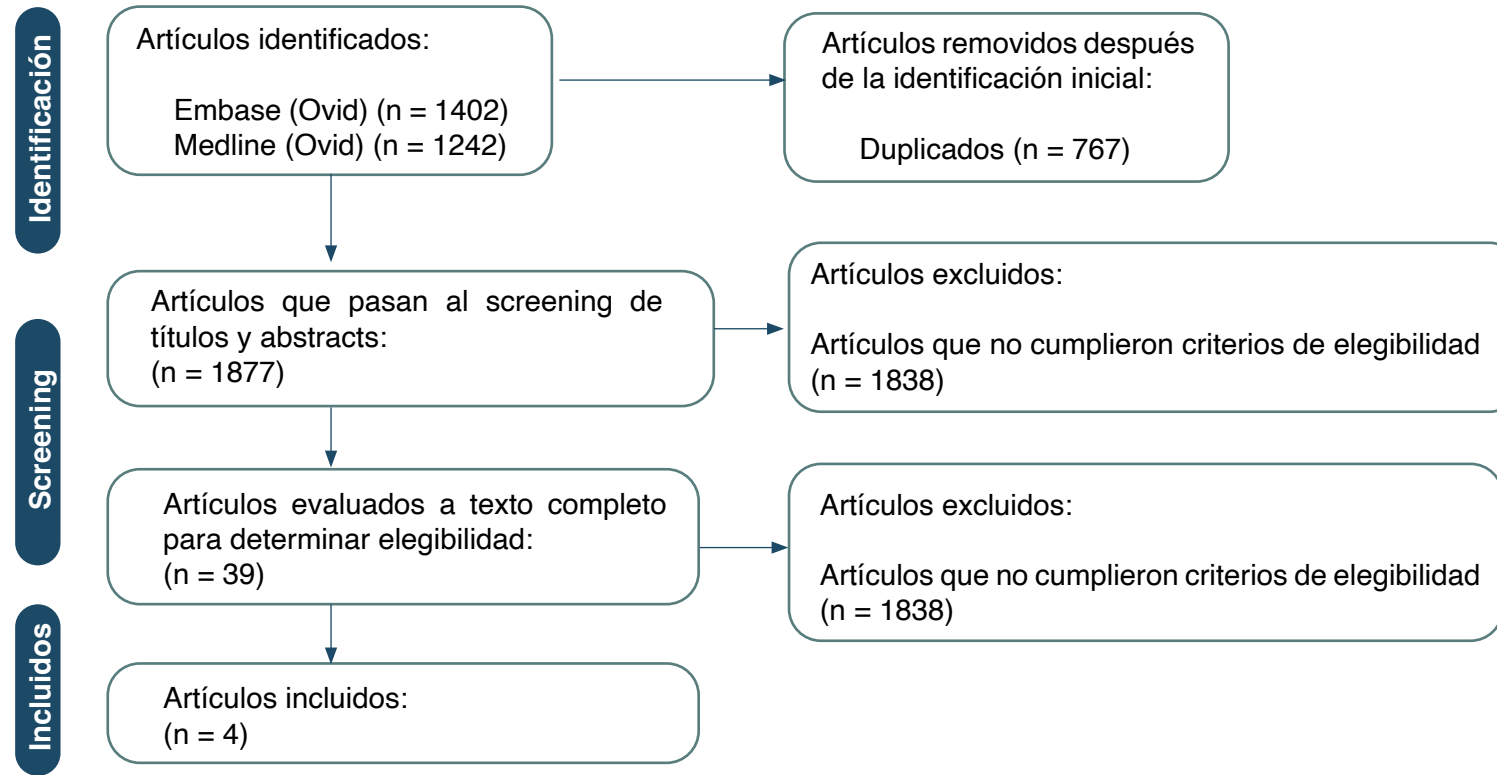


Figura 1. Flujograma de selección de estudios PRISMA de la pregunta 1

Estudios incluidos en la pregunta 1

En la tabla 20, aparecen los estudios incluidos de la pregunta 1.

Tabla 20. Estudios incluidos de la pregunta 1

Primer Autor	Triasih 2015a ⁸	Triasih 2015b ⁸	Kruk 2008 ⁹	Clemente 2017 ¹⁰	Rossoni 2020 ¹¹
País	Indonesia	Indonesia	Sudáfrica	Italia	Brasil
Carga de tuberculosis (<i>burden</i>)	Alta	Alta	Alta	Baja	Alta
Diseño	Estudio de cohorte prospectivo	Estudio de cohorte prospectivo	Estudio observacional prospectivo	Estudio observacional retrospectivo	Descriptivo, encuesta de una cohorte

Continúa tabla

Continuación tabla

Primer Autor	Triasih 2015a ⁸	Triasih 2015b ⁸	Kruk 2008 ⁹	Clemente 2017 ¹⁰	Rossoni 2020 ¹¹
Número de centros	Contactos infantiles de adultos de 2 clínicas pulmonares y 3 hospitales en el distrito de Yogyakarta tratados durante el período de estudio	Contactos infantiles de adultos de 2 clínicas pulmonares y 3 hospitales en el distrito de Yogyakarta tratados durante el período de estudio	3 clínicas locales	1	Hospital Clínico de la Universidad Federal de Paraná
Fechas de reclutamiento	De agosto 2010 a diciembre 2012	De agosto 2010 a diciembre 2012	De enero 2004 a diciembre 2004	2009-2014	De enero 2005 y julio 2010
Conflictos de interés	No se reportaron conflictos	No se reportaron conflictos	No reportado	Ninguno	Los autores declaran que no hay conflicto de interés
Financiación	Este trabajo fue financiado por AusAID para el Centro de Salud Infantil Internacional y el Grupo de Investigación Operacional de Tuberculosis en Indonesia	Este trabajo fue financiado por AusAID para el Centro de Salud Infantil Internacional y el Grupo de Investigación Operacional de Tuberculosis en Indonesia	No reportado	Región Autónoma de Cerdeña	Este trabajo fue apoyado por el Proyecto ICOHRTA (Premio de Investigación y Capacitación en Servicios de Salud, Operaciones e Investigación Clínica Internacional) y las becas del Centro Internacional Fogarty # U2RTW006885 ICOHRTA y #R25TW009338. La Dra. Isabela Almeida recibió fondos para este trabajo bajo la beca de posdoctorado. Proceso – CNPq / INCT 465318/2014-2
Evaluación QUADAS 2 (12)	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso
Población	Niños menores de 15 años en contacto cercano con un caso índice	Niños menores de 15 años en contacto cercano con un caso índice	Niños menores de 5 años viviendo y durmiendo en la misma casa o en un grupo de casas en el mismo terreno que un caso índice recién diagnosticado de tuberculosis	Niños con TB activa de novo y niños identificados por contactos cercanos u ocasionales con casos índice de TB	Niños menores de 14 años evaluados por TB pulmonar
Intervención	Proporción de niños diagnosticados con tuberculosis al inicio (en base a hallazgos clínicos y/o radiológicos)	Radiografía de tórax antero-posterior (AP) y lateral	Uso de cualquier síntoma actual para el cribado de tuberculosis activa	Síntomas, TST, IGRA, CXR	Puntuación del Ministerio de Salud y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares

Continúa tabla

Continuación tabla

Primer Autor	Triasih 2015a ⁸	Triasih 2015b ⁸	Kruk 2008 ⁹	Clemente 2017 ¹⁰	Rossoni 2020 ¹¹
Comparación	Niños sintomáticos y asintomáticos	Las radiografías de tórax fueron leídas de forma independiente por cuatro revisores, incluyendo dos pediatras (revisor 1 y revisor 3) y dos radiólogos (revisor 2 y revisor 4)	Bases radiológicas o radiografías de tórax	Cultivo microbiológico estándar y ensayos genéticos moleculares	Un panel de expertos (compuesto por un especialista en enfermedades infecciosas y un neumólogo, ambos especializados en TB pediátrica)
Resultados	Proporción de niños que desarrollaron enfermedad de tuberculosis en el seguimiento entre aquellos que no fueron diagnosticados con tuberculosis al inicio. De este grupo, se podría determinar el número de niños que desarrollaron la enfermedad de tuberculosis durante el seguimiento para los que recibieron IPT (menores de 5 años) y para los niños mayores que no recibieron IPT (según las guías)	Concordancia entre los revisores sobre la calidad de la radiografía de tórax como “buena”, ‘moderada’ o “pobre”	Sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo	Características clínicas y resultados, y el posible papel de la inmigración como factor de riesgo	Rendimiento de pruebas individuales y combinadas en el diagnóstico de TB pediátrica
Diseño	Estudio de cohorte prospectivo	Estudio de cohorte prospectivo	Estudio observacional prospectivo	Estudio observacional retrospectivo	Descriptivo, encuesta de una cohorte

Forest Plot del metanálisis de la pregunta 1

En la figura 2, se observa el Forest Plot del metaanálisis referente a la pregunta 1.

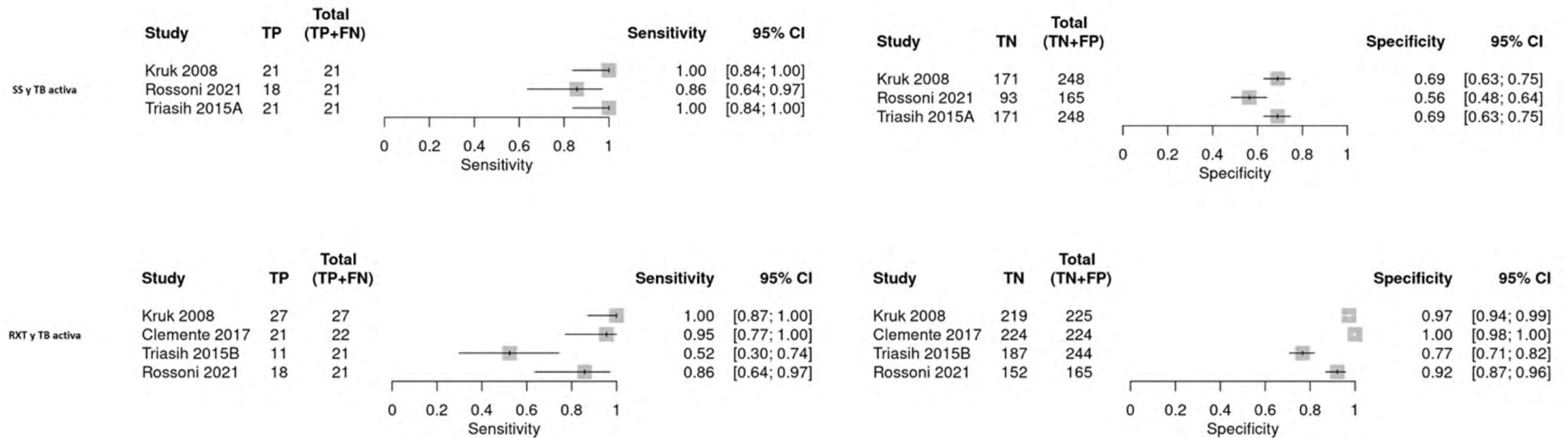


Figura 2. Forest Plot del metaanálisis de la pregunta 1

El metaanálisis mostró que los Signos y Síntomas (ss) tuvieron una sensibilidad del 98 % (ic 95 %, de 36 a 100 %) y una especificidad de 65 % (ic 95 %, de 58 a 71 %) para identificar TB (tres estudios, 724 niños) con un LR+ de 2,83 (ic 95 %, de 2,33 a 3,45 %) y un IR- de 0,02 (ic 95 %, de 0,00 a 2,51 %). La radiografía de tórax (RXT) tuvo una sensibilidad del 91% (ic 95 %, de 62 a 99 %) y una especificidad de 96 % (ic 95 %, de 83 a 99 %) para identificar TB (cuatro estudios, 949 niños) (mostrado en la figura 2) con un LR+ de 28,04 (ic 95 %, de 4,03 a 195,13) y un LR- de 0,09 (ic 95 %, de 0,01 a 0,47 %). La combinación de tos, sudoración, pérdida de peso, fiebre, anorexia, adinamia, auscultación alterada y RXT alterada (un estudio, 186 niños) tuvo una sensibilidad del 60 % y una especificidad del 99,4 % para TB activa.

EtD de la pregunta 1

En la tabla 21, se muestra el EtD de la pregunta 1.

Problema: ¿es el problema una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí (X) • Varía • No se sabe 		
Exactitud de la prueba: ¿qué tan precisa es la prueba?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy inexacta • Inexacta • Exacta • Muy exacta (X) • Varía • No se sabe 		
Efectos deseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial • Pequeño • Moderado • Grande (X) • Varía • No se sabe 		
Efectos indeseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial • Pequeño (X) • Moderado • Grande • Varía • No se sabe 		¿Es costoso? ¿Es parte de un proceso diagnóstico?

Certeza de la evidencia de la exactitud de la prueba: ¿cuál es la certeza general de la evidencia de la exactitud de la prueba?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado (X) • Alto • No hay estudios incluidos 		
Certeza de la evidencia de los efectos de la prueba: ¿cuál es la certeza general de la evidencia para cualquier beneficio directo crítico o importante, efectos adversos o carga de la prueba?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos (X) 		
Certeza de la evidencia de los efectos del manejo: ¿cuál es la certeza global de la evidencia de los efectos del manejo que se guía por los resultados de las pruebas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos (X) 		
Certeza de la evidencia de los resultados de la prueba/manejo: ¿qué tan cierta es la relación entre los resultados de la prueba y las decisiones de manejo?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos (X) 		

Certeza de los efectos: ¿cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de la prueba?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> Muy bajo Bajo Moderado Alto No hay estudios incluidos (X) 		
Valores: ¿existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> Incertidumbre o variabilidad importante Posible incertidumbre o variabilidad importante Probablemente no Incertidumbre o variabilidad importante No Incertidumbre o variabilidad importante (X) 		Uniremington encontró que, de requerir un estudio imagenológico, el personal de la salud y los padres/cuidadores preferirían una tomografía de tórax en vez de la radiografía de tórax con 53,2 % frente a 32,1 % (Personal de la Salud) y 59,8 % frente a 37,1 % (Padres/cuidadores).
Balance de efectos: ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> Favorece la comparación Probablemente favorece la comparación No favorece ni la intervención ni la comparación Probablemente favorece la intervención Favorece la intervención (X) Varía No se sabe 		
Recursos requeridos: ¿qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> Costos grandes Costos moderados (X) Costos y ahorros insignificantes Ahorros moderados Ahorros grandes Varía No se sabe 	Precio (COP) Rx. de tórax: 37 658 Rx. de tórax 3er nivel: 75 000 (alta calidad equipo + lectura) 90 % moderado	¿Contra qué estoy comparando? ¿Gasto individual o para el sistema?

Certeza de la evidencia de los recursos requeridos: ¿cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto (X) • No hay estudios incluidos 		
Costo-efectividad: ¿la costo-efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • No hay estudios incluidos (X) 	No se encontró.	
Equidad: ¿cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacto • Probablemente incrementa (X) • Incrementa • Varía • No se sabe 	<p>No se encontró evidencia exclusiva en población pediátrica sin el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).</p> <p>Está establecido como derecho al acceso a la radiografía de tórax, pero hay inequidad en el acceso a la radiografía en algunos contextos.</p> <p>En poblaciones vulnerables podría generarse inequidad.</p> <p>Barreras de acceso operativas.</p> <p>Tecnología incluida en el POS.</p> <p>El acceso a la lectura podría ser inequitativo en algunos contextos.</p> <p>Recomendarla podría mejorar la equidad si el sistema de salud hace posible el acceso a la radiografía a niños vulnerables.</p> <p>Recomendarla podría reducir la equidad si los niños no pueden tener el acceso</p>	<p>Acceso a radiografía de tórax.</p> <p>¿Uso de radiografía portátil?</p>

Aceptabilidad: ¿es la intervención aceptable para los actores clave?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> No Probablemente no Probablemente sí Sí (X) Varía No se sabe 	No se encontró.	
Viabilidad: ¿es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> No Probablemente no Probablemente sí (X) Sí Varía No se sabe 	No se encontró.	

Resumen de los juicios pregunta 1

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Exactitud de la prueba	Muy inexacta	Inexacta	Exacta	Muy exacta		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia de la exactitud de la prueba	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Certeza de la evidencia de los efectos de la prueba	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Certeza de la evidencia de los efectos del manejo	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos

Continuación tabla

	Juicio						
Certeza de la evidencia de los resultados de la prueba/manejo	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Certeza de los efectos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Valores	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no Incertidumbre o variabilidad importante	No Incertidumbre o variabilidad importante			
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos requeridos	Costos grandes	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No hay estudios incluidos
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Viabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Tipo de recomendación pregunta 1

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional tanto para la intervención como para la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	○	○	○	☑

Síntesis de evidencia de la pregunta 2

Se realizó una revisión sistemática de literatura y metaanálisis de pruebas diagnósticas. Se buscó en dos bases de datos y literatura gris. Se incluyeron estudios prospectivos que reportaran el rendimiento diagnóstico de IGRA y TST en <18 años sin infección por VIH en contacto con TB. El cribado, extracción y evaluación del riesgo de sesgo (herramienta QUADAS-2) fue duplicado por dos revisores. Se estimaron sensibilidades, especificidades y cocientes de probabilidades combinados con modelo bivariado de efectos aleatorios con software Meta-DiSc¹³.

PICO de la pregunta 2

En la tabla 22, se muestra la estrategia PICO de la pregunta 2.

Tabla 22. Estrategia PICO de la pregunta 2

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces (resultados)
¿Qué validez diagnóstica tiene la prueba de liberación de interferón gamma, como opción en lugar de la prueba cutánea de tuberculina, para realizar el diagnóstico de TB latente en niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con pacientes con TB pulmonar (en niños con o sin VIH u otro inmunocompromiso)?	En niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con pacientes con TB pulmonar	1. Prueba de liberación de interferón gamma. 2. Prueba cutánea de tuberculina.	Progresión a la enfermedad	1. Sensibilidad 2. Especificidad 3. falsos positivos 4. Falsos negativos 5. Verdaderos positivos 6. Verdaderos negativos 7. LR+ y LR- 8. Progresión a Tuberculosis* (* IRR, <i>cummulative incidence ratio</i>)

Búsqueda de la pregunta 2

En la tabla 23, se evidencia la estrategia de búsqueda de la pregunta 2.

Tabla 23. Estrategia de búsqueda de la pregunta 2

Medline (ovid)	Embase
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. or latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ or latent tuberculosis infection.mp. or LTBI.mp. 3. exp Interferon-gamma/ or exp Interferon-gamma Release Tests/ or (interferon gamma adj4 (typ* or test* or assay* or diagnos* or technique* or analys*)).tw. or IGRA.tw. or Mantoux*.tw. or tuberculin skin test.tw. or QuantiFERON-TB.mp. or T-SPOT.mp. or (interferon gamma release assays or Interferon-gamma Release Test or IGRA or QFT).mp. or (tuberculin skin test or tuberculin test or Mantoux test or TST).mp. or ppd.mp. or exp Tuberculin/ 4. (sensitiv: or diagnos:).mp. or di.fs. 5. and/1-4 6. Animals/ not humans/ 7. 5 not 6 8. limit 7 to humans 	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Latent Tuberculosis/ or (LTBI or latent).mp. or ((contact tracing.mp. or exp Contact Tracing/) adj6 (TB or tuberculosis or active tb).mp.) or (contact adj4 tuberculosis adj6 (TB or tuberculosis or active tb)).mp. or (contact adj4 (TB or tuberculosis)).mp. or (tuberculosis adj2 prophylaxis adj6 (TB or tuberculosis or active tb)).mp. or (tuberculosis adj2 prevention adj6 (TB or tuberculosis or active tb)).mp. or ((contact or prevention or prophylaxis or tracing) adj6 (TB or tuberculosis or active tb)).mp. or Latent Tuberculosis/di (interferon\$ or IFN\$ or gamma\$ or IGRA\$ or QuantiFERON\$ or T-SPOT\$ or ELISPOT\$ or QFT\$).tw. or exp Interferon-gamma/ or exp Interferon-gamma Release Tests/ 3. (Mantoux or tuberculin* or skin test or TST or ppd\$ or purified protein derivative or intradermal).tw. or exp Tuberculin/ 4. 2 and 3 5. 1 and 4 6. di.fs. or predict:.tw. or specificity.tw. 7. 5 and 6 8. Animals/ not humans/ 9. 7 not 8 10. limit 9 to human

Metaanálisis de IGRA y TST

Se incluyeron quince estudios:

1. Debulpaep 2019¹⁴
2. Benachinmardi 2021¹⁵
3. Ewer 2003¹⁶
4. Velasco Arnaiz 2018¹⁷
5. Ferrarini 2015¹⁸
6. Loborin 2014¹⁹
7. Kasambira 2010²⁰
8. Mahomed 2011²¹
9. Benjumea 2018²²
10. Benjumea 2023²³
11. Diel 2011²⁴
12. Choi 2013²⁵

- 13. Song 2014²⁶
- 14. B. Thomas 2011²⁷
- 15. Noorbakhs 2011²⁸

Desarrollo de tuberculosis latente (síntesis de diez estudios)

- 1. IGRA QuantiFERON-TB
- 2. TST ≥ 5 mm o >5 mm

En la tabla 24 y, en la figura 3, se muestra la síntesis de diez estudios de tuberculosis latente.

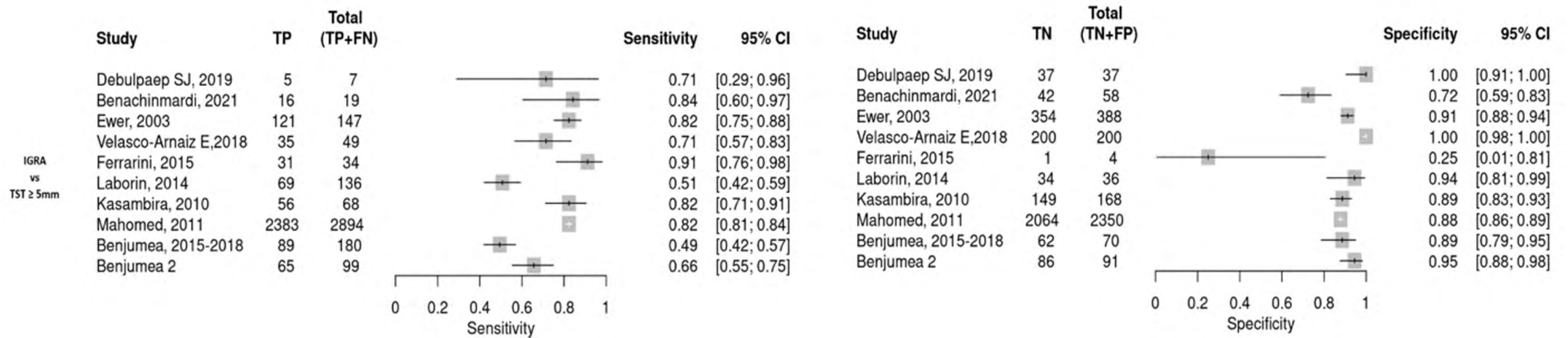


Figura 3. Forest plot de sensibilidad y especificidad de IGRA y TST en estudios diagnósticos de TB latente

Fuente: elaboración propia

Tabla 24. Sensibilidad y especificidad de IGRA y TST para la detección de TB latente en los estudios seleccionados

Prueba índice	Prueba de oro	Estudios/niños	Metaanálisis (IC 95 %)		Razón de verosimilitud (IC 95 %)	
			Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
IGRA	TST ≥ 5 mm	10/7035	0,74 (0,64-0,82)	0,94 (0,81-0,97)	9,76 (4,0-23,54)	0,28 (0,2-0,4)
TST ≥ 5 mm	IGRA	10/7035	0,89 (0,80-0,94)	0,81 (0,64-0,91)	4,66 (2,37-9,17)	0,14 (0,09-0,24)

Al no existir prueba de oro, se contrastaron tst e igra de manera independiente como prueba de oro para tuberculosis latente.

Conclusión de los dos metaanálisis

Con prueba índice IGRA QuantiFERON-TB y prueba de referencia TST ≥ 5 mm ó >5 mm, el metaanálisis mostró que QuantiFERON tuvo una sensibilidad del 74 % (IC 95 %, de 64 a 82 %) y una especificidad de 94 % (IC 95 %, de 81 a 97 %) para identificar ILTB (diez estudios, 7 035 niños) y una sensibilidad de 81 % (IC 95 %, de 56 a 94 %) y una especificidad de 84 % (IC 95 %, de 75 a 90 %) para TB activa (doce estudios, 9 738 niños).

Desarrollo de tuberculosis activa (síntesis de ocho y doce estudios)

1. IGRA QuantiFERON-TB
2. TST ≥ 5 mm >5 mm

En la tabla 25 y, en la figura 4, se muestra la síntesis de ocho y doce estudios de tuberculosis activa.

Tabla 25. Sensibilidad y especificidad de IGRA y TST en estudios diagnósticos para el desarrollo de TB activa

Prueba índice	Prueba de oro	Estudios/niños	Metaanálisis (IC 95 %)		Razón de verosimilitud (IC 95 %)	
			Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
TST ≥ 5 mm	TB activa	8/6430	0,76 (0,60-0,86)	0,72 (0,55-0,84)	2,67 (1,64-4,32)	0,34 (0,20-0,56)
IGRA		12/9738	0,81 (0,56-0,94)	0,84 (0,75-0,90)	5,11 (2,91-8,95)	0,22 (0,08-0,60)

Estimaciones de precisión diagnóstica de IGRA y TST con desarrollo de TB activa como proxi de ILTB.

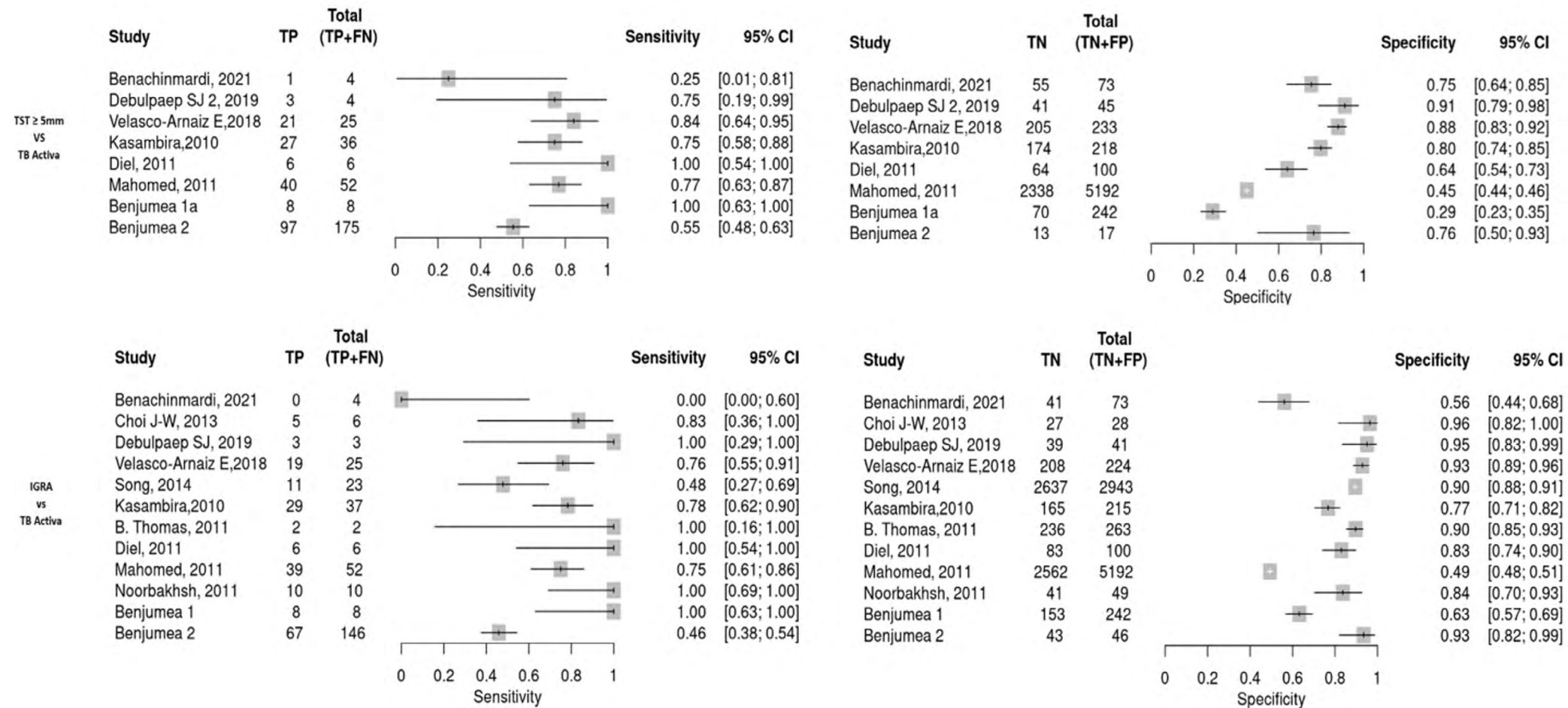


Figura 4. Forest plot de sensibilidad y especificidad de IGRA y TST en estudios diagn3sticos para el desarrollo de TB activa

Fuente: elaboraci3n propia

Conclusi3n de los dos metaan3lisis

Con prueba 3ndice TST $\geq 5\text{mm}$ o $>5\text{ mm}$ (ocho estudios, 6 430 ni3os) o IGRA QuantiFERON-TB (doce estudios, 9 738 ni3os) y prueba de referencia desarrollo de TB activa, la prueba IGRA QuantiFERON-TB tuvo mejor rendimiento en la detecci3n de TB activa en comparaci3n con TST en cualquier punto de corte.

Resumen del estudio de costo efectividad de la prueba QuantiFERON® (QFT) contra la prueba cutánea de tuberculina (TST)

Artículo sometido a BMJ Open 2024 (*under review**).

Autores

Cristian Eduardo Navarro, Iván D. Florez, Andrés Felipe Estupiñán-Bohórquez, Dione Benjumea-Bedoya.

Instituciones

Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Corporación para Investigaciones Biológicas

Introducción

Para diagnosticar la infección latente por tuberculosis (ILTb) se utilizan pruebas indirectas, las cuales varían en su sensibilidad y especificidad y tienen baja concordancia.

Objetivo

Determinar la costo-efectividad de la prueba QuantiFERON® (QFT) frente a la prueba cutánea de tuberculina (TST) en el diagnóstico de infección latente por tuberculosis (ILTb) en niños menores de 15 años inmunocompetentes que están en contacto con tuberculosis activa (TB), siendo pacientes en el contexto del sistema de salud colombiano.

Metodología

Se diseñó una evaluación económica completa desde la perspectiva del sistema nacional de salud con una cohorte hipotética simulada de 2 000 niños inmunocompetentes, vacunados con BCG al nacer. La cohorte se incluyó en un árbol de decisión durante un horizonte de <1 año. Se consideraron los costos sanitarios directos relacionados con las pruebas, el tratamiento antituberculoso y la atención médica, y se utilizó el rendimiento diagnóstico como medida de eficacia. Se estimó la relación incremental de costo-efectividad (RICE) y se realizaron análisis de sensibilidad deterministas y probabilísticos univariados utilizando 5 000 simulaciones. La moneda fue el dólar estadounidense (USD) para el año 2022, con un umbral de rentabilidad de 6 666 dólares estadounidenses.

Resultados

QFT fue rentable con una RICE de \$ 576 por cada caso diagnosticado correctamente. En el análisis de sensibilidad determinista unidireccional, la QFT fue rentable en casi todos los escenarios propuestos, pero la QFT se consideró «potencialmente rentable» cuando la especificidad de la TST estaba en su valor más alto. La prevalencia de ILTB no afectó a la RICE. En el análisis de sensibilidad probabilístico, QFT fue rentable en el 85,62 % de los escenarios simulados y TST fue dominante en el 11,8 %.

Conclusiones

Este estudio proporciona evidencia de la costo-efectividad de QFT® en comparación con la TST en el diagnóstico de ILTB en niños menores de 15 años inmunocompetentes que estuvieron en contacto con pacientes con TB activa en el contexto colombiano, teniendo en cuenta el umbral de \$6 666 USD. Los resultados pudieran ser sensibles a la variación de las características intrínsecas de las pruebas diagnósticas en un contexto donde el umbral sea bastante bajo y la disposición a pagar sea poca.

EtD de la pregunta 2

En la [tabla 26](#), se aprecia la EtD de la pregunta 2.

*El artículo listado como 'Under Review' fue publicado posteriormente, con la cita correspondiente: Navarro CE, Benjumea-Bedoya D, Estupinan-Bohorquez AF, Florez ID. Cost-effectiveness analysis comparing QuantiFERON test and tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis infection in immunocompetent children under 15 years of age in Colombia. *BMJ Open*. 2025 Mar 13;15(3):e087333. doi: 10.1136/bmjopen-2024-087333. PMID: 40081973; PMCID: PMC11907012.

Tabla 26. EtD de la pregunta 2

Problema: ¿es el problema una prioridad?					
Juicio	Evidencia de investigación				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> No Probablemente no Probablemente sí Sí (X) Varía No se sabe 					
Exactitud de la prueba: ¿qué tan precisa es la prueba?					
Juicio	Evidencia de investigación				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> Muy inexacta Inexacta Exacta (X) Muy exacta Varía No se sabe 	Resultado de la prueba		Número de resultados por 1000 pacientes evaluados (IC 95 %)	N.º de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)
			Prevalencia 0 %		
	Verdaderos positivos pacientes con ILTB		0 (0 a 0)	8875	■○○○ Muy baja
	Falsos negativos pacientes incorrectamente clasificados de no tener ILTB		0 (0 a 0)	(7)	
	Verdaderos negativos pacientes sin ILTB		871 (702 a 951)	(7)	■●○○ Baja
	Falsos positivos pacientes clasificados incorrectamente como ILTB		129 (49 a 298)		
	Desenlace	Diseño de estudio	QoE de precisión del test	Efecto por 1000 pacientes/año para probabilidad pretest de 0 %	Importancia
	Verdaderos positivos	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	■○○○ Muy baja	0 (0 a 0)	
	Falsos negativos			0 (0 a 0)	
	Verdaderos negativos	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	■●○○ Baja	871 (702 a 951)	
Falsos positivos	129 (49 a 298)				

Continúa tabla

Continuación tabla

Efectos deseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial • Pequeño • Moderado • Grande (X) • Varía • No se sabe 		
Efectos indeseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial • Pequeño • Moderado (X) • Grande • Varía • No se sabe 		
Certeza de la evidencia de la exactitud de la prueba: ¿cuál es la certeza general de la evidencia de la exactitud de la prueba?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo (X) • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos 		

Continúa tabla

Continuación tabla

Certeza de la evidencia de los efectos de la prueba: ¿cuál es la certeza general de la evidencia para cualquier beneficio directo crítico o importante, efectos adversos o carga de la prueba?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto (X) • No hay estudios incluidos 		
Certeza de la evidencia de los efectos del manejo: ¿cuál es la certeza global de la evidencia de los efectos del manejo que se guía por los resultados de las pruebas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos (X) 		
Certeza de la evidencia de los resultados de la prueba/manejo: ¿qué tan cierta es la relación entre los resultados de la prueba y las decisiones de manejo?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos (X) 		

Continúa tabla

Continuación tabla

Certeza de los efectos: ¿cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de la prueba?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos (X) 		
Valores: ¿existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Incertidumbre o variabilidad importante • Posible incertidumbre o variabilidad importante • Probablemente no • Incertidumbre o variabilidad importante • No incertidumbre o variabilidad importante (X) 	<p>Ningún estudio describe los valores y preferencias de los pacientes frente a las pruebas TST o IGRA. Solo en uno se menciona que, si se enfoca el tamizaje, por ejemplo, en población proveniente de zonas con alta prevalencia, podría prestarse para que sean señalados o discriminados de alguna forma; las personas (en este caso, niños y adolescentes) objeto de la intervención, el personal de salud y los cuidadores prefieren IGRA (pacientes provenientes de los departamentos de Antioquia, Valle del Cauca y Bogotá).</p>	

Continúa tabla

Balance de efectos: ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención (X) • Favorece la intervención • Varía • No se sabe 		
Recursos requeridos: ¿qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Costos grandes • Costos moderados (X) • Costos y ahorros insignificantes • Ahorros moderados • Ahorros grandes • Varía • No se sabe 	Precios (COP) aproximados: TST: 54 654 IGRA QTF: 397 153 (260 000 - 702 000).	

Continuación tabla

Certeza de la evidencia de los recursos requeridos: ¿cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto (X) • No hay estudios incluidos 		
Costo-efectividad: ¿la costo-efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención (X) • Favorece la intervención • Varía • No hay estudios incluidos 	<p>Se encontraron 2 estudios de costo-efectividad (C/E), con resultados diferentes. Un estudio del 2012 determinó la C/E de usar IGRA (QFT-GIT) frente a TST o radiografía para definir TB latente desde la perspectiva de la sociedad en estudiantes de bachillerato, encontrando que la aplicación del QFT-GIT es más costo-efectiva (medida en QALYs) en comparación con las otras dos. Por su parte, un estudio de 2015 que incluyó cinco posibles escenarios (no prueba, solo TST, solo IGRA, IGRA después de TST negativa, IGRA después de TST positiva) en dos grupos poblacionales (de 0 a 2 años y de 3 a 5 años) desde la perspectiva de la sociedad y del tercer pagador, concluyó que, para el primer grupo, la medida más C/E (medida de YLS) fue la no realización de prueba, mientras que para el grupo mayor, era más efectivo la realización de IGRA después de TST negativa, PERO más costosa (según <i>ranking</i> de costos, la cuarta opción), por lo que, de “preferencia”, la no realización de prueba era la elegida con una pequeña diferencia en términos de efectividad. En este último estudio, se valoraron ambas opciones de IGRA, la QFT-GIT y la T.SPOT, y los resultados fueron, esencialmente, iguales para ambos grupos.</p>	

Continúa tabla

Continuación tabla

Equidad: ¿cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacto • Probablemente incrementa (X) • Incrementa • Varía • No se sabe 	Ningún estudio aborda lo relativo a equidad frente a las pruebas TST o IGRA.	
Aceptabilidad: ¿es la intervención aceptable para los actores clave?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí (X) • Varía • No se sabe 	Ningún estudio describe la aceptabilidad desde ninguna perspectiva frente a las pruebas TST o IGRA.	
Viabilidad: ¿es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí • Varía • No se sabe 		

Resumen de los juicios pregunta 2

Problema	Juicio						
	No	Probablemente no	Probablemente no	Sí		Varía	No se sabe
Exactitud de la prueba	Muy inexacta	Inexacta	Exacta	Muy exacta		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia de la exactitud de la prueba	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Certeza de la evidencia de los efectos de la prueba	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Certeza de la evidencia de los efectos del manejo	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Certeza de la evidencia de los resultados de la prueba/ manejo	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Certeza de los efectos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Valores	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no incertidumbre o variabilidad importante	No incertidumbre o variabilidad importante			
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos requeridos	Costos grandes	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No hay estudios incluidos
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Viabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Tipo de recomendación pregunta 2

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional tanto para la intervención como para la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Síntesis de evidencia Pregunta 3

PICO de la pregunta 3

En la tabla 27, se muestra la estrategia PICO de la pregunta 3.

Tabla 27. Estrategia PICO de la pregunta 3

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces (resultados)
¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento preventivo de TB para niños y adolescentes menores de 18 años sin infección por VIH, en contacto con TB sensible?	Niños y adolescentes menores de 18 años, sin infección por VIH, con TB latente.	<ol style="list-style-type: none"> 1. RIF 3 - 4 meses. 2. INH + RIF 3- 4 meses. 3. RPT + INH 3 meses (semanal). 4. INH 6 meses. 5. INH 9 meses. 6. Placebo. 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Desarrollo de TB activa al año de seguimiento. 2. Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento. 3. Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento. 4. Confirmación bacteriológica de TB dentro los primeros 2 años luego de la exposición. 5. Mortalidad a los 5 años de seguimiento. 6. Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad). 7. Hepatotoxicidad. 8. Suspensión del tratamiento por evento adverso. 9. Adherencia/cumplimiento de tratamiento.

Búsqueda de la pregunta 3

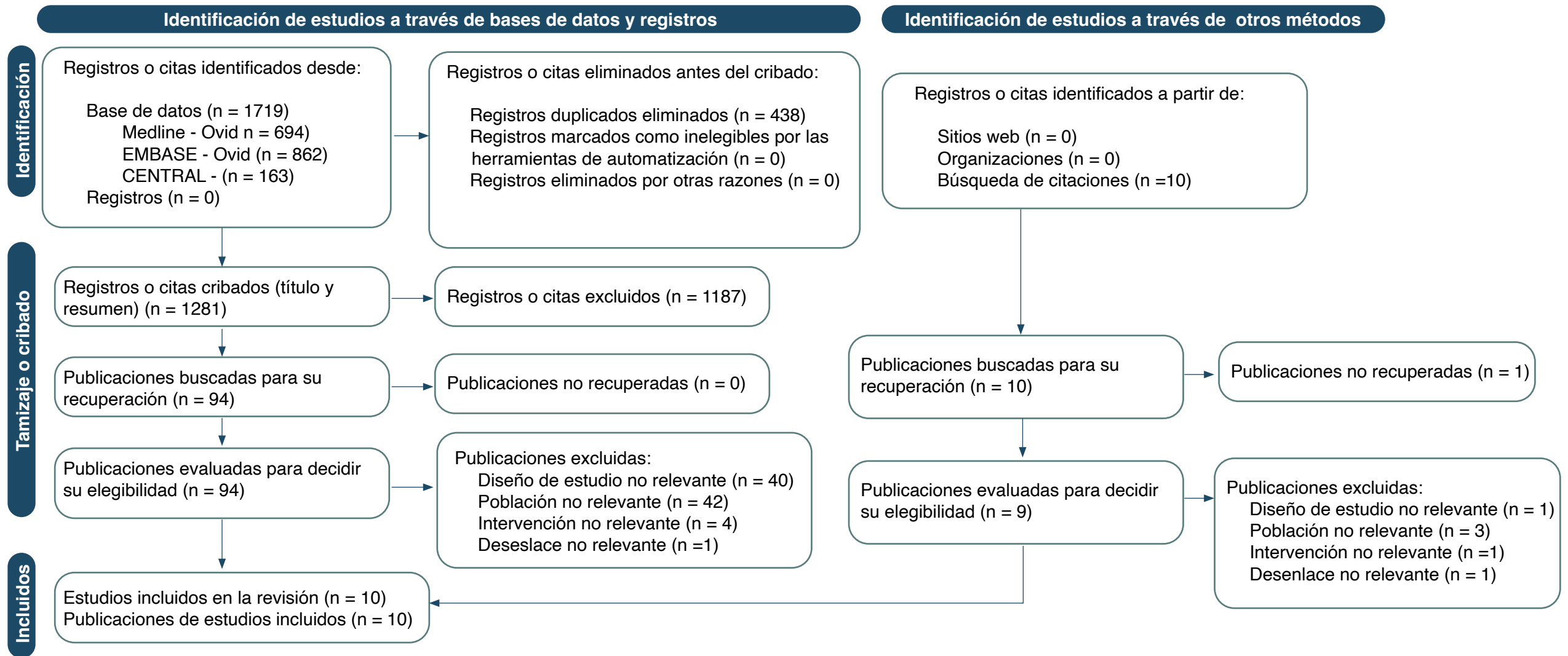
En la tabla 28, se muestra la estrategia de búsqueda de la pregunta 3.

Tabla 28. Estrategia de búsqueda de la pregunta 3

Medline (ovid)	Embase (ovid)
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Latent Tuberculosis/ 2. exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. 3. exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. 4. (LTBI or latent).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Isoniazid/ or isoniazid.mp. or INH.mp. 7. exp Rifampin/ or rifamp\$.mp. or RMP.mp. or RF.mp. or RIF.mp. 8. exp Rifamycins/ or rifapentin\$.mp. or RPT.mp. 9. exp Antitubercular Agents/ or exp Chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. 10. 6 or 7 or 8 or 9 11. (Infan\$ or newborn\$ or new-born\$ or pZerinat\$ or neonat\$ or baby or baby\$ or babies or toddler\$ or minors or minors\$ or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl\$ or kid or kids or child or child\$ or children\$ or schoolchild\$ or schoolchild).mp. or schoolchild.tw. or schoolchild\$.tw. or adolescen\$.mp. or juvenil\$.mp. or youth\$.mp. or teen\$.mp. or under\$age\$.mp. or pubescen\$.mp. or exp Pediatrics/ or pediatric\$.mp. or paediatric\$.p. or peadiatric\$.mp. or school.tw. or school\$.tw. or prematur\$.mp. or preterm\$.mp. or (adolescen\$ or teen\$ or youth\$ or young or juvenile? or minors or Altoschool\$).ti,ab. or exp CHILD/ or (child\$ or schoolchild\$ or "school age" or "school aged" or preschool\$ or toddler\$ or kid? or kindergar\$ or boy? or girl?).ti,ab. or exp INFANT/ or (infan\$ or neonat\$ or newborn\$ or baby or babies).ti,ab. or exp PEDIATRICS/ or exp PUBERTY/ or (p?ediatric\$ or pubert\$ or prepubert\$ or pubescen\$ or prepubescen\$).ti,ab. or ADOLESCENT/ or MINORS/ 12. 5 and 10 and 11 13. limit 12 to humans 14. randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. or blind\$.tw. or random.tw. 15. 13 and 14 	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Latent Tuberculosis/ 2. exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. 3. exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. 4. (LTBI or latent).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Isoniazid/ or isoniazid.mp. or INH.mp. 7. exp Rifampin/ or rifamp\$.mp. or RMP.mp. or RF.mp. or RIF.mp. 8. exp Rifamycins/ or rifapentin\$.mp. or RPT.mp. 9. exp antitubercular agents/ or exp chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. 10. 6 or 7 or 8 or 9 11. (Infan\$ or newborn\$ or new-born\$ or perinat\$ or neonat\$ or baby or baby\$ or babies or toddler\$ or minors or minors\$ or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl\$ or kid or kids or child or child\$ or children\$ or schoolchild\$ or schoolchild).mp. or schoolchild.tw. or schoolchild\$.tw. or adolescen\$.mp. or juvenil\$.mp. or youth\$.mp. or teen\$.mp. or under\$age\$.mp. or pubescen\$.mp. or exp Pediatrics/ or pediatric\$.mp. or paediatric\$.mp. or peadiatric\$.mp. or school.tw. or school\$.tw. or prematur\$.mp. or preterm\$.mp. or (adolescen\$ or teen\$ or youth\$ or young or juvenile? or minors or Altoschool\$).ti,ab. or exp CHILD/ or (child\$ or schoolchild\$ or "school age" or "school aged" or preschool\$ or toddler\$ or kid? or kindergar\$ or boy? or girl?).ti,ab. or exp INFANT/ or (infan\$ or neonat\$ or newborn\$ or baby or babies).ti,ab. or exp PEDIATRICS/ or exp PUBERTY/ or (p?ediatric\$ or pubert\$ or prepubert\$ or pubescen\$ or prepubescen\$).ti,ab. or ADOLESCENT/ or MINORS/ 12. 5 and 10 and 11 13. randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. 14. 12 and 13

PRISMA³¹ de la pregunta 3

PRISMA 2020 diagrama de flujo de revisiones sistemáticas que incluyen búsqueda en bases de datos, registros y otras fuentes



Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372_n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://prisma-statement.org/>

Figura 5. Flujograma de selección de estudios PRISMA de la pregunta 3

Estudios incluidos en la pregunta 3

En la tabla 29, se muestran los estudios incluidos en la pregunta 3.

Tabla 29. Estudios incluidos en la pregunta 3

Primer autor y año de publicación	País	Diseño	Edad	Sexo femenino (%)	Infección intrafamiliar (%)	Tipo de población	Pruebas inmunológicas	# Brazos	Intervención	Comparador(es)	# de individuos aleatorizados a cada brazo, de estudios incluidos en el análisis	Tiempo de seguimiento	Desenlaces	Financiamiento
Villarino, 2015 ³²	EE. UU., Canadá, Brasil, China, España.	Cohorte pediátrica anidada dentro de un ensayo clínico fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico.	Rango de edad de población: 2 - 17 años. Edad en años (mediana): 11 años (RIC 4-15) <5 años (%): 27,97 % (2 a 4 años)	49,14 %	ND	No migrantes	I. Niños y adolescentes con alto riesgo de TB según edad, resultados de TST y exposición a TB: 1) Con contacto familiar u otro contacto cercano con persona diagnosticada con TB: a) ≥5 pero <18 años con TST (+) (≥5 mm induración). b) ≥2 pero <18 años y VIH (+), independientemente del tamaño de reacción a TST. c) ≥2 pero <5 años, independientemente del tamaño de reacción a TST. 2) Con o sin contacto estrecho con TB: a) ≥5 pero <18 años con conversión de TST (>10 mm induración). b) ≥2 pero <18 años, VIH (+) y TST (+) (>5 mm induración). c) ≥2 pero <5 años y TST (+) (>10 mm induración). II. IGRA no se implementó como criterio de inclusión.	2	Combinación de RPT e INH 12 dosis semanales administradas mediante terapia observada directamente. Dosis RPT: 10-14kg: 300 mg; 14,1-25kg: 450 mg; 25,1-32kg: 600 mg; 32,1-50kg: 750 mg; >50kg: 900 mg. Dosis INH: >12 y: 15 mg/kg y 2-11 y: 25 mg/kg.	INH diario durante 9 meses (270 dosis) dispensadas en lotes de 30 días, autoadministrado o bajo observación directa. Dosis: >12 años: 5 mg/kg. 2-11 años: 10 mg/kg.	RPT+INH 12 dosis semanales: 552 INH 9 meses: 506	33 meses después de enrolamiento.	Incidencia de TB activa dos años de seguimiento, cumplimiento/ adherencia al tx, incidencia de TB activa 1 año de seguimiento, confirmación bacteriológica de TB dentro de los primeros dos años después de exposición, EA, hepatotoxicidad, discontinuación del tx por EA.	Sanofi proporcionó RPT para este estudio y ha donado más de \$2,5 millones a la Fundación CDC para complementar los fondos federales de EE. UU. disponibles para la investigación de RPT.
Spyridis, 2007 ³³ Periodo 1	Grecia	Ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado, realizado durante un periodo de 11 años.	Rango de edad de población: 0 - 15 años. Edad en años (media + DE): 9,1+3,7 años para grupo INH y 9,2+3,3 años para grupo combinación. <5 años (%): 14,68 % (0 a 5 años)	50,21 %	30,21 %	migrantes	I. Se consideraron con resultado positivo: 1) Pacientes ≥3 años con TST ≥10 mm de induración, contacto con un caso índice y/o hallazgos radiográficos sugestivos de ITBL. 2) Pacientes <3 años con mismos factores de riesgo, con TST ≥8 mm de induración. 3) Pacientes ≤3 años con TST ≥10 mm induración como hallazgo aislado. 4) Pacientes >3 años con TST >14 mm induración como hallazgo aislado. II. IGRA no se implementó como criterio de inclusión.	2	INH y RIF, 10 mg/kg/día (dosis máx. 300 mg y 600 mg, respectivamente) por 4 meses administrados 1 vez al día antes del almuerzo.	INH 10 mg/kg 1 vez al día antes del almuerzo (dosis máx. 300 mg) durante 9 meses.	INH+RIF 4 meses: 238 INH 9 meses: 232	7-11 años	Incidencia de TB activa dos años de seguimiento, cumplimiento/ adherencia al tx, incidencia de TB activa 1 año de seguimiento, incidencia de TB activa cinco años de seguimiento, EA, discontinuación del tx por EA, mortalidad a los cinco años de seguimiento.	Segundo Departamento de Pediatría de la Universidad de Atenas
Spyridis, 2007 ³³ Periodo 2	Grecia	Ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado, realizado durante un periodo de 11 años.	Rango de edad de población: 0 - 15 años. Edad en años (media + DE): 8,4+3,4 años para de 4 meses y 7,9+3,6 años para grupo de 3 meses. <5 años (%): 23,5 % (0 a 5 años)	46,92 %	29,38 %	migrantes	I. Se consideraron con resultado positivo: 1) Pacientes ≥3 años con TST ≥10 mm de induración, contacto con un caso índice y/o hallazgos radiográficos sugestivos de ITBL. 2) Pacientes <3 años con mismos factores de riesgo, con TST ≥8 mm de induración. 3) Pacientes ≤3 años con TST ≥10 mm induración como hallazgo aislado. 4) Pacientes >3 años con TST >14 mm induración como hallazgo aislado. II. IGRA no se implementó como criterio de inclusión.	2	INH y RIF, 10 mg/kg por día (dosis máx. 300 mg y 600 mg, respectivamente) por 4 meses administrados 1 vez al día antes del almuerzo.	INH y RIF 10 mg/kg por día (dosis máx. 300 mg y 600 mg, respectivamente) por 3 meses administrados 1 vez al día antes del almuerzo.	INH+RIF 4 meses: 236 INH+RIF 3 meses: 220	3-7 años	Incidencia de TB activa dos años de seguimiento, cumplimiento/ adherencia al tx, incidencia de TB activa 1 año de seguimiento, incidencia de TB activa cinco años de seguimiento, EA, discontinuación del tx por EA, mortalidad a los cinco años de seguimiento.	Segundo Departamento de Pediatría de la Universidad de Atenas
Magdorf, 1994 ³⁴	Alemania	Ensayo piloto, aleatorizado y controlado.	Rango de edad de población: 0 - 17 años. Edad en años (media): 3,6 años. <5 años (%): 84 % (0 a 5 años)	58 %	ND	No migrantes	I. Una induración >2 mm en la prueba del sello y >5 mm en la prueba de Mendel-mantoux se consideró un resultado positivo. II. IGRA no se implementó como criterio de inclusión.	3	RIF 350 mg/m ² de superficie corporal por 4 meses.	RIF 350 mg/m ² de superficie corporal y PZA 30 mg/kg por 2 meses. INH 200 mg/m ² de superficie corporal por 6 meses.	RIF 4 meses: 50 INH 6 meses: 50	2 años	Incidencia de TB activa dos años de seguimiento, cumplimiento/ adherencia al tx, incidencia de TB activa 1 año de seguimiento, EA, hepatotoxicidad, discontinuación del tx por EA.	CDC, Atlanta
Egsmose, 1965 ³⁵ **	Kenia	Ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego.	Rango de edad de población: <6 - 14 años. Edad en años (media): ND <5 años (%): 40,39 % (<6 años)	ND	100 % (contactos de hogar)	No migrantes	I. Un reactor de tuberculina (positivo) fue indicado por una induración de 10 mm o más a la prueba 1TU. La conversión de tuberculina se definió como una reacción a la tuberculina que cambió de menos de 10 mm de induración a 10 mm o más en la prueba mencionada anteriormente. II. IGRA no se implementó como criterio de inclusión.	2	INH 5-10 mg/ kg (dosis media diaria) por 12 meses. <10kg = 50 mg/día. 10-19kg = 100 mg/día. 20-39 kg = 200 mg/día. 40-59kg = 300 mg/día. 60-69 kg = 400 mg/día. ≥70 kg = 500 mg/día.	Las tabletas de placebo se fabricaron de tal manera que fue imposible para los participantes y los investigadores diferenciar entre éstas y las tabletas de INH. El placebo se distribuyó de acuerdo con los mismos criterios que la INH, por 12 meses.	INH 12 meses: 208 Placebo: 198	2-4 años	Incidencia de TB activa dos años de seguimiento, incidencia de TB activa al año de seguimiento, confirmación bacteriológica de TB dentro de los primeros dos años después de exposición, EA.	Centro de Quimioterapia y BCG contra la Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud, Nairobi.
Diallo, 2018 ³⁶	Australia, Benin, Brasil, Canadá, Ghana, Guinea, Indonesia	Ensayo multicéntrico, de no inferioridad, abierto y aleatorizado.	Rango de edad de población: 0 - 17 años. Edad en años (media): 10,2 años (RIC 6-13,8) <5 años (%): 15,4 % (0-4 años)	50,30 %	98,6 % (contactos de hogar)	No migrantes	Niños (<18) con TST positiva y a los que se les recetó 9 meses de isoniazida para ITBL, para las indicaciones a continuación, como se recomienda actualmente: 1. VIH positivo (TST >5 mm o QFT +). 2. 5 años o menos (TST >5 mm o QFT +). 3. Otro motivo del estado inmunocomprometido, como terapia por cáncer o postrasplante (TST >5 mm o QFT+). 4. Contacto: con adulto o adolescente con TB pulmonar contagiosa activa confirmada (TST >5 mm o QFT+). 5. Tener los dos factores siguientes si TST = 10-14 mm o QFT +, o un factor si TST >15 mm: 5a. Llegada a Canadá, Australia o Arabia Saudita en los últimos 2 años desde países con una incidencia anual estimada de TB activa superior a 100 por 100 000. 5b. Índice de masa corporal inferior al percentil 10 para su edad. En ausencia de una prueba de TST, un QFT (o T-Spot) positivo equivale a una TST de 10 mm.	2	RIF 10-20 mg/kg/día durante 4 meses, administrado por participantes o cuidadores. RIF dosis: <3kg: 75 mg; 3-4,9kg: 75 mg; 5-7,4kg: 75 mg; 7,5-9,9kg: 150 mg; 10-14,9kg: 225 mg; 15-19,9kg: 300 mg; 20-24,9kg: 375 mg; 25-29,9kg: 450 mg; ≥30: 600 mg.	INH 10-15 mg/kg/día durante 9 meses, administrado por participantes o cuidadores. Dosis INH: <3kg: 50 mg, 3-4,9kg: 50 mg, 5-7,4kg: 75 mg, 7,5-9,9kg: 100 mg, 10-14,9kg: 150 mg, 15-19,9kg: 200 mg, 20-24,9kg: 250 mg, 25-29,9kg: 300 mg, ≥30: 300 mg.	RIF 4 meses: 428 INH 9 meses: 416	16 meses después de aleatorización	Cumplimiento/ adherencia al tx, confirmación bacteriológica de TB dentro de los primeros dos años después de exposición, EA, hepatotoxicidad, discontinuación del tx por EA.	Institutos Canadienses de Investigación en Salud y Conselho Nacional de Pesquisa.

Continuación tabla

Primer autor y año de publicación	País	Diseño	Edad	Sexo femenino (%)	Infección intrafamiliar (%)	Tipo de población	Pruebas inmunológicas	# Brazos	Intervención	Comparador(es)	# de individuos aleatorizados a cada brazo, de estudios incluidos en el análisis	Tiempo de seguimiento	Desenlaces	Financiamiento
Comstock, 1967 ³⁷ **	EE.UU. (Alaska)	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado.	Rango de edad de población: 0 - 14 años. Edad en años (media): ND <5 años (%): ND	ND	100 % (contactos de hogar)	No migrantes	I. Las personas con 5 mm o más de induración a 5 TU de PPD-S se consideraron como reactivos positivos. II. IGRA no se implementó como criterio de inclusión.	2	INH 4-8 mg/kg/día (rango de dosis promedio) por 12 meses (aprox. 5 mg/kg/día de INH). Se aconsejó a los participantes que tomaran la dosis diaria total de una sola vez, dentro de la comida de la mañana.	Las tabletas de placebo fueron similares en tamaño, forma, dureza, brillo y sabor. Se aconsejó a los participantes que tomaran la dosis diaria total de una sola vez, dentro de la comida de la mañana.	INH 12 meses: 1544 Placebo: 1529	43-76 meses (69,3 mediana)	Incidencia de TB activa 1 año de seguimiento, confirmación bacteriológica de TB dentro de los primeros dos años después de exposición, EA, mortalidad a los cinco años de seguimiento.	El Programa de Tuberculosis, el Centro de Investigación de Salud del Ártico, la División de Salud Indígena del Servicio de Salud Pública de EE. UU. y el Departamento de Salud y Bienestar de Alaska.
Biraro, 2015 ³⁸ **	Uganda	Estudio abierto, aleatorizado, controlado, exploratorio y anidado dentro de una cohorte de contactos domésticos expuestos a pacientes con TB con esputo positivo.	Rango de edad de población: 6 - 18 años. Edad en años (media): ND <5 años (%): N/A	ND	100 % (contactos de hogar)	No migrantes	I. Una respuesta positiva fue un diámetro del área de induración de >5 mm para contactos domésticos VIH positivos y >10 mm para aquellos que eran VIH negativos. Y II. Resultado positivo de QuantiFERON®-TB Gold.	2	INH 5 mg/kg, hasta un máx. de 300 mg, más piridoxina 25 mg diarios durante seis meses, auto-administrados.	No tratamiento.	INH 6 meses: 7 No tratamiento: 6	6 meses	EA, hepatotoxicidad, discontinuación del tx por EA.	Wellcome Trust Strategic Award subvención número 084344; Séptimo Programa Marco de la Comunidad Europea (FP7/2007-2013) EC-GA n° 241642; Wellcome Trust Senior Fellowship, subvención número 095778.
Bush, 1965 ³⁹ **	Japón	Estudio aleatoriamente asignado y doble ciego.	Rango de edad de población: 2 meses -15 años. Edad en años (media): ND <5 años (%): ND	50,45 % (554 de 1098 contactos con menos de 20 años)	100 % (contactos de hogar)	No migrantes	I. La prueba de tuberculina 5 TU fue realizada inicialmente y durante el seguimiento. Se consideró 5 mm o más como reactor positivo. II. IGRA no se implementó como criterio de inclusión.	2	INH 12 meses en tabletas de 100 mg. 2-18 meses: ½ tableta. 19 meses – 6 años: 1 tableta. 7-15 años: 1½ tableta. ≥16 años: 2½ tabletas.	Placebo: tabletas de apariencia idéntica a las de isoniazida. El placebo se distribuyó de acuerdo a los mismos criterios que la INH, por 12 meses.	INH 12 meses: 479 Placebo: 450	1 año	Cumplimiento/ adherencia al tx, incidencia de TB activa 1 año de seguimiento.	Asistencia del Departamento de Salud, Educación y Bienestar, Programa de Tuberculosis de EE. UU.
Ferebee, 1962 ⁴⁰ **	EE. UU. (39 comunidades)	Estudio aleatorizado controlado doble ciego.	Rango de edad de población: 2 meses - 20 años. Edad en años (media): ND <5 años (%): ND	50,27 %	100 % (contactos de hogar)	No migrantes	I. La prueba de tuberculina con fuerza intermedia (PPD-S 5 TU) fue realizada. Se consideró 5 mm o más como reactor positivo. II. IGRA no se implementó como criterio de inclusión.	2	INH 12 meses en tabletas de 100 mg en rango de dosis 4-7 mg/kg. (la mayoría recibieron 5 mg/kg) 2-18 meses: ½ tableta. 19 meses – 6 años: 1 tableta. 7-15 años: 2 tabletas. ≥16 años: 3 tabletas.	Placebo: tabletas de apariencia idéntica a las de isoniazida. El placebo se distribuyó de acuerdo con los mismos criterios que la INH, por 12 meses.	INH 12 meses: 8076 Placebo: 8222	1 año	Incidencia de TB activa 1 año de seguimiento, confirmación bacteriológica de TB dentro de los primeros dos años después de exposición, EA.	Programa de Tuberculosis del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, Ensayos de Terapia de Tuberculosis del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, Ensayos de Profilaxis de Meningitis Tuberculosa del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos.
Martínez, 1998 ⁴¹ **	España (Albacete)	Estudio prospectivo, comparativo, aleatorizado y abierto.	Rango de edad de población: <20 años. Edad en años (mediana): ND <5 años (%): ND	ND	ND (La mayoría de los pacientes eran contactos, pero incluyeron conversores, inmunocomprometidos, etc.)	No migrantes	I. La TST se realizó con 2 U de PPD RT-23 equivalentes a 5 U de PPD. Si la lectura fue negativa, se repitió la prueba a los 7 días para descartar una atenuación de la hipersensibilidad retardada o efecto Booster. Se incluyeron: a) Contacto reciente con pacientes con TB activa o con evidencia radiológica de TB previa y TST ≥5 mm, independientemente de la edad. b) Conversores (lectura positiva en quienes se había documentado previamente una lectura negativa) de TST, adictos a drogas parenterales o enfermedades inmunosupresoras (diabetes, insuficiencia renal crónica, neoplasias, silicosis, tratamiento con glucocorticoides y otras condiciones inmunodepresoras cuando TST ≥10 mm, independientemente de la edad. c) Pacientes sin factores de riesgo con TST ≥15 mm y menos de 35 años. II. IGRA no se implementó como criterio de inclusión.	2	INH y RIF por 3 meses, 10 mg/kg/día (dosis máx. 300 mg/día de INH y 600 mg/día de RIF). Las dosis se ajustaron por peso en los niños.	INH por 9 meses (5 mg/kg/día) Máximo 300 mg/día de INH. Las dosis se ajustaron por peso en los niños.	INH+RIF 3 meses: 15 INH 9 meses: 13	INH+RIF 3 meses: 19+11 meses INH 9 meses: 16+10 meses	Cumplimiento/ adherencia al tx, incidencia de TB activa 1 año de seguimiento, EA, hepatotoxicidad, discontinuación del tx por EA.	Este estudio ha sido parcialmente financiado mediante una beca FISS (94/0659).

Abreviaciones: #: número; EE.UU.: Estados Unidos de América, <: menor a; ≤: menor o igual a; ≥: mayor a; >: mayor o igual a a RIC: rango intercuartílico; ND: no datos/no información; TB: Tuberculosis; TST: prueba cutánea de la tuberculina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; +: positivo; IGRA: ensayo de liberación de interferón gamma; RPT: Rifampentina; INH: Isoniazida; RIF: Rifampicina; PZA: Pirazinamida; Tx: tratamiento; kg: kilogramos; mg: miligramos; EA: Eventos Adversos; CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; DE: desviación estándar; ITBL: infección por tuberculosis latente; TU: Unidad de Tuberculina; BCG: Bacilo de Calmette-Guérin; QFT: QuantiFERON®-TB Gold; NA: No aplica; Máx: máximo.

**De los estudios mixtos (poblaciones de niños y adultos), sólo se utilizaron en el análisis los datos de la población pediátrica, de la cual se pudieron extraer los datos.

Tablas GRADE de la pregunta 3 sobre las comparaciones directas

A continuación, se muestran las tablas GRADE de la pregunta 3 sobre las comparaciones directas (tablas 30-38) acompañadas de geometrías de la red y análisis de sensibilidad (tablas 39-41).

Tabla 30. Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE para cada desenlace de la comparación directa 4HR contra 9H

4HR compared to 3HR for children and adolescents contacts of TB, with latent tuberculosis infection

Bibliography: Spyridis 2007

Certainty assessment							Summary of findings				
Participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With 3HR	With 4HR		Risk with 3HR	Risk difference with 4HR
Incidencia de TB activa a los 2 años de seguimiento											
430 (1 RCT)	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕○○○ Very low	23/209 (11.0%)	30/221 (13.6%)	RR 1.23 (0.74 to 2.05)	11 per 100	3 more per 100 (from 3 fewer to 12 more)
Adherencia al tratamiento											
456 (1 RCT)	serious ^d	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕⊕○○ Low	209/220 (95.0%)	221/236 (93.6%)	RR 0.99 (0.94 to 1.03)	95 per 100	1 fewer per 100 (from 6 fewer to 3 more)
Incidencia de TB activa al año de seguimiento											
430 (1 RCT)	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕○○○ Very low	23/209 (11.0%)	30/221 (13.6%)	RR 1.23 (0.74 to 2.05)	11 per 100	3 more per 100 (from 3 fewer to 12 more)
Incidencia de TB activa a los 5 años de seguimiento											
430 (1 RCT)	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕○○○ Very low	23/209 (11.0%)	30/221 (13.6%)	RR 1.23 (0.74 to 2.05)	11 per 100	3 more per 100 (from 3 fewer to 12 more)
Eventos adversos											
430 (1 RCT)	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕○○○ Very low	2/209 (1.0%)	2/221 (0.9%)	RR 0.95 (0.13 to 6.65)	1 per 100	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 5 more)
Descontinuación del tratamiento por eventos adversos											
430 (1 RCT)	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	⊕○○○ Very low	0/209 (0.0%)	0/221 (0.0%)	not estimable	0 per 100	
Mortalidad a los 5 años de seguimiento											
430 (1 RCT)	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	⊕○○○ Very low	0/209 (0.0%)	0/221 (0.0%)	not estimable	0 per 100	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Downgraded by 2 for very serious risk of bias: odd/even randomization, open label, children with poor compliance were excluded from all analysis except adherence.
- b. No serious inconsistency: a single trial.
- c. Downgraded by 1 for serious imprecision: the 95% CI includes benefit, harm and no effect.
- d. Downgraded by 1 for serious risk of bias: odd/even randomization, open label study.
- e. Downgraded by 1 for serious imprecision: no events in either arm.

RCT: 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

Fuente: elaboración propia

Tabla 31. Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE para cada desenlace de la comparación directa 3HP contra 9H

3HP compared to 9H for children and adolescents contacts of TB, with latent tuberculosis infection
Bibliography: Villarino 2015.

Certainty assessment							Summary of findings				
Participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With 9H	With 3HP		Risk with 9H	Risk difference with 3HP
Incidencia de TB activa a los 2 años de seguimiento											
905 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^c	none	⊕○○○ Very low	1/434 (0.2%)	0/471 (0.0%)	RR 0.31 (0.01 to 7.52)	0 per 100	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 2 more)
Adherencia al tratamiento											
905 (1 RCT)	very serious ^d	not serious ^b	not serious	not serious	none	⊕⊕○○ Low	351/434 (80.9%)	415/471 (88.1%)	RR 1.09 (1.03 to 1.15)	81 per 100	7 more per 100 (from 2 more to 12 more)
Incidencia de TB activa al año de seguimiento											
905 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^c	none	⊕○○○ Very low	1/434 (0.2%)	0/471 (0.0%)	RR 0.31 (0.01 to 7.52)	0 per 100	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 2 more)
Confirmación bacteriológica de TB dentro de los 2 primeros años después de exposición											
905 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^c	none	⊕○○○ Very low	1/434 (0.2%)	0/471 (0.0%)	RR 0.31 (0.01 to 7.52)	0 per 100	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 2 more)
Eventos adversos											
1032 (1 RCT)	very serious ^d	not serious ^b	not serious	very serious ^c	none	⊕○○○ Very low	6/493 (1.2%)	14/539 (2.6%)	RR 2.13 (0.83 to 5.51)	1 per 100	1 more per 100 (from 0 fewer to 5 more)
Hepatotoxicidad											
1032 (1 RCT)	very serious ^d	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	⊕○○○ Very low	0/493 (0.0%)	0/539 (0.0%)	not estimable	0 per 100	
Descontinuación de tratamiento por eventos adversos											
905 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^c	none	⊕○○○ Very low	2/434 (0.5%)	8/471 (1.7%)	RR 3.69 (0.79 to 17.26)	0 per 100	1 more per 100 (from 0 fewer to 7 more)

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Downgraded by 1 for serious risk of bias: Open label. Three types of analysis were used for outcomes (intention to treat for safety and modified intention to treat for adherence, discontinuation and effectiveness [actually per protocol for the latter]). Also excluded patients after randomization because they were deemed ineligible or didn't receive medication.
- b. No serious inconsistency: a single trial.
- c. Downgraded by 2 for very serious imprecision: there were few events and the 95% CI includes both appreciable harm and no effect.
- d. Downgraded by 2 for very serious risk of bias: Open label. Three types of analysis were used for outcomes (intention to treat for safety and modified intention to treat for adherence, discontinuation and effectiveness [actually per protocol for the latter]). Also excluded patients after randomization because they were deemed ineligible or didn't receive medication. Children in 3HP group were seen every week by a study health care professional, whereas in the 9H group they were seen monthly. (this could have introduced ascertainment bias when determining events to be attributed to study drugs).
- e. Downgraded by 1 for serious imprecision: there were no events in either arm.

RCT: Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al; International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. JAMA Pediatr. 2015;169(3):247-55. Erratum in: JAMA Pediatr. 2015;169(9):878.

Fuente: elaboración propia

Tabla 32. Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE para cada desenlace de la comparación directa 4R contra 9H

4R compared to 9H for children and adolescents contacts of TB, with latent tuberculosis infection

Bibliography: Diallo 2018

Certainty assessment							Summary of findings				
Participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With 9H	With 4R		Risk with 9H	Risk difference with 4R
Adherencia al tratamiento											
829 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ Moderate	314/407 (77.1%)	365/422 (86.5%)	RR 1.12 (1.05 to 1.20)	77 per 100	9 more per 100 (from 4 more to 15 more)
Confirmación bacteriológica dentro de los 2 primeros años de exposición											
829 (1 RCT)	not serious ^c	not serious ^b	not serious	serious ^d	none	⊕⊕⊕○ Moderate	2/407 (0.5%)	0/422 (0.0%)	RR 0.19 (0.01 to 4.01)	0 per 100	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 1 more)
Eventos adversos											
829 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ Moderate	52/407 (12.8%)	20/422 (4.7%)	RR 0.37 (0.23 to 0.61)	13 per 100	8 fewer per 100 (from 10 fewer to 5 fewer)
Hepatotoxicidad											
829 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious ^e	none	⊕⊕⊕○ Moderate	0/407 (0.0%)	0/422 (0.0%)	not estimable	0 per 100	
Descontinuación del tratamiento por eventos adversos											
829 (1 RCT)	not serious ^c	not serious ^b	not serious	not serious ^e	none	⊕⊕⊕⊕ High	0/407 (0.0%)	0/422 (0.0%)	not estimable	0 per 100	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Downgraded by 1 for serious risk of bias: open label study. The 9H group had longer treatment period and more numerous follow-up visits. To reduce the risk of bias in ascertaining and reporting outcomes, all adverse events and active cases of tuberculosis were adjudicated by independent panels in a blinded manner.

b. No serious inconsistency: a single trial.

c. The open label design of the study may introduce bias particularly for the ascertainment of completion or adverse events, but not for other outcomes.

d. Downgraded by 1 for serious imprecision: the 95% CI includes benefit, harm and no effect.

e. No events in either arm.

RCT: Diallo T, Adjomey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. N Engl J Med. 2018;379(5):454-463.

Fuente: elaboración propia

Tabla 33. Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE para cada desenlace de la comparación directa 12H contra NT/PB

12H compared to NT/PB for children and adolescents contacts of TB, with latent tuberculosis infection

Bibliography: Egsmose 1965, Comstock 1967, Bush 1965, Ferebee 1962.

Certainty assessment							Summary of findings				
Participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With NT/PB	With 12H		Risk with NT/PB	Risk difference with 12H
Incidencia de TB activa a los 2 años de seguimiento											
406 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕⊕○○ Low	12/198 (6.1%)	7/208 (3.4%)	RR 0.56 (0.22 to 1.38)	6 per 100	3 fewer per 100 (from 5 fewer to 2 more)
Adherencia al tratamiento											
929 (1 RCT)	serious ^d	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕⊕○○ Low	430/450 (95.6%)	466/479 (97.3%)	RR 1.02 (0.99 to 1.04)	96 per 100	2 more per 100 (from 1 fewer to 4 more)
Incidencia de TB activa al año de seguimiento											
20706 (4 RCTs)	serious ^{a,d,e,f}	not serious ^g	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ Moderate	81/10399 (0.8%)	39/10307 (0.4%)	RR 0.49 (0.33 to 0.71)	1 per 100	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 0 fewer)
Confirmación bacteriológica dentro de los primeros 2 años de exposición											
19777 (3 RCTs)	serious ^{a,e,f}	not serious ^h	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ Moderate	72/9949 (0.7%)	29/9828 (0.3%)	RR 0.41 (0.27 to 0.63)	1 per 100	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 0 fewer)
Eventos adversos											
19777 (3 RCTs)	serious ^{a,e,i}	not serious ^j	not serious	serious ^k	none	⊕⊕○○ Low	0/9949 (0.0%)	6/9828 (0.1%)	RR 6.15 (0.72 to 52.60)	0 per 100	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)
Mortalidad a los 5 años de seguimiento											
3073 (1 RCT)	serious ^e	not serious ^b	not serious	very serious ^k	none	⊕○○○ Very low	0/1529 (0.0%)	2/1544 (0.1%)	RR 4.95 (0.24 to 103.05)	0 per 100	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Downgraded by 1 for serious risk of bias: no information on concealment. For effectiveness outcome, an incident tuberculosis case could have: tuberculin conversion, pulmonary lesion development and excretion of acid-fast bacilli (for initially tuberculin negative contacts), tuberculin conversion and excretion of acid-fast bacilli (for initially tuberculin negative contacts), tuberculin conversion and pulmonary lesion development (for initially tuberculin negative contacts), only pulmonary lesion (for initially tuberculin positive contacts) or excretion of acid-fast bacilli only (for initially tuberculin positive contacts).
- b. No serious inconsistency: a single trial.
- c. Downgraded by 1 for serious imprecision: The 95% CI includes benefit, harm and no effect.
- d. Downgraded by 1 for serious risk of bias: Patients stopped taking medication due to lack of interest, moving, side effects, which may count as non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes. No information on whether outcome assessors were aware of the intervention received by participants.
- e. Downgraded by 1 for serious risk of bias: There were participants who did not take pills and those who participated in both arms because they moved.
- f. No serious risk of bias: those who stopped taking pills were included in analysis, and their reasons stated.
- g. No serious inconsistency: Among the 4 trials, there was no heterogeneity. There was a tendency to favor 12H, even though only one effect measure was statistically significant.
- h. No serious inconsistency: Among the 3 trials, there was no heterogeneity. There was a tendency to favor 12H, even though only one effect measure was statistically significant.
- i. No serious risk of bias: Patients stopped taking pills, however at the end of the fourth year of follow-up only one person was not located.
- j. No serious inconsistency: there was a tendency to favor NT/PB, even though there were 2 effect measures not statistically significant and one was not estimable.
- k. Downgraded by 1 for serious imprecision: The wide 95% CI includes benefit, harm and no effect.

RCTs: Egsmose T, Ang'awa JO, Poti SJ. The use of isoniazid among household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis. Bull World Health Organ. 1965;33(3):419-33.
 Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. Am Rev Respir Dis. 1967;95(6):935-43.
 Bush OB Jr, Sugimoto M, Fujii Y, Brown FA Jr. Isoniazid prophylaxis in contacts of persons with known tuberculosis. Second report. AmRevRespirDis. 1965;92(0003-0805 (Print)):732-40.
 Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. AmRevRespirDis. 1962;85(0003-0805 (Print)):490-510.

Fuente: elaboración propia

Tabla 34. Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE para cada desenlace de la comparación directa 3HR contra 9H

3HR compared to 9H for children and adolescents contacts of TB, with latent tuberculosis infection

Bibliography: Martinez Alfaro 1998

Certainty assessment							Summary of findings				
Participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With 9H	With 3HR		Risk with 9H	Risk difference with 3HR
Adherencia al tratamiento											
28 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕⊕○○ Low	13/13 (100.0%)	14/15 (93.3%)	RR 0.94 (0.78 to 1.13)	100 per 100	6 fewer per 100 (from 22 fewer to 13 more)
Incidencia de TB al año de seguimiento											
28 (1 RCT)	not serious ^d	not serious ^b	not serious	very serious ^e	none	⊕⊕○○ Low	0/13 (0.0%)	1/15 (6.7%)	RR 2.62 (0.12 to 59.40)	0 per 100	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)
Eventos adversos											
28 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^f	none	⊕⊕○○ Low	3/13 (23.1%)	2/15 (13.3%)	RR 0.58 (0.11 to 2.94)	23 per 100	10 fewer per 100 (from 21 fewer to 45 more)
Hepatotoxicidad											
28 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^g	none	⊕⊕○○ Low	0/13 (0.0%)	0/15 (0.0%)	not estimable	0 per 100	
Descontinuación de tratamiento por eventos adversos											
28 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^e	none	⊕○○○ Very low	0/13 (0.0%)	1/15 (6.7%)	RR 2.62 (0.12 to 59.40)	0 per 100	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Downgraded by 1 for serious risk of bias: open label. The 9H regimen had follow-up at 5, 7, and 9 months (the 3HR regimen did not). Both had follow-ups at 15 days, 45 days, 90 days and annually.
- b. No serious inconsistency: a single trial.
- c. Downgraded by 1 for serious imprecision: The 95% CI includes benefit, harm and no effect.
- d. Open label study.
- e. Downgraded by 2 for very serious imprecision: there were very few events in this trial. The wide 95% CI includes benefit, harm and no effect.
- f. Downgraded by 1 for serious imprecision: there were very few events in this trial. The 95% CI includes benefit, harm and no effect.
- g. No events in either arm.

1. Martinez Alfaro E., Solera J., Serna E., Cuenca D., Castillejos M.L., Espinosa A., et al. Compliance, tolerance and effectiveness of a short chemoprophylaxis regimen for the treatment of tuberculosis. Med Clin (Barc). 1998;401-4.

Fuente: elaboración propia

Tabla 35. Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE para cada desenlace de la comparación directa 6H contra NT/PB

6H compared to NT/PB for children and adolescents contacts of TB, with latent tuberculosis infection

Bibliography: Biraro 2015

Certainty assessment							Summary of findings				
Participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With NT/PB	With 6H		Risk with NT/PB	Risk difference with 6H
Eventos adversos											
13 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious ^c	none	⊕⊕⊕○ Moderate	0/6 (0.0%)	0/7 (0.0%)	not estimable	0 per 100	
Hepatotoxicidad											
13 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious ^c	none	⊕⊕⊕○ Moderate	0/6 (0.0%)	0/7 (0.0%)	not estimable	0 per 100	
Descontinuación del tratamiento por eventos adversos											
13 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious ^c	none	⊕⊕⊕○ Moderate	0/6 (0.0%)	0/7 (0.0%)	not estimable	0 per 100	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Downgraded by 1 for serious risk of bias: open label study. Patients from the general population were excluded from analysis due to loss to follow up, relocation and withdrawal from study.
- b. No serious inconsistency: a single trial.
- c. No events in either arm.

1. Biraro IA, Egesa M, Kimuda S, Smith SG, Toulza F, Levin J, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on immune responses to mycobacterium tuberculosis: an open label randomised, controlled, exploratory study. BMC Infect Dis. 2015;15:438

Fuente: elaboración propia

Tabla 36. Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE para cada desenlace de la comparación directa 4R contra 6H

4R compared to 6H for children and adolescents contacts of TB, with latent tuberculosis infection

Bibliography: Magdorf 1994

Certainty assessment							Summary of findings				
Participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With 6H	With 4R		Risk with 6H	Risk difference with 4R
Incidencia de TB activa a los 2 años de seguimiento											
100 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious ^c	none	⊕⊕⊕○ Moderate	0/50 (0.0%)	0/50 (0.0%)	not estimable	0 per 1,000	
Adherencia al tratamiento											
100 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^d	none	⊕⊕○○ Low	43/50 (86.0%)	47/50 (94.0%)	RR 1.09 (0.96 to 1.25)	860 per 1,000	77 more per 1,000 (from 34 fewer to 215 more)
Incidencia de TB activa al año de seguimiento											
100 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious ^c	none	⊕⊕⊕○ Moderate	0/50 (0.0%)	0/50 (0.0%)	not estimable	0 per 1,000	
Eventos adversos											
100 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	⊕⊕○○ Low	2/50 (4.0%)	0/50 (0.0%)	RR 0.20 (0.01 to 4.06)	40 per 1,000	32 fewer per 1,000 (from 40 fewer to 122 more)
Hepatotoxicidad											
100 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	⊕⊕○○ Low	1/50 (2.0%)	1/50 (2.0%)	RR 1.00 (0.06 to 15.55)	20 per 1,000	0 fewer per 1,000 (from 19 fewer to 291 more)
Descontinuación del tratamiento por eventos adversos											
100 (1 RCT)	serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious ^c	none	⊕⊕⊕○ Moderate	0/50 (0.0%)	0/50 (0.0%)	not estimable	0 per 1,000	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Downgraded by 1 for serious risk of bias: no information on concealment, blinding, 13 randomized patients did not start therapy (although included in analysis, no reasons are mentioned).
- b. No serious inconsistency: a single trial.
- c. No events in either arm.
- d. Downgraded by 1 for serious imprecision: the 95% CI includes benefit, harm and no effect.
- e. Downgraded by 1 for serious imprecision: the wide 95% CI includes benefit, harm and no effect.

1. Magdorf K, Arizzi-Rusche AF, Geiter LJ, O'Brien RJ, Wahn U. Compliance und Toleranz neuer antituberkulotischer Kurzzeit-Chemopräventionsregime im Kindesalter--eine Pilotstudie [Compliance and tolerance of new antitubercular short-term chemopreventive regimens in childhood--a pilot project]. Pneumologie. 1994;48(10):761-4.

Fuente: elaboración propia

Tabla 37. Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE para cada desenlace de la comparación directa 4HR contra 3HR

4HR compared to 3HR for children and adolescents contacts of TB, with latent tuberculosis infection

Bibliography: Spyridis 2007

Certainty assessment							Summary of findings				
Participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With 3HR	With 4HR		Risk with 3HR	Risk difference with 4HR
Incidencia de TB activa a los 2 años de seguimiento											
430 (1 RCT)	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕○○○ Very low	23/209 (11.0%)	30/221 (13.6%)	RR 1.23 (0.74 to 2.05)	11 per 100	3 more per 100 (from 3 fewer to 12 more)
Adherencia al tratamiento											
456 (1 RCT)	serious ^d	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕⊕○○ Low	209/220 (95.0%)	221/236 (93.6%)	RR 0.99 (0.94 to 1.03)	95 per 100	1 fewer per 100 (from 6 fewer to 3 more)
Incidencia de TB activa al año de seguimiento											
430 (1 RCT)	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕○○○ Very low	23/209 (11.0%)	30/221 (13.6%)	RR 1.23 (0.74 to 2.05)	11 per 100	3 more per 100 (from 3 fewer to 12 more)
Incidencia de TB activa a los 5 años de seguimiento											
430 (1 RCT)	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕○○○ Very low	23/209 (11.0%)	30/221 (13.6%)	RR 1.23 (0.74 to 2.05)	11 per 100	3 more per 100 (from 3 fewer to 12 more)
Eventos adversos											
430 (1 RCT)	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	⊕○○○ Very low	2/209 (1.0%)	2/221 (0.9%)	RR 0.95 (0.13 to 6.65)	1 per 100	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 5 more)
Descontinuación del tratamiento por eventos adversos											
430 (1 RCT)	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	⊕○○○ Very low	0/209 (0.0%)	0/221 (0.0%)	not estimable	0 per 100	
Mortalidad a los 5 años de seguimiento											
430 (1 RCT)	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^e	none	⊕○○○ Very low	0/209 (0.0%)	0/221 (0.0%)	not estimable	0 per 100	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Downgraded by 2 for very serious risk of bias: odd/even randomization, open label, children with poor compliance were excluded from all analysis except adherence.
b. No serious inconsistency: a single trial.
c. Downgraded by 1 for serious imprecision: the 95% CI includes benefit, harm and no effect.
d. Downgraded by 1 for serious risk of bias: odd/even randomization, open label study.
e. Downgraded by 1 for serious imprecision: no events in either arm.

1. 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(6):715-22.

Fuente: elaboración propia

Tabla 38. GRADE, tabla de liga y SUCRA para el NMA del desenlace de eventos adversos

	Comparaciones de tratamiento	Estimador del efecto directo	# estudios	GRADE directo*	Estimador del efecto indirecto**	GRADE indirecto	Estimador del efecto NMA	GRADE NMA sin inconsistencia	Inconsistencia Valor p	GRADE final NMA
1	12H contra 3HP	-	0	N/A	3,86 (0,015-993,94) ^{7,12}	IBajo	3,86 (0,015-993,94)	Bajo	-	Bajo
2	12H contra 3HR	-	0	N/A	16,50 (0,05-4725,46) ^{7,14,17}	Muy Bajo	16,50 (0,05-4725,46)	Muy Bajo	-	Muy Bajo
3	12H contra 4HR	-	0	N/A	17,65 (0,069-4483,38) ^{7,14,21,21}	Bajo	17,65 (0,069-4483,38)	Bajo	-	Bajo
4	12H contra 4R	-	0	N/A	24,63 (0,107-5670,35) ^{7,23,24}	Bajo	24,63 (0,107-5670,35)	Bajo	-	Bajo
5	12H contra 6H	-	0	N/A	4,73 (0,05-423,86) ^{7,23,27}	Bajo	4,73 (0,05-423,86)	Bajo	-	Bajo
6	12H contra 9H	-	0	N/A	8,36 (0,035-1977,16) ^{7,12,17,21,24}	Bajo	8,36 (0,035-1977,16)	Bajo	-	Bajo
7	12H contra NT/PB	4,00 (0,61-26,35)	3	Bajo ^{a,e}	-	N/A	4,00 (0,61-26,35)	Bajo	-	Bajo
8	3HP contra 3HR	-	0	N/A	4,26 (0,74-24,59) ^{12,14,18}	Bajo	4,26 (0,74-24,59)	Bajo	-	Bajo
9	3HP contra 4HR	-	0	N/A	4,56 (1,22-16,96) ^{12,14,21}	Muy bajo	4,56 (1,22-16,96)	Muy bajo	-	Muy bajo ^f
10	3HP contra 4R	-	0	N/A	6,37 (2,11-19,19) ^{12,23,24}	Muy bajo	6,37 (2,11-19,19)	Muy bajo	-	Muy bajo ^f
11	3HP contra 6H	-	0	N/A	1,22 (0,04-31,70) ^{12,23,27}	Bajo	1,22 (0,04-31,70)	Bajo	-	Bajo
12	3HP contra 9H	2,16 (0,83-5,68)	1	Muy bajo ^{a,e}	-	N/A	2,16 (0,83-5,68)	Muy bajo	-	Muy bajo
13	3HP contra NT/PB	-	0	N/A	1,03 (0,005-191,50) ^{7,27}	Muy bajo	1,03 (0,005-191,50)	Muy bajo	-	Muy bajo
14	3HR contra 4HR	1,06 (0,15-7,58)	1	Muy bajo ^{a,e}	1,084 (0,12-9,62) ^{14,17,21}	Muy bajo	1,07 (0,25-4,62)	Muy bajo	0,9867	Muy bajo
15	3HR contra 4R	-	0	N/A	1,49 (0,31-7,08) ^{14,17,23,24}	Muy bajo	1,49 (0,31-7,08)	Muy bajo	-	Muy bajo
16	3HR contra 6H	-	0	N/A	0,28 (0,009-8,89) ^{14,17,23,27}	Muy bajo	0,28 (0,009-8,89)	Muy bajo	-	Muy bajo
17	3HR contra 9H	0,51 (0,07-3,68)	1	Bajo ^{a,e}	0,50 (0,05-4,43) ^{12,14,17,21,24}	Bajo	0,51 (0,12-2,19)	Bajo	0,9867	Bajo
18	3HR contra NT/PB	-	0	N/A	0,24 (0,001-50,30) ^{7,14,17,27}	Bajo	0,24 (0,001-50,30)	Bajo	-	Bajo
19	4HR contra 4R	-	0	N/A	1,39 (0,49-3,94) ^{14,17,23,24}	Muy bajo	1,39 (0,49-3,94)	Muy bajo	-	Muy bajo
20	4HR contra 6H	-	0	N/A	0,26 (0,01-6,79) ^{14,20,21,23,27}	Muy bajo	0,26 (0,01-6,79)	Muy bajo	-	Muy bajo
21	4HR contra 9H	0,47 (0,18-1,21)	1	Muy bajo ^{a,e}	0,48 (0,02-7,85) ^{12,14,17,21,24}	Muy bajo	0,47 (0,19-1,15)	Muy bajo	0,9867	Muy bajo

Continúa tabla

Continuación tabla

	Comparaciones de tratamiento	Estimador del efecto directo	# estudios	GRADE directo*	Estimador del efecto indirecto**	GRADE indirecto	Estimador del efecto NMA	GRADE NMA sin inconsistencia	Inconsistencia Valor p	GRADE final NMA
22	4HR contra NT/PB	-	0	N/A	0,22 (0,001-41,38) ^{7,14,21,27}	Bajo	0,22 (0,001-41,38)	Bajo	-	Bajo
23	4R contra 6H	0,19 (0,01-4,0)	1	Bajo ^{a,e}	-	N/A	0,19 (0,01-4,10)	Bajo	-	Bajo
24	4R contra 9H	0,34 (0,20-0,58)	1	Moderado ^a	-	N/A	0,34 (0,20-0,58)	Moderado	-	Moderado
25	4R contra NT/PB	-	0	N/A	0,16 (0,00-26,71) ^{7,23,24,27}	Bajo	0,16 (0,00-26,71)	Bajo	-	Bajo
26	6H contra 9H	-	0	N/A	1,76 (0,07-39,57) ^{12,17,21,23,24,27}	Muy bajo	1,76 (0,07-39,57)	Muy bajo	-	Muy bajo
27	6H contra NT/PB	0,85 (0,01-50,10)	1	Moderado ^a	-	N/A	0,85 (0,01-50,10)	Moderado	-	Moderado
28	NT/PB contra 9H	-	0	N/A	2,089 (0,012-53,18) ^{7,12,17,21,24,27}	Bajo	2,089 (0,012-353,18)	Bajo	-	Bajo

*Razones para disminuir la certeza de la evidencia en superíndice: a. riesgo de sesgo, b. inconcistencia, c. evidencia indirecta, d. sesgo de publicación, e. imprecisión, f. intransividad, g. incoherencia.

**Superíndices describen las comparaciones directas que informan el resultado indirecto.

3HP: isoniazida + rifapentina por 3 meses; 3HR: isoniazida + rifampicina por 3 meses; 4HR: isoniazida + rifampicina por 4 meses; 4R: rifampicina por 4 meses; 6H: isoniazida por 6 meses; 9H: isoniazida por 9 meses; 12H: isoniazida por 12 meses; NT/PB: no tratamiento/ placebo; NA: no aplica.

12H	4,00 (0,61-26,35)
3,87 (0,02- 993,94)	3HP	2,16 (0,83-5,68)	.
16,50 (0,06-4725,47)	4,27 (0,74-24,60)	3HR	1,06 (0,15-7,58)	.	.	0,51 (0,07-3,68)	.
17,66 (0,07-4483,38)	4,57 (1,23-16,97)	1,07 (0,25-4,62)	4HR	.	.	0,47 (0,18-1,21)	.
24,64 (0,11-5670,36)	6,37 (2,12-19,20)	1,49 (0,31-7,08)	1,40 (0,49-3,94)	4R	0,19 (0,01-4,10)	0,34 (0,20-0,58)	.
4,73 (0,05- 423,86)	1,22 (0,05-31,71)	0,29 (0,01-8,90)	0,27 (0,01-6,80)	0,19 (0,01-4,10)	6H	.	0,85 (0,01-50,10)
8,37 (0,04-1977,17)	2,16 (0,83-5,68)	0,51 (0,12-2,19)	0,47 (0,19-1,15)	0,34 (0,20-0,58)	1,77 (0,08-39,58)	9H	.
4,00 (0,61-26,35)	1,04 (0,01-191,50)	0,24 (0,00-50,31)	0,23 (0,00-41,38)	0,16 (0,00-26,71)	0,85 (0,01-50,10)	0,48 (0,00-80,87)	NT/PB

Color:

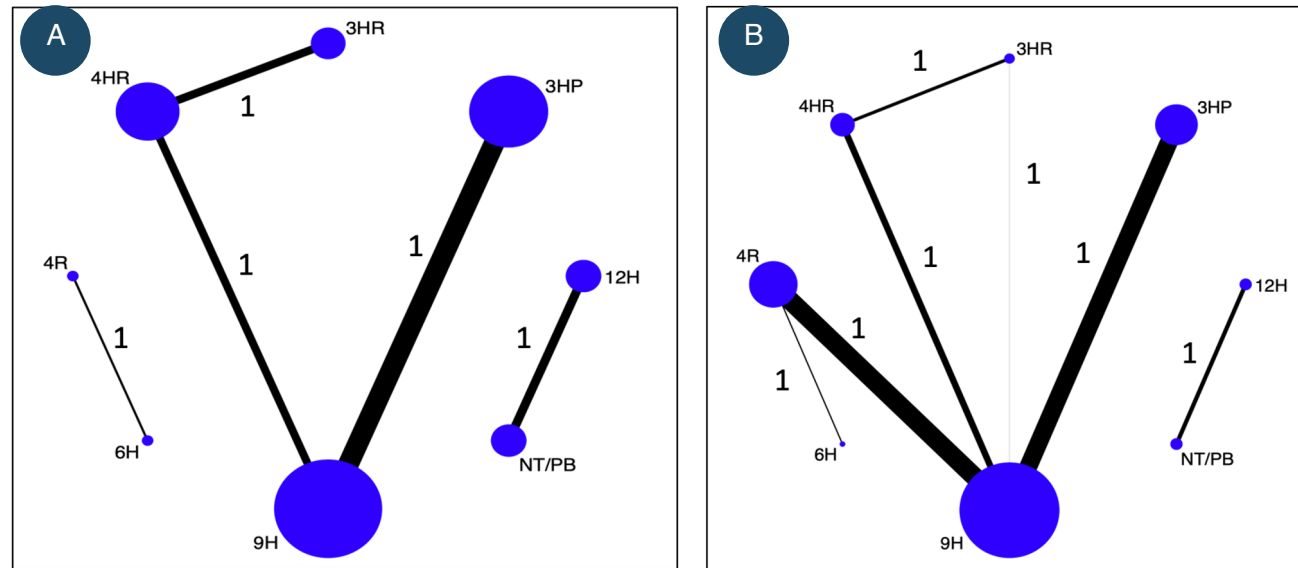
Certeza evidencia alta	Certeza evidencia moderada	Certeza evidencia baja	Certeza de evidencia muy baja
------------------------	----------------------------	------------------------	-------------------------------

La estimación de la efectividad se ubica en la intersección de la intervención que define la columna y la intervención que define la fila. Los resultados se presentan en odds ratios (OR) y el intervalo de credibilidad (IC) del 95 % asociado entre la intervención y el comparador común (9H) del NMA. Para eventos adversos, un OR inferior a 1,0 favorece el tratamiento que define la columna. Los resultados significativos están en negrita y subrayados. El llenado de celdas representa la evaluación de la certeza de la evidencia GRADE: Verde: Certeza alta; Verde claro: certeza moderada; Amarillo: Bajo; Rojo: Muy bajo. Abreviaturas: OR: Odds Ratio; NMA: Metaanálisis de red.

Fuente: elaboración propia

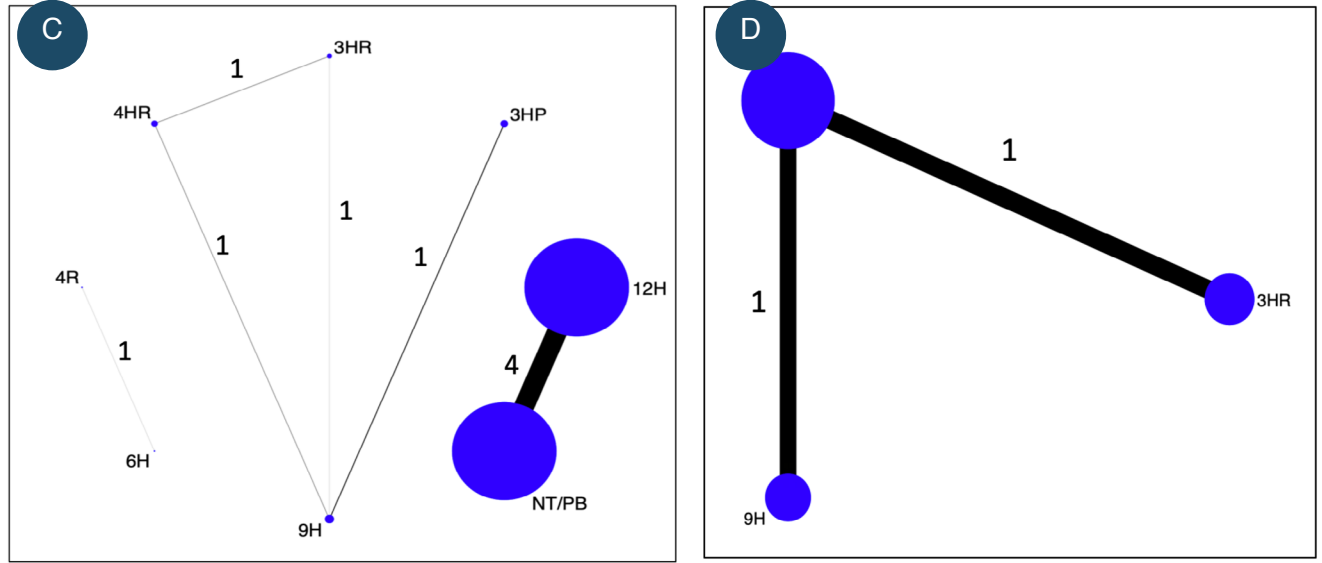
Tabla 39. Geometrías de red

Primarios:

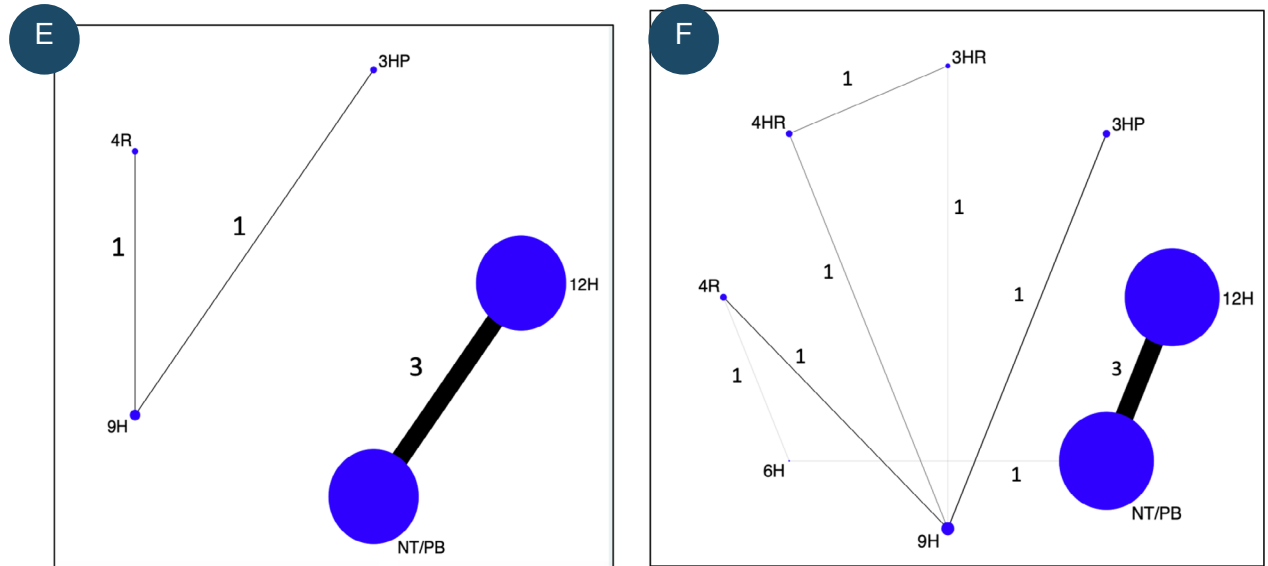


A. Incidencia de TB activa a los 2 años de seguimiento B. Cumplimiento/adherencia al tratamiento.

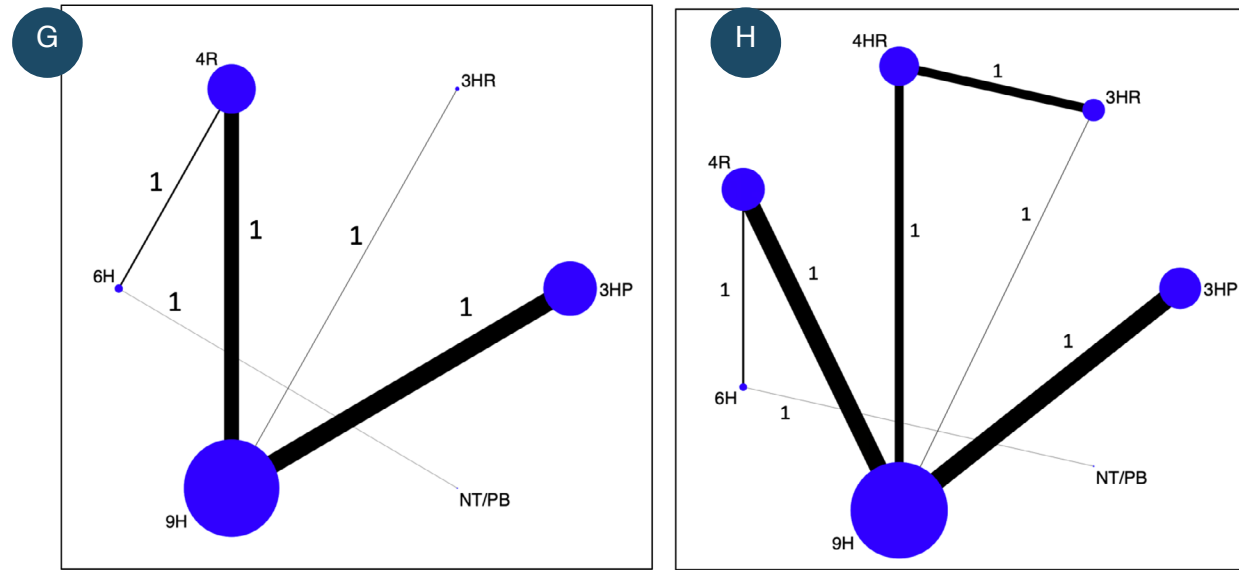
Secundarios:



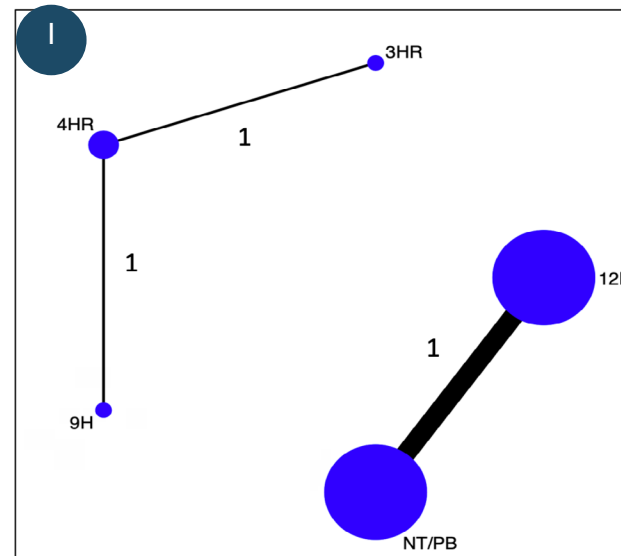
C. Incidencia de TB activa al año de seguimiento D. Incidencia de TB activa a los 5 años seguimiento



E. Confirmación bacteriológica de TB dentro de los primeros dos años después de exposición F. Eventos Adversos (diferentes a hepatotoxicidad)



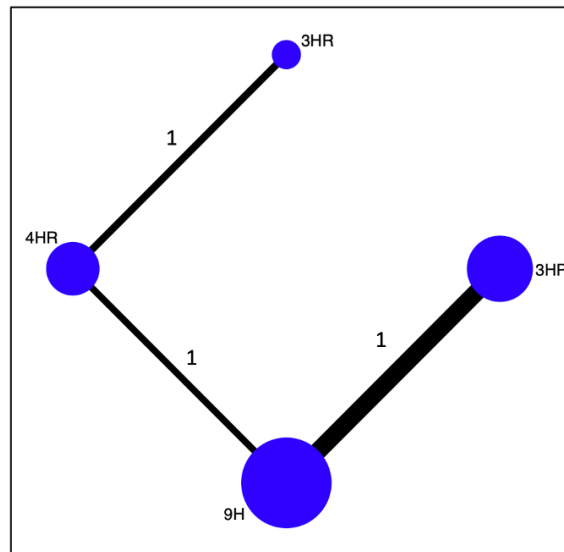
G. Hepatotoxicidad H. Descontinuación del tratamiento por eventos adversos



I. Mortalidad a los 5 años de seguimiento

Fuente: elaboración propia

Tabla 40. Análisis de Sensibilidad: Geometría de red, GRADE y tabla de liga del NMA para incidencia de TB activa a los 2 años de seguimiento por año de inicio de reclutamiento



	Comparaciones de tratamiento	Estimador del efecto directo	# estudios	GRADE directo*	Estimador del efecto indirecto**	GRADE indirecto	Estimador del efecto NMA	GRADE NMA sin inconsistencia	Inconsistencia Valor p	GRADE final NMA
1	3HP contra 3HR	-	0	N/A	0,917 (0.03-24.79) ^{3,4}	Bajo	0,917 (0,03-24,79)	Bajo	-	Bajo
2	3HP contra 4HR	-	0	N/A	0,72 (0,028-18,54) ^{3,4,6}	Bajo	0,72 (0,028-18,54)	Bajo	-	Bajo
3	3HP vs 9H	0,31 (0,01- 7,54)	1	Muy bajo ^{a,e}	-	N/A	0,31 (0,01-7,54)	Muy bajo	-	Muy bajo
4	3HR contra 4HR	0,79 (0,44-1,41)	1	Muy bajo ^{a,e}	-	N/A	0,79 (0,44-1,41)	Muy bajo	-	Muy bajo
5	3HR contra 9H	-	0	N/A	0.33 (0.15-0,73) ^{3,4,6}	Bajo	0,33 (0,15-0,73)	Bajo	-	Bajo
6	4HR contra 9H	0,42 (0,25- 0,72)	1	Bajo ^a	-	N/A	0,42 (0,25-0,72)	Bajo	-	Bajo

*Razones para disminuir la certeza de la evidencia en superíndice: a. riesgo de sesgo, b. inconsistencia, c. evidencia indirecta, d. sesgo de publicación, e. imprecisión, f. intransividad, g. incoherencia.

**Superíndices describen las comparaciones directas que informan el resultado indirecto.

3HP: isoniazida + rifapentina por 3 meses; 3HR: isoniazida + rifampicina por 3 meses; 4HR: isoniazida + rifampicina por 4 meses; 4R: rifampicina por 4 meses; 6H: isoniazida por 6 meses; 9H: isoniazida por 9 meses; 12H: isoniazida por 12 meses; NT/PB: no tratamiento/ placebo; N/A: no aplica

Fuente: elaboración propia

3HP	.	.	0,31 (0,01-7,54)
0,92 (0,03-24,79)	3HR	0,79 (0,44-1,41)	.
0,72 (0,03-18,54)	0,79 (0,44-1,41)	4HR	0,42 (0,25-0,72)
0,31 (0,01-7,54)	0,33 (0,15-0,73)	0,42 (0,25-0,72)	9H

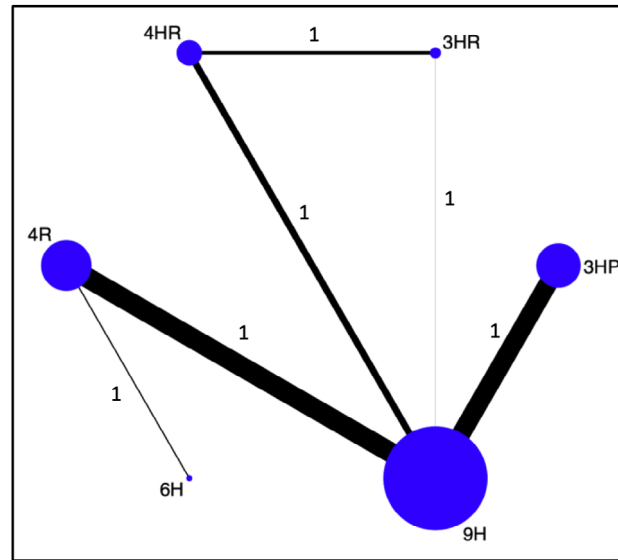
Color:

Certeza evidencia alta	Certeza evidencia moderada	Certeza evidencia baja	Certeza de evidencia muy baja
-------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------	--------------------------------------

La estimación de la efectividad se ubica en la intersección de la intervención que define la columna y la intervención que define la fila. Los resultados se presentan en odds ratios (OR) y el intervalo de credibilidad (IC) del 95 % asociado entre la intervención y el comparador común (9H) del NMA. Para eventos adversos, un OR inferior a 1,0 favorece el tratamiento que define la columna. Los resultados significativos están en negrita y subrayados. El llenado de celdas representa la evaluación de la certeza de la evidencia GRADE: Verde: Certeza alta; Verde claro: certeza moderada; Amarillo: Bajo; Rojo: Muy bajo. Abreviaturas: OR: Odds Ratio; NMA: Metaanálisis de red.

Fuente: elaboración propia

Tabla 41. Análisis de Sensibilidad: Geometría de red, GRADE y tabla de liga del NMA para adherencia al tratamiento por año de inicio de reclutamiento



	Comparaciones de tratamiento	Estimador del efecto directo	# estudios	GRADE directo*	Estimador del efecto indirecto**	GRADE indirecto	Estimador del efecto NMA	GRADE NMA sin inconsistencia	Inconsistencia Valor p	GRADE final NMA
1	3HP contra 3HR	-	0	N/A	1,02 (0,16-6,47) ^{5,6,8}	Bajo	1,02 (0,16-6,47)	Bajo	-	Bajo
2	3HP contra 4HR	-	0	N/A	1,06 (0,23-4,82) ^{5,6,12}	Bajo	1,06 (0,23-4,82)	Bajo	-	Bajo
3	3HP contra 4R	-	0	N/A	0,92 (0,21-4,01) ^{5,13,14}	Bajo	0,92 (0,21-4,01)	Bajo	-	Bajo
4	3HP contra 6H	-	0	N/A	2,35 (0,24-22,55) ^{5,13}	Muy bajo	2,35 (0,24-22,55)	Muy bajo	-	Muy bajo
5	3HP contra 9H	1,75 (0,62-4,95)	1	Bajo ^a	-	N/A	1,75 (0,62-4,95)	Bajo	-	Bajo
6	3HR contra 4HR	1,29 (0,37-4,54)	1	Bajo ^{a,e}	0,183 (0,004-6,78) ^{6,9,12}	Bajo	1,04 (0,32-3,43)	Bajo	0,3173	Bajo
7	3HR contra 4R	-	0	N/A	0,903 (0,14-5,71) ^{6,9,13,14}	Bajo	0,903 (0,14-5,71)	Bajo	-	Bajo
8	3HR contra 6H	-	0	N/A	2,30 (0,18-28,61) ^{6,9,13}	Muy bajo	2,30 (0,18-28,61)	Muy bajo	-	Muy bajo
9	3HR contra 9H	0,36 (0,01-11,01)	1	Bajo ^{a,e}	2,52 (0,45-13,84) ^{6,9,12,14}	Bajo	1,71 (0,37-7,87)	Bajo	0,3173	Bajo

Continúa tabla

Continuación tabla

	Comparaciones de tratamiento	Estimador del efecto directo	# estudios	GRADE directo*	Estimador del efecto indirecto**	GRADE indirecto	Estimador del efecto NMA	GRADE NMA sin inconsistencia	Inconsistencia Valor p	GRADE final NMA
10	4HR contra 4R	-	0	N/A	0,86 (0,19-3,90) ^{6,12,13,14}	Bajo	0,86 (0,19-3,90)	Bajo	-	Bajo
11	4HR contra 6H	-	0	N/A	2,20 (0,22-21,67) ^{6,12,13}	Muy bajo	2,20 (0,22-21,67)	Muy bajo	-	Muy bajo
12	4HR contra 9H	1,96 (0,62-6,16)	1	Bajo ^a	0,27 (0,007-10,68) ^{5,6,9,12,14}	Bajo	1,64 (0,55-4,90)	Bajo	0,3173	Bajo
13	4R contra 6H	2,55 (0,46-14,19)	1	Bajo ^{a,e}	-	N/A	2,55 (0,46-14,19)	Bajo	-	Bajo
14	4R contra 9H	1,90 (0,67-5,35)	1	Bajo ^a	-	N/A	1,90 (0,67-5,35)	Bajo	-	Bajo
15	6H contra 9H	-	0	N/A	0,74 (0,10-5,2) ^{5,9,12,13,14}	Bajo	0,74 (0,10-5,52)	Bajo	-	Bajo

*Razones para disminuir la certeza de la evidencia en superíndice: a. riesgo de sesgo, b. inconsistencia, c. evidencia indirecta, d. sesgo de publicación, e. imprecisión, f. intransividad, g. incoherencia.

**Superíndices describen las comparaciones directas que informan el resultado indirecto.

3HP: isoniazida + rifapentina por 3 meses; 3HR: isoniazida + rifampicina por 3 meses; 4HR: isoniazida + rifampicina por 4 meses; 4R: rifampicina por 4 meses; 6H: isoniazida por 6 meses; 9H: isoniazida por 9 meses; 12H: isoniazida por 12 meses; NT/PB: no tratamiento/placebo; NA: no aplica.

3HP	1,75 (0,62-4,95)
1,02 (0,16-6,48)	3HR	1,29 (0,37-4,54)	.	.	0,36 (0,01-11,01)
1,07 (0,24-4,83)	1,04 (0,32-3,43)	4HR	.	.	1,96 (0,62-6,16)
0,92 (0,21-4,01)	0,90 (0,14-5,71)	0,87 (0,19-3,91)	4R	2,55 (0,46-14,19)	1,90 (0,67-5,35)
2,36 (0,25-22,55)	2,30 (0,19-28,61)	2,21 (0,22-21,67)	2,55 (0,46-14,19)	6H	.
1,75 (0,62-4,95)	1,71 (0,37-7,87)	1,64 (0,55-4,90)	1,90 (0,67-5,35)	0,74 (0,10-5,52)	9H

Color:

Certeza evidencia alta	Certeza evidencia moderada	Certeza evidencia baja	Certeza de evidencia muy baja
-------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------	--------------------------------------

La estimación de la efectividad se ubica en la intersección de la intervención que define la columna y la intervención que define la fila. Los resultados se presentan en odds ratios (OR) y el intervalo de credibilidad (IC) del 95 % asociado entre la intervención y el comparador común (9H) del NMA. Para eventos adversos, un OR inferior a 1,0 favorece el tratamiento que define la columna. Los resultados significativos están en negrita y subrayados. El llenado de celdas representa la evaluación de la certeza de la evidencia GRADE: Verde: Certeza alta; Verde claro: certeza moderada; Amarillo: Bajo; Rojo: Muy bajo. Abreviaturas: OR: Odds Ratio; NMA: Metaanálisis de red.

Fuente: elaboración propia

EtD de la pregunta 3

En la tabla 42, se observa el EtD de la pregunta 3.

Tabla 42. EtD de la pregunta 3

Problema: ¿es el problema una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> No Probablemente no Probablemente sí Sí (X) Varía No se sabe 		
Efectos deseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> Trivial Pequeño Moderado (X) Grande Varía No se sabe 	Ver tablas 34-36	Los efectos de los esquemas cortos
Efectos indeseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> Trivial Pequeño (X) Moderado Grande Varía No se sabe 	Ver tablas 34-36	Eventos adversos serios y poco serios. Un paciente de 407, fue resistente 9 meses después de discontinuado el tratamiento y tomó menos del 10 % de las dosis.
Certeza de la evidencia: ¿cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> Muy bajo Bajo (X) Moderado Alto No hay estudios incluidos 		

Valores: ¿existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Incertidumbre o variabilidad importante • Posible incertidumbre o variabilidad importante • Probablemente no • Incertidumbre o variabilidad importante • No Incertidumbre o variabilidad importante (X) 	Los valores parecen ser a favor de tratamientos cortos.	
Balance de efectos: ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención (X) • Favorece la intervención • Varía • No se sabe 		
Recursos requeridos: ¿qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Costos grandes • Costos moderados (X) • Costos y ahorros insignificantes • Ahorros moderados • Ahorros grandes • Varía • No se sabe 	<p>Precios (cop) aproximados</p> <p>Isoniazida tabletas (6 meses): 838 080 Isoniazida tabletas (9 meses): 1 258 000 Rifampicina jarabe (4 meses): 1 360 000 Rifampicina tabletas (4 meses): 160 000</p> <p>8,5 veces más caro el jarabe</p> <p>Isoniazida/rifampicina jarabe (3 meses): 678 666 Isoniazida/rifampicina tabletas (4 meses): 718 666 Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (3 meses): 150 268 Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (4 meses): 168 292.</p>	<p>Se requiere asignar más recursos económicos para crear programas o fortalecer los ya establecidos y así garantizar la búsqueda activa de contactos, el seguimiento de los pacientes y la monitorización de los eventos adversos (Kandula y col., 2004). Sin estos recursos, la meta de las Naciones Unidas (tratar a 30 millones de habitantes para el 2022) no se puede cumplir (Oxlade y col., 2021).</p> <p>Se requiere priorizar recursos para crear dentro de los programas nuevas estrategias que garanticen la adherencia y el seguimiento de los pacientes (Barss y col., 2020).</p>

Continuación tabla

Certeza de la evidencia de los recursos requeridos ¿Cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto (X) • No hay estudios incluidos 		
Costo-efectividad: ¿la costo-efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • No hay estudios incluidos (X) 	<p>Un programa de evaluación y de fortalecimiento que mejore los programas ya existentes para tratar la tuberculosis es costo-efectivo, requiere costos adicionales que terminan siendo bajos relacionados con el beneficio de efectividad obtenido como el aumento en un 50 % de los contactos tratados (Oxlade y col., 2021).</p> <p>La implementación de la intervención de tres fases (evaluación del programa ILTB, toma de decisiones locales y actividades de fortalecimiento) versus (atención estándar de ILTB) puede proporcionar un mecanismo para ampliar la prevención de la tuberculosis, particularmente en países de bajos y medianos ingresos (Benín, Canadá, Ghana, Indonesia y Vietnam). El costo total de la intervención, más la atención clínica de ILTB por contacto adicional que inicia el tratamiento, se estimó en CAD (dólares canadienses (\$ 1 348 (rango 724 a 9 708)).</p>	

Continúa tabla

Continuación tabla

Equidad: ¿cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacto • Probablemente incrementa (X) • Incrementa • Varía • No se sabe 	<p>Los sujetos que no acepten la monitorización intensiva que requiere la terapia con rifampicina más pirazinamida por 2 meses están en riesgo de tener un evento adverso prevenible como la hepatotoxicidad (Kandula y col., 2004).</p> <p>Crear programas de tuberculosis con estrategias diferenciales como acceso preferencial, apoyo de voluntarios y económico mejoraría los resultados globales en población vulnerable (Cramm y col., 2011).</p> <p>Entre los médicos, debe mejorar la educación para que exista conciencia del beneficio de la terapia antituberculosa que impida que un grupo de sujetos no tenga acceso cuando se beneficiaría de ella (Spruijt y col., 2019; Belgaumkar y col., 2018).</p> <p>Involucrar a los cuidadores en la toma de decisiones acerca de la terapia (Hirsch-Moverman y col., 2018).</p> <p>Garantizar el seguimiento, especialmente de los sujetos que viven lejos de los centros de atención, aumenta la adherencia independiente que pudieron haber consultado tarde con una infección avanzada (Robsky y col., 2020).</p> <p>Eliminar las barreras de acceso identificadas por los pacientes mejoraría la equidad (Ouédraogo y col., 2006; Barss y col., 2020).</p>	

Continúa tabla

Aceptabilidad: ¿es la intervención aceptable para los actores clave?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí (X) • Varía • No se sabe 	<p>Los efectos adversos limitan el inicio del tratamiento u ocasionan su suspensión (Benjumea, 2018).</p> <p>Las barreras culturales limitan la implementación y aceptación de un programa de seguimiento monitorización intensiva de la terapia antituberculosa (Kandula y col., 2004) generan fallas en la terminación del tratamiento (Parsyan y col., 2007).</p> <p>Las ideas de estigmatización de la población en general independiente de su estado de enfermos o de proveedores de servicios de salud contribuyen a crear barreras que limitan las intervenciones de los programas (Cramm y col., 2011).</p> <p>Grupos de médicos no aceptarían el beneficio que trae la terapia antituberculosa y puede limitar el acceso (Spruijt y col., 2019) o tienen desconocimiento de este (Belgaumkar y col., 2018).</p> <p>El considerar la opinión o preferencias de los cuidadores de los niños enfermos facilita el inicio y la adherencia a la terapia (Hirsch-Moverman y col., 2018).</p> <p>Las muertes evitables de población dispersa pueden evitarse mejorando los programas de búsqueda y seguimiento (Robsky y col., 2020).</p> <p>Los pacientes aceptarían con mayor facilidad las intervenciones y esto mejoraría la adherencia, si se tienen en cuenta las barreras de acceso que perciben y se intervienen por parte de los tomadores de decisiones (Ouédraogo y col., 2006).</p> <p>Benoit, 2022, en República Dominicana encuentra que: los datos incompletos, la falta de uso de la prueba de tuberculina para descartar la tuberculosis activa y las condiciones socioeconómicas y culturales fueron barreras para la administración de la terapia preventiva con isoniazida (TPI). Se descubrió que la implementación de un enfoque de atención centrado en la persona era el principal facilitador de la adopción de la TPI. La administración de TPI depende predominantemente de factores modificables del sistema de salud. Esto, permite identificar rápidamente estrategias para mejorar la administración del TPI.</p>	

Continuación tabla

Viabilidad: ¿es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí (X) • Sí • Varía • No se sabe 	<p>Las barreras culturales comprometen la implementación de programas y estrategias para lograr la culminación de la terapia antituberculosa y el seguimiento de reacciones adversas (Kandula y col., 2004; Parsyan y col., 2007).</p> <p>La estigmatización que generan las ideas de los individuos limita la posibilidad de implementar estrategias diversas dentro de un programa de tuberculosis como crear “filas de acceso” preferencial y apoyos económicos (Cramm y col., 2011).</p> <p>La educación del personal de salud y de los enfermos garantizaría la implementación de programas de tratamiento oportuno (Spruijt y col., 2019; Belgaumkar y col., 2018).</p> <p>Un programa de intervención bien estructurado con búsqueda activa de contactos requiere grandes esfuerzos que pueden ser implementados y que conllevarán a cumplir la meta propuesta por Naciones Unidas de ofrecer terapia a al menos 30 millones de habitantes (Oxlade y col., 2021).</p> <p>Identificar las barreras percibidas por los pacientes facilitaría la implementación de las estrategias definidas por los programas (Ouédraogo y col., 2006; Barss y col., 2020).</p>	<p>Las preparaciones con multivitamínicos tienen muchas limitaciones farmacodinámicas. Hay medicamentos dispersables en Colombia. Isoniazida/rifampicina: hay dispersable. Rifampicina difícil consecución.</p> <p>Isoniazida: hay dispersable Rifapentina: comprimido, no hay dispersable. No hay rifapentina dispersable.</p>

Resumen de los juicios pregunta 3

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Valores	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no Incertidumbre o variabilidad importante	No incertidumbre o variabilidad importante			
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos requeridos	Costos grandes	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No hay estudios incluidos
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Viabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Tipo de recomendación pregunta 3

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional tanto para la intervención como para la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	○	○		☑

Síntesis de la evidencia de la pregunta 4

PICO de la pregunta 4

En la tabla 43, se observa la estrategia PICO de la pregunta 4.

Tabla 43. Estrategia PICO de la pregunta 4

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces (resultados)
¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento para tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, en contacto con TB sensible?	Niños y adolescentes menores de 18 años con diagnóstico de VIH	<ol style="list-style-type: none"> 1. RIF 3- 4 meses 2. INH + RIF X 3- 4 meses 3. RPT + INH 3 meses (SEMANAL) 4. INH 6 meses 5. INH 9 meses 6. Placebo 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Desarrollo de TB activa al año de seguimiento. 2. Desarrollo de tb activa a los 2 años de seguimiento. 3. Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento. 4. Confirmación bacteriológica de TB dentro los primeros 2 años luego de la exposición. 5. Mortalidad a los 5 años de seguimiento. 6. Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad). 7. Hepatotoxicidad. 8. Suspensión del tratamiento por evento adverso. 9. Adherencia/cumplimiento de tratamiento.

Búsqueda de la pregunta 4

En la tabla 44, se muestra la estrategia de búsqueda de la pregunta 4.

Tabla 44. Estrategia de búsqueda de la pregunta 4

Medline (ovid)	Embase (ovid)
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. or latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ or latent tuberculosis infection.mp. or LTBI.mp. or exp Mycobacterium/ or mycobacterium.ti,ab. or tuberculosis/ or peritonitis, tuberculous/ or exp tuberculoma/ or tuberculosis, bovine/ or exp tuberculosis, cardiovascular/ or exp tuberculosis, central nervous system/ or tuberculosis, cutaneous/ or erythema induratum/ or tuberculosis, endocrine/ or tuberculosis, gastrointestinal/ or tuberculosis, hepatic/ or exp tuberculosis, lymph node/ or tuberculosis, miliary/ or tuberculosis, multidrug-resistant/ or tuberculosis, ocular/ or tuberculosis, oral/ or tuberculosis, osteoarticular/ or tuberculosis, pleural/ or tuberculosis, pulmonary/ or tuberculosis, splenic/ or tuberculosis, urogenital/ or (tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab. 3. exp HIV Infections/ or vih.mp. or exp HIV Seropositivity/ or exp HIV/ or exp HIV Seroprevalence/ or hiv.mp. or exp HIV Seropositivity/ or hiv infections/ or acquired immunodeficiency syndrome/ or hiv seropositivity/ or (hiv or aids or human immunodeficiency).ti,ab,kw. 4. and/1-3 5. exp Isoniazid/ or isoniazid.mp. or INH.mp. or exp Rifampin/ or rifamp\$.mp. or RMP.mp. or RF.mp. or RIF.mp. or exp Rifamycins/ or rifapentin\$.mp. or RPT.mp. or exp Antitubercular Agents/ or exp Chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. 6. and/1-5 7. limit 6 to humans 	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp HIV Infections/ 2. exp HIV/ 3. exp Sexually Transmitted Diseases, Viral/ 4. (hiv\$ or human immun\$ virus\$ or (human immun\$ adj virus\$) or acquired immun\$ syndrome or (acquired immun\$ adj syndrome)).tw. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Tuberculosis/ 7. tuberculos?s.tw. 8. tb.tw. 9. 6 or 7 or 8 10. exp Chemoprevention/ 11. exp tuberculostatic agent/ 12. (chemoprevention or chemoprophylaxis or prophyla\$ or antitubercul\$ or tuberculostatic or preventive therapy).tw. 13. 10 or 11 or 12 14. random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw. 15. 5 and 9 and 13 and 14 16. (Infan\$ or newborn\$ or new-born\$ or perinat\$ or neonat\$ or baby or baby\$ or babies or toddler\$ or minors or minors\$ or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl\$ or kid or kids or child or child\$ or children\$ or schoolchild\$ or schoolchild).mp. or schoolchild.tw. or schoolchild\$.tw. or adolescen\$.mp. or juvenil\$.mp. or youth\$.mp. or teen\$.mp. or under\$age\$.mp. or pubescen\$.mp. or exp Pediatrics/ or pediatric\$.mp. or paediatric\$.mp. or paediatric\$.mp. or school.tw. or school\$.tw. or prematur\$.mp. or preterm\$.mp. 17. 5 and 16

Estudios incluidos en la pregunta 4

En la tabla 45, se evidencian los estudios incluidos en la pregunta 4.

Tabla 45. Estudios incluidos en la pregunta 4

Autor, año	DOI	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado con la pregunta
Gray, 2014 ³⁹	Incluido en RSL 10,5588/ijtld,13,0354	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	167	Isoniazida, 10 mg/kg/dosis con una variabilidad de 8 mg/kg a 12 mg/kg, administrada tres veces por semana o diariamente durante una mediana de 34 meses.	Placebo, idéntico en apariencia a la tableta de isoniazida, administrado tres veces por semana o diariamente durante una mediana de 34 meses.	Todos los niños estaban en TAR y tenían al menos un 90 % de adherencia al inicio del estudio. Ocurrieron 11 casos de TB (6,6 %), 4 (5 %) en el grupo de INH y 7 (9 %) en el grupo placebo. Entre los casos de TB, 5 fueron confirmados por cultivo: 2 en el grupo de INH y 3 en el grupo placebo, todos susceptibles a INH. Los eventos adversos graves fueron raros (n = 6; 2 %). La terapia preventiva con INH es segura y bien tolerada en niños con VIH en TAR concomitante. Este estudio respalda la necesidad de un estudio de mayor escala para evaluar la eficacia en niños con VIH en áreas endémicas de TB.
Madhi, 2011 ⁴⁰	Incluido en RSL 10,1056/NEJMoa1011214	Ensayo multicéntrico, fase 2-3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	547	Profilaxis con isoniazida, diariamente, a una dosis de 10 mg/kg a 20 mg/kg de peso corporal durante 96 semanas	Placebo, diariamente durante 96 semanas	<p>Al inicio, el 98,7 % de los niños estaban en TAR, principalmente con estavudina, lamivudina y lopinavir-ritonavir o zidovudina, lamivudina y lopinavir-ritonavir, siguiendo las guías específicas por país. En niños con VIH, la tuberculosis o muerte según el protocolo ocurrió en 52 niños (19,0 %) en el grupo de isoniazida y 53 (19,3 %) en el grupo placebo (P = 0,93).</p> <p>En niños sin VIH, no hubo diferencia significativa en la incidencia combinada de infección por tuberculosis, enfermedad por tuberculosis o muerte entre el grupo de isoniazida (39 niños, 10 %) y el grupo placebo (45 niños, 11 %; P = 0,44).</p> <p>La tasa de tuberculosis fue de 121 casos por 1000 años-niño (IC 95 %, 95 a 153) en niños con VIH en comparación con 41 por 1000 años-niño (IC 95 %, 31 a 52) en niños sin VIH.</p> <p>No hubo diferencias significativas en efectos tóxicos clínicos o de laboratorio severos entre los grupos de tratamiento.</p> <p>La profilaxis primaria con isoniazida no mejoró la supervivencia libre de tuberculosis en niños con VIH ni la supervivencia libre de infección por tuberculosis en niños sin VIH inmunizados con la vacuna BCG. A pesar del acceso a terapia antirretroviral, la carga de tuberculosis siguió siendo alta entre los niños con VIH.</p>

Continúa tabla

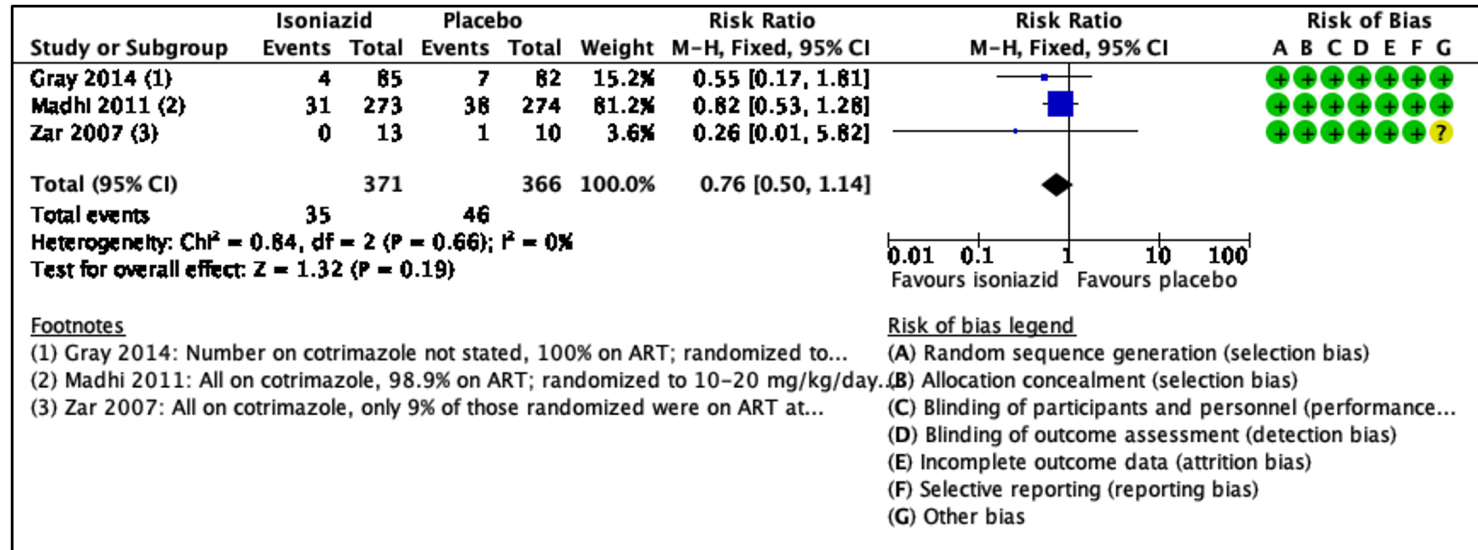
Continuación tabla

Autor, año	DOI	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado con la pregunta
Zar, 2007 ⁴¹	Incluido en RSL 10,1136/ bmj,39000,486400,55	Ensayo doble ciego, controlado con placebo	277	Isoniazida: 10 mg/kg/dosis con una variabilidad de 8 mg/kg a 12 mg/kg, administrada diariamente o tres veces a la semana (lunes, miércoles y viernes) durante una mediana de 5,7 meses.	Placebo, idéntico en apariencia a las tabletas de isoniazida, administrado diariamente o tres veces a la semana durante una mediana de 5,7 meses	La TAR no estaba ampliamente disponible. Algunos niños obtuvieron tratamiento a través de ensayos farmacéuticos o donaciones benéficas. 23 de 263 (9 %) estaban en TAR al inicio y 58 (22 %) comenzaron el tratamiento durante el ensayo. La mortalidad fue menor en el grupo de isoniazida que en el grupo placebo (11 (8 %) contra 21 (16 %), razón de riesgo 0,46, IC 95 % 0,22 a 0,95, P = 0,015) en análisis por intención de tratar. La reducción de la mortalidad fue similar en los niños que recibieron isoniazida tres veces por semana o diariamente. La incidencia de tuberculosis fue menor en el grupo de isoniazida (5 casos, 3,8 %) que en el grupo placebo (13 casos, 9,9 %) (razón de riesgo 0,28, IC 95 % 0,10 a 0,78, P = 0,005). Todos los casos de tuberculosis confirmados por cultivo fueron en el grupo placebo. La profilaxis con isoniazida tiene un beneficio de supervivencia temprano y reduce la incidencia de tuberculosis en niños con VIH.
Churchyard G, 2021 ⁴⁵	Incluido en la actualización de la RSL 10,7326/M20-7577	Ensayo aleatorizado paralelo, de dos partes, abierto, comparando 3 regímenes de terapia preventiva de tuberculosis en personas con VIH en TAR.	4.027	Isoniazida administrada diariamente a una dosis de 300 mg/día para niños y adultos >24 kg durante 6 meses. Para individuos ≤24 kg, se administró isoniazida 10-15 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg/día. Se administró piridoxina (25 mg) con cada dosis de isoniazida.	Rifapentina-isoniazida semanal durante 3 meses, administrada anualmente por 2 años o una vez	La finalización del tratamiento en el primer año para los grupos combinados de rifapentina-isoniazida (n = 3.610) fue del 90,4 % frente al 50,5 % para el grupo de isoniazida (n = 404) (razón de riesgo 1,78 [IC 95 %, 1,61 a 1,95]). La incidencia de tuberculosis entre los participantes que recibieron el régimen de rifapentina-isoniazida dos veces (n = 1808) o una vez (n = 1802) fue similar (razón de riesgo 0,96 [IC 95 %, 0,61 a 1,50]). Solo 19 niños con VIH fueron incluidos en el estudio. No hay datos exclusivos para niños. Se contactó a los autores y se comprometieron a enviar los datos de los 19 niños.

Forest plots de la pregunta 4

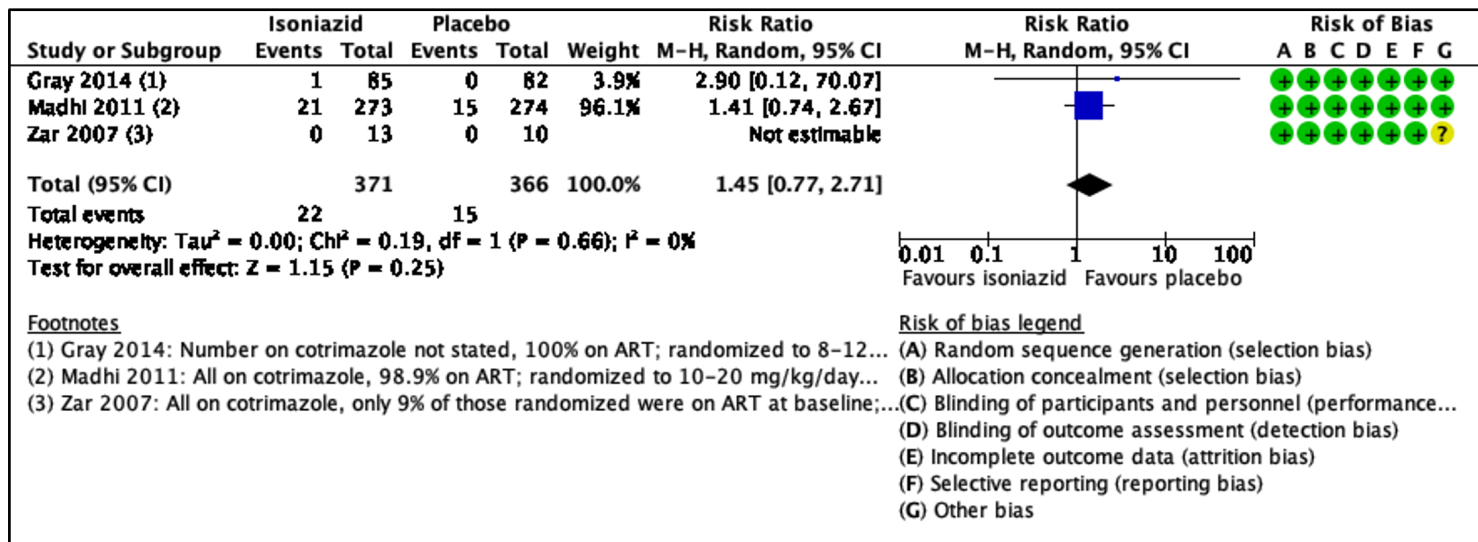
En las tablas 46-48, se observan los metaanálisis de profilaxis de isoniazida comparada con placebo para niños con infección por VIH en terapia antirretroviral.

Tabla 46. Forest plot de profilaxis de TB con isoniazida comparada con placebo para niños con infección por VIH en terapia antirretroviral, desenlace tuberculosis activa



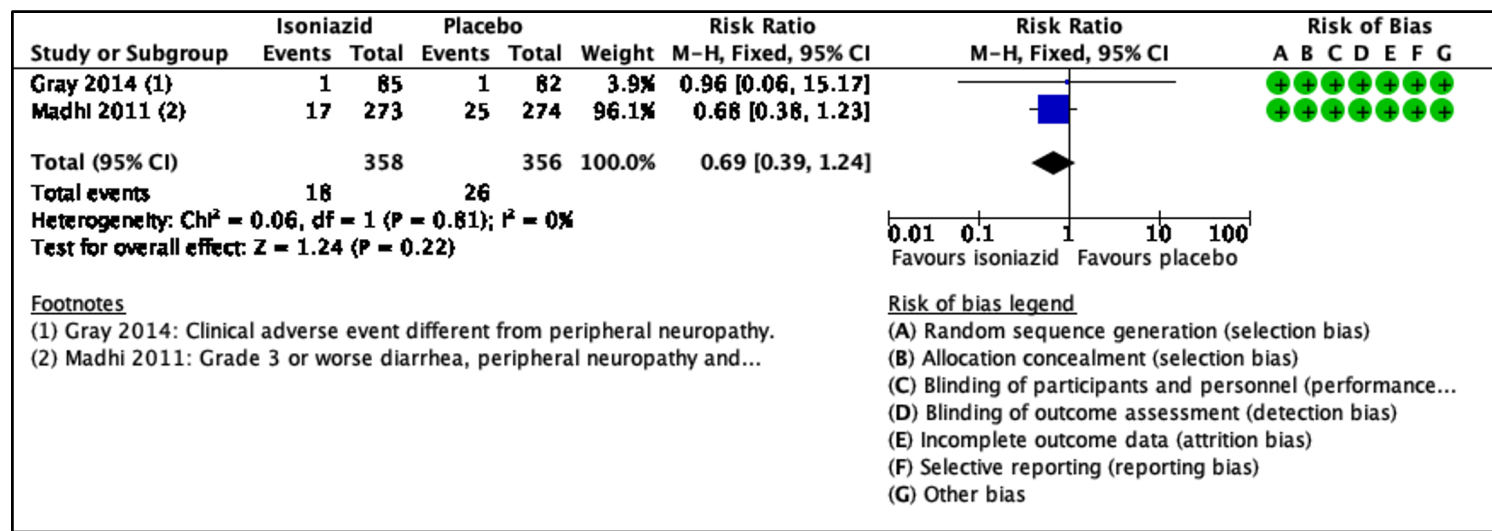
Fuente: elaboración propia

Tabla 47. Forest plot de profilaxis de TB con isoniazida comparada con placebo para niños con infección por VIH en terapia antirretroviral, desenlace muerte



Fuente: elaboración propia

Tabla 48. Forest plot de profilaxis de TB con isoniazida comparada con placebo para niños con infección por VIH en terapia antiretroviral, desenlace eventos adversos clínicos grado 3 o mayor



Fuente: elaboración propia

En la tabla 49, se muestra el GRADE de la pregunta 4.

Tabla 49. GRADE de la pregunta 4

Esquemas disponibles tratamiento preventivo compared to otros esquemas disponibles in niños VIH contacto de TB
 Bibliography: 1. Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobelaar CJ, Cotton MF, Zar HJ. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(3):322-7. Erratum in: *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(6):754. 2. Madhi SA, Nachman S, Violarì A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, Jean-Philippe P, McSherry G, Mitchell C; P1041 Study Team. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *N Engl J Med.* 2011;365(1):21-31. 3. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, Rabie H, Lombard CJ. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;334(7585):136.

Certainty assessment							Summary of findings				
Participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With otros esquemas disponibles	With esquemas disponibles tratamiento preventivo		Risk with otros esquemas disponibles	Risk difference with esquemas disponibles tratamiento preventivo
Active TB in HIV+ children NOT on ART (INH vs PB)											
240 (1 RCT)	not serious ^a	not serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	⊕⊕○○ Low	12/121 (9.9%)	5/119 (4.2%)	HR 0.31 (0.11 to 0.87)	10 per 100	7 fewer per 100 (from 9 fewer to 1 fewer)
Death in HIV+ children NOT on ART (INH vs PB)											
240 (1 RCT)	not serious ^a	not serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	⊕⊕○○ Low	21/121 (17.4%)	11/119 (9.2%)	HR 0.46 (0.22 to 0.95)	17 per 100	9 fewer per 100 (from 13 fewer to 1 fewer)
Grade 3 or Higher Clinical Adverse Events in HIV+ children NOT on ART (INH vs PB)											
0 (1 RCT)						-			not estimable	0 per 100	
Grade 3 or Higher Laboratory Adverse Events in HIV+ children NOT on ART (INH vs PB)											
182 (1 RCT)	not serious ^a	not serious ^b	serious ^c	very serious ^e	none	⊕○○○ Very low	8/91 (8.8%)	5/91 (5.5%)	RR 0.83 (0.23 to 2.63)	9 per 100	1 fewer per 100 (from 7 fewer to 14 more)
Active TB in HIV+ children ON ART (INH vs PB)											
737 (3 RCTs)	not serious ^f	not serious ^g	serious ^h	very serious ⁱ	none	⊕○○○ Very low	46/366 (12.6%)	35/371 (9.4%)	RR 0.76 (0.50 to 1.14)	13 per 100	3 fewer per 100 (from 6 fewer to 2 more)
Death in HIV+ children ON ART (INH vs PB)											
737 (3 RCTs)	not serious ^f	not serious ^g	serious ^h	very serious ⁱ	none	⊕○○○ Very low	15/366 (4.1%)	22/371 (5.9%)	RR 1.45 (0.78 to 2.72)	4 per 100	2 more per 100 (from 1 fewer to 7 more)
Grade 3 or Higher Clinical Adverse Events in HIV+ children ON ART (INH vs PB)											
714 (2 RCTs)	not serious ^f	not serious ^g	serious ^h	very serious ^k	none	⊕○○○ Very low	26/356 (7.3%)	18/358 (5.0%)	RR 0.69 (0.39 to 1.24)	7 per 100	2 fewer per 100 (from 4 fewer to 2 more)
Grade 3 or Higher Laboratory Adverse Events in HIV+ children ON ART (INH vs PB)											
795 (3 RCTs)	not serious ^f	not serious ^g	serious ^h	very serious ^l	none	⊕○○○ Very low	22/396 (5.6%)	25/399 (6.3%)	RR 1.14 (0.65 to 1.97)	6 per 100	1 more per 100 (from 2 fewer to 5 more)

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RR: risk ratio

ci: intervalo de confianza; HR: razón de riesgos instantáneos; RR: razón de riesgo.

Fuente: elaboración propia

Explicaciones

(a). Sin riesgo grave de sesgo: este ensayo tuvo un bajo riesgo de sesgo de selección y los participantes y el personal del estudio estuvieron adecuadamente cegados. Sin embargo, el estudio se detuvo antes de tiempo por recomendación de la junta de monitoreo de seguridad de datos, después de haber inscrito solo a 277 de los 432 participantes planeados. No se degradó. (b). Sin inconsistencia grave: un solo ensayo. (c). Degradado a 1 por falta de aplicabilidad grave: este ensayo único difiere en población de nuestro PICO, ya que incluye niños VIH positivos sin contacto con TB. Pocos niños recibieron TAR al momento de la aleatorización, lo cual refleja el escaso acceso (no estaba ampliamente disponible) y la falta de asequibilidad del TAR para la mayoría de los niños en Sudáfrica. Algunos niños obtuvieron TAR a través de la participación en ensayos farmacéuticos o donaciones benéficas (las pautas estándar para TAR en niños en el Cabo Occidental se desarrollaron durante el período del estudio).

(d). Degradado a 1 por imprecisión grave: hubo muy pocos eventos en este ensayo, lo que hace que el hallazgo sea frágil. El artículo original informa el resultado usando una razón de riesgo y el resultado alcanzó niveles estándar de significación estadística. €. Degradado a 2 por imprecisión grave: hubo muy pocos eventos en este ensayo. El IC del 95 % incluye beneficio, daño y ningún efecto. (f). Sin riesgo grave de sesgo: los ensayos tuvieron un bajo riesgo de sesgo de selección. Ambos estudios cegaron adecuadamente a los participantes del estudio y al personal.

(g). Sin inconsistencia grave: la heterogeneidad estadística fue baja. (h).

Degradado a 1 por indirecta grave: todos los ensayos se realizaron en Sudáfrica. Los 3 ensayos presentaron diferencias importantes con nuestro PICO, ya que incluyeron niños VIH positivos sin contacto con TB. (i). Degradado a 2 por imprecisión grave: para detectar con confianza una reducción relativa del 25 % en la TB activa se requeriría un tamaño de muestra de casi 3000 participantes. Por lo tanto, este metaanálisis está infra-potenciado y el IC del 95 % incluye tanto un beneficio apreciable como ningún efecto. (j). Degradado a 2 por imprecisión grave: hubo pocos eventos y el IC del 95 % incluye tanto un daño apreciable como ningún efecto. (k). Degradado a 2 por imprecisión grave: el tamaño de la muestra no permite detectar con confianza una reducción relativa del 31 % en la TB activa. Por lo tanto, este metaanálisis está infrapotenciado y el IC del 95 % incluye tanto un beneficio apreciable como ningún efecto.

En la [tabla 50](#), se muestra el EtD de la pregunta 4.

Tabla 50. EtD de la pregunta 4

Problema: ¿es el problema una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente no • Sí (X) • Varía • No se sabe 		
Efectos deseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial • Pequeño • Moderado (X) • Grande • Varía • No se sabe 	Véase, de la tabla 46 a la 49 , arriba correspondiente a esta pregunta	Los efectos de los esquemas cortos.

Continúa tabla

Continuación tabla

Efectos indeseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial • Pequeño (X) • Moderado • Grande • Varía • No se sabe 	Véase, de la tabla 46 a la 49 , correspondiente a esta pregunta	Eventos adversos serios y poco serios Un paciente de 407, tuvo resistencia 9 meses después de discontinuado el tratamiento y tomó menos del 10 % de las dosis.
Certeza de la evidencia: ¿cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo (X) • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos 		
Valores: ¿existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Incertidumbre o variabilidad importante • Posible incertidumbre o variabilidad importante • Probablemente no Incertidumbre o variabilidad importante • No Incertidumbre o variabilidad importante (X) 	Los valores parecen ser a favor de tratamientos cortos	

Continúa tabla

Balance de efectos: ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención (X) • Favorece la intervención • Varía • No se sabe 		
Recursos requeridos: ¿qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Costos grandes • Costos moderados (X) • Costos y ahorros insignificantes • Ahorros moderados • Ahorros grandes • Varía • No se sabe 	<p>Precios (COP) aproximados</p> <p>Isoniazida tabletas (6 meses): 838 080 Isoniazida tabletas (9 meses): 1 258 000 Rifampicina jarabe (4 meses): 1 360 000 Rifampicina tabletas (4 meses): 160 000</p> <p>8,5 veces más caro el jarabe</p> <p>Isoniazida/rifampicina jarabe (3 meses): 678 666 Isoniazida/rifampicina tabletas (4 meses): 718 666 Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (3 meses): 150 268 Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (4 meses): 168 292</p>	<p>Se requieren asignar más recursos económicos para poder crear programas o fortalecer los ya establecidos y así garantizar la búsqueda activa de contactos, el seguimiento de los pacientes y la monitorización de los eventos adversos (Kandula y col., 2004). Sin estos recursos, la meta de las Naciones Unidas (tratar a 30 millones de habitantes para el 2022) no se podía cumplir (Oxlade y col., 2021).</p> <p>Se requiere priorizar recursos para crear dentro de los programas nuevas estrategias que garanticen la adherencia y el seguimiento de los pacientes (Barss y col., 2020).</p>
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos: ¿cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto (X) • No hay estudios incluidos 		

Continuación tabla

Costo-efectividad: ¿la costo-efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • No hay estudios incluidos (X) 	<p>Programa de evaluación y de fortalecimiento que mejores lo programas ya existentes para tratar la tuberculosis es costo-efectivo, requiere costos adicionales que terminan siendo bajos relacionados con el beneficio de efectividad obtenido como el aumento en un 50 % de los contactos tratados (Oxlade y col., 2021).</p> <p>La implementación de la intervención de tres fases (evaluación del programa ILTB, toma de decisiones locales y actividades de fortalecimiento) contra (atención estándar de ILTB) puede proporcionar un mecanismo para ampliar la prevención de la tuberculosis, particularmente en países de bajos y medianos ingresos (Benín, Canadá, Ghana, Indonesia y Vietnam). El costo total de la intervención, más la atención clínica de ILTB por contacto adicional que inicia el tratamiento, se estimó en CAD (dólares canadienses (\$ 1 348 (rango 724 a 9 708)).</p>	
Equidad: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacto • Probablemente incrementa (X) • Incrementa • Varía • No se sabe 	<p>Sujetos que no acepten la monitorización intensiva que requiere la terapia con rifampicina más pirazinamida por 2 meses están en riesgo de tener un evento adverso prevenible como la hepatotoxicidad (Kandula y col., 2004).</p> <p>Crear programas de tuberculosis con estrategias diferenciales como acceso preferencial, apoyo de voluntarios y económico mejoraría los resultados globales en población vulnerable (Cramm y col., 2011).</p> <p>Entre los médicos debe mejorar la educación para que exista conciencia del beneficio de la terapia antituberculosa que impida que un grupo de sujetos no tenga acceso cuando se beneficiaría de ella (Spruijt y col., 2019; Belgaumkar y col., 2018).</p> <p>Involucrar a los cuidadores en la toma de decisiones acerca de la terapia (Hirsch-Moverman y col., 2018).</p> <p>Garantizar el seguimiento especialmente de los sujetos que viven lejos de los centros de atención aumenta la adherencia independiente que pudieron haber consultado tarde con una infección avanzada (Robsky et al 2020).</p> <p>Eliminar las barreras de acceso identificadas por los pacientes mejoraría la equidad (Ouédraogo et al. 2006; Barss et al. 2020).</p>	

Continúa tabla

Continuación tabla

Aceptabilidad: ¿es la intervención aceptable para los actores clave?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí (X) • Varía • No se sabe 	<p>Los efectos adversos limitan el inicio del tratamiento u ocasionan su suspensión (Benjumea, 2018).</p> <p>Las barreras culturales limitan la implementación y aceptación de un programa de seguimiento y monitorización intensiva de la terapia antituberculosa (Kandula y col., 2004) y generan fallas en la terminación del tratamiento (Parsyan y col., 2007).</p> <p>Las ideas de estigmatización de la población en general independiente de su estado de enfermos o de proveedores de servicios de salud contribuyen a crear barreras que limitan las intervenciones de los programas (Cramm y col., 2011).</p> <p>Grupos de médicos no aceptarían el beneficio que trae la terapia antituberculosa y puede limitar el acceso (Spruijt y col., 2019) o tienen desconocimiento de este (Belgaumkar y col., 2018).</p> <p>El considerar la opinión o preferencias de los cuidadores de los niños enfermos facilita el inicio y la adherencia a la terapia (Hirsch-Moverman y col., 2018).</p> <p>Las muertes evitables de población dispersa pueden evitarse mejorando los programas de búsqueda y seguimiento (Robsky y col., 2020).</p> <p>Los pacientes aceptarían con mayor facilidad las intervenciones y esto mejoraría la adherencia, si se tienen en cuenta las barreras de acceso que perciben y se intervienen por parte de los tomadores de decisiones (Ouédraogo y col., 2006).</p> <p>Benoit, 2022, en República Dominicana, encuentra que: Los datos incompletos, la falta de uso de la prueba de tuberculina para descartar la tuberculosis activa y las condiciones socioeconómicas y culturales fueron barreras para la administración de la terapia preventiva con isoniazida (TPI). Se descubrió que la implementación de un enfoque de atención centrado en la persona era el principal facilitador de la adopción de la TPI. La administración de TPI depende predominantemente de factores modificables del sistema de salud. Esto, permite identificar rápidamente estrategias para mejorar la administración de la TPI.</p>	

Continúa tabla

Continuación tabla

Viabilidad: ¿es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> No Probablemente no Probablemente sí (X) Sí Varía No se sabe 	<p>Las barreras culturales comprometen la implementación de programas y estrategias para lograr la culminación de la terapia antituberculosa y el seguimiento de reacciones adversas (Kandula y col., 2004; Parsyan y col., 2007).</p> <p>La estigmatización que generan las ideas de los individuos limita la posibilidad de implementar estrategias diversas dentro de un programa de tuberculosis como crear «filas de acceso» preferencial y apoyos económicos (Cramm y col., 2011).</p> <p>La educación del personal de salud y de los enfermos garantizaría la implementación de programas de tratamiento oportuno (Spruijt y col., 2019; Belgaumkar y col., 2018).</p> <p>Un programa de intervención bien estructurado con búsqueda activa de contactos requiere grandes esfuerzos que pueden ser implementados y que conllevarán a cumplir la meta propuesta por Naciones Unidas de ofrecer terapia a al menos 30 millones de habitantes (Oxlade y col., 2021).</p> <p>Identificar las barreras percibidas por los pacientes facilitaría la implementación de las estrategias definidas por los programas (Ouédraogo y col., 2006; Barss y col., 2020).</p>	<p>Las preparaciones con multivitamínicos tienen muchas limitaciones farmacodinámicas</p> <p>Hay medicamentos dispersables en Colombia. Isoniazida/rifampicina: hay dispersable Rifampicina difícil consecución. Isoniazida: hay dispersable. Rifapentina: comprimido, no hay dispersable. No hay rifapentina dispersable.</p>

Resumen de los juicios pregunta 4

Juicio							
Problema	No	Probablemente no	Probablemente no	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Valores	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no Incertidumbre o variabilidad importante	No Incertidumbre o variabilidad importante			
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe

Continúa tabla

Continuación tabla

Juicio							
Recursos requeridos	Costos grandes	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No hay estudios incluidos
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Viabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Tipo de recomendación pregunta 4

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional tanto para la intervención como para la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

Síntesis de evidencia de la pregunta 5

PICO de la pregunta 5

En la tabla 51, se muestra la estrategia PICO de la pregunta 5.

Tabla 51. Estrategia PICO de la pregunta 5

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces (resultados)
¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento de tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años con alguna condición especial (inmunocompromiso —trasplante de órgano sólido, oncológico, inmunodeficiencia primaria [IDP], desnutrición grave—, enfermedad hepática, enfermedad renal, diabetes)?	Niños y adolescentes menores de 18 años con condiciones especiales (inmunocompromiso, trasplante de órgano sólido, oncológico, IDP, desnutrición grave, enfermedad hepática, enfermedad renal o diabetes mellitus) y diagnóstico de TB latente.	<ol style="list-style-type: none"> 1. RIF 3- 4 meses 2. INH + RIF 3- 4 meses 3. RPT + INH 3 meses (SEMANAL) 4. INH 6 meses 5. INH 9 meses 6. Placebo 		<ol style="list-style-type: none"> 1. Desarrollo de TB activa al año de seguimiento. 2. Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento. 3. Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento. 4. Confirmación bacteriológica de TB dentro los primeros 2 años luego de la exposición. 5. Mortalidad a los 5 años de seguimiento. 6. Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad). 7. Hepatotoxicidad. 8. Suspensión del tratamiento por evento adverso. 9. Adherencia/cumplimiento de tratamiento.

* IDP: inmunodeficiencia primaria.

Búsqueda de la pregunta 5

En la tabla 52, se muestra la estrategia de búsqueda de la pregunta 5.

Tabla 52. Estrategia de búsqueda de la pregunta 5

Medline (ovid)	Embase
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb. mp. or latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ or latent tuberculosis infection.mp. or LTBI.mp. or exp Mycobacterium/ or mycobacterium.ti,ab. or tuberculosis/ or peritonitis, tuberculous/ or exp tuberculoma/ or tuberculosis, bovine/ or exp tuberculosis, cardiovascular/ or exp tuberculosis, central nervous system/ or tuberculosis, cutaneous/ or erythema induratum/ or tuberculosis, endocrine/ or tuberculosis, gastrointestinal/ or tuberculosis, hepatic/ or exp tuberculosis, lymph node/ or tuberculosis, miliary/ or tuberculosis, multidrug-resistant/ or tuberculosis, ocular/ or tuberculosis, oral/ or tuberculosis, osteoarticular/ or tuberculosis, pleural/ or tuberculosis, pulmonary/ or tuberculosis, splenic/ or tuberculosis, urogenital/ or (tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab. 3. immunosuppression.mp. or exp Immunosuppression/ or exp Kidney Transplantation/ or exp Immunocompromised Host/ or exp Immunosuppression/ or immunosuppressed.mp. or exp Immunocompromised Host/ or immunocompromised.mp. or cancer.mp. or exp Neoplasms/ or transplant.mp. or graft.mp. or exp Transplants/ or exp Immunosuppression/ or immunosuppressed.mp. or exp Transplant Recipients/ or oncological.mp. or IDP.mp. or exp Nutrition Disorders/ or exp Malnutrition/ or exp Protein-Energy Malnutrition/ or severe malnutrition.mp. or exp Nutritional Status/ or liver disease.mp. or exp Liver Diseases/ or kidney disease.mp. or exp Kidney Diseases/ or exp Diabetes Mellitus, Type 2/ or exp Diabetes Mellitus/ or diabetes.mp. or exp Diabetes Mellitus, Type 1/ 4. and/1-3 5. exp Isoniazid/ or isoniazid.mp. or INH.mp. or exp Rifampin/ or rifamp\$.mp. or RMP.mp. or RF.mp. or RIF.mp. or exp Rifamycins/ or rifapentin\$.mp. or RPT.mp. or exp Antitubercular Agents/ or exp Chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. 6. and/1-5 7. limit 7 to humans 	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Latent Tuberculosis/ or (LTBI or latent tuberculosis).tw. or (contact\$ adj4 tuberculosis).tw. 2. exp Immunocompromised Host/ or exp Transplants/ or exp Transplantation/ or exp Neoplasms/ or exp Primary Immunodeficiency Diseases/ or exp Protein-Energy Malnutrition/ or exp Malnutrition/ or exp Liver Diseases/ or exp Liver Cirrhosis/ or exp Kidney Failure, Chronic/ or exp Renal Replacement Therapy/ or exp Diabetes Mellitus, Type 2/ or exp Diabetes Mellitus, Type 1/ or exp Diabetes Mellitus/ or (immunodef\$ or immunocomp\$ or transplant\$ or graft or cancer or neoplasm\$ or malnutrit\$ or malnour\$ or ((renal or hepatic) adj3 (disease or failure)) or diabetes).tw. 3. exp Isoniazid/ or isoniazid.mp. or INH.mp. or exp Rifampin/ or rifamp\$.mp. or RMP.mp. or RF.mp. or RIF.mp. or exp Rifamycins/ or rifapentin\$.mp. or RPT.mp. or exp Antitubercular Agents/ or exp Chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. or ((treat* or therap* or manag* or intervent* or medica* or pharma*) adj4 (LTBI or latent tuberculosis or latent TB)).tw. 4. 1 and 2 and 3 5. limit 4 to humans

PRISMA de la pregunta 5

En la figura 6, se muestra la estrategia PRISMA de la pregunta 5.

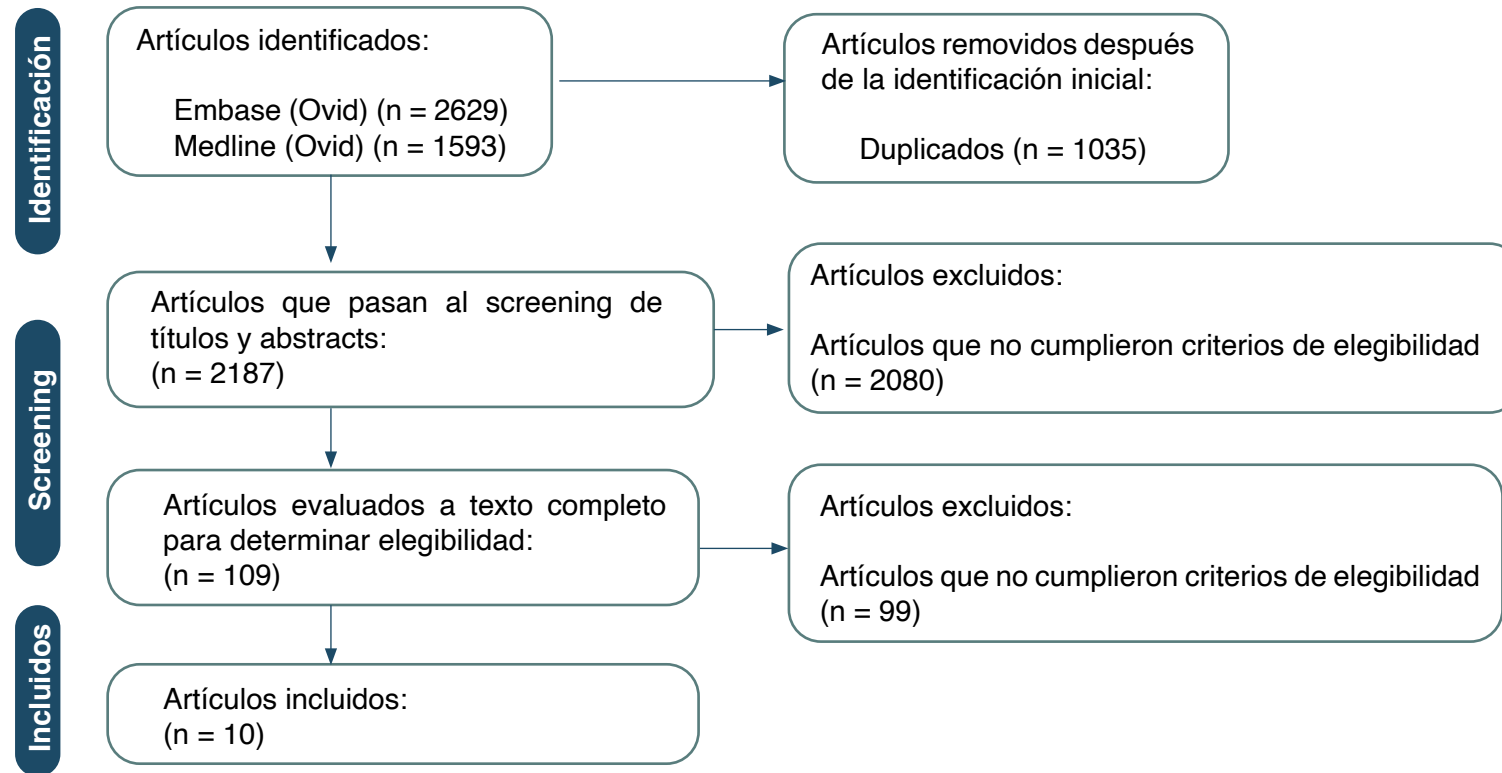


Figura 6. Flujograma de selección de artículos PRISMA de la pregunta 5

Estudios incluidos en la pregunta 5

En la [tabla 53](#), se muestran los estudios incluidos en la pregunta 5.

Tabla 53. Estudios incluidos en la pregunta 5

Autor / año	Tipo de diseño	Lugar de estudio	Causa de inmunodepresión	Edad en años Mediana (ECA) media (cohorte)	Tipo de prueba TB latente	Sexo masculino %	Intervención/comparador	Uso de TAR %	Tiempo máx de seguimiento (meses)	Desenlaces y medida de efecto: riesgo relativo (intervalo de confianza)
Chen 2018 ⁴⁶	Cohorte	Taiwán	Terapia biológica por artritis reumatoide	61	IGRA	30	3HP/9H	-	34	TB activa: No estimable
										Hepatotoxicidad: no estimable
										Culminación de tratamiento: 1,16 (0,89 - 1,49)
Huang 2020 ⁴⁷	Cohorte	Taiwán	Diabetes mellitus mal controlada	63	IGRA	56	3HP/9H	-	34	TB activa: No estimable
										Hepatotoxicidad: no estimable
										Culminación de tratamiento: 1,06 (0,92 - 1,23)
Lin 2021 ⁴³	Cohorte	Taiwán	Enfermedad renal crónica en diálisis	57	IGRA	69	3HP/9H	-	66	TB activa: No estimable
										Hepatotoxicidad: no estimable
										Culminación de tratamiento: 1,34 (1,02 - 1,77)

Fuente: elaboración propia

EtD de la pregunta 5

En la tabla 54, se puede ver el EtD de la pregunta 5.

Problema: ¿es el problema una prioridad?							
Juicio	Evidencia de investigación						Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> No Probablemente no Probablemente no Sí (X) Varía No se sabe 							Tres, Probablemente no (Dora, Dione y Andrés). Diecisiete sí Uno inactivo
Efectos deseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos deseables anticipados?							
Juicio	Evidencia de investigación						Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> Trivial Pequeño Moderado (X) Grande Varía No se sabe 	Desenlaces	Efectos absolutos anticipados (IC del 95 %)		Efecto relativo (IC del 95 %)	de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
		Riesgo con H	Riesgo con HP				
	Adherencia al tratamiento (adultos tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal)	Población de estudio		RR 1,13 (1,00 a 1,28)	335 (3 estudios no aleatorizados)	<input checked="" type="checkbox"/> ○○○ Muy bajo ^{a,b}	
		730 por 1 000	825 por 1 000 (730 a 935)				
		Baja adherencia					
		500 por 1 000	565 por 1 000 (500 a 640)				
		Moderada adherencia					
		700 por 1 000	791 por 1 000 (700 a 896)				
Tuberculosis activa al año (adultos en tratamiento de AR, DM mal controlada e insuficiencia renal) – no reportado	-	-	-	-	-		
Hepatotoxicidad (adultos tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal) - no reportado	-	-	-	-	-		
(a) Tres estudios con alto riesgo de sesgos según herramienta ROBINS-1, explicado por no control de sesgos relacionados con confusión							
(b) Estudios en adultos							

Efectos indeseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos indeseables anticipados?							
Juicio	Evidencia de investigación					Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial • Pequeño • Moderado (X) • Grande • Varía • No se sabe 	Considerar también este efecto en niños no inmunosuprimidos de la pregunta 3. Considerar la clínica de aumento de hepatotoxicidad por polimedicación						
	Desenlaces	Efectos absolutos anticipados (IC del 95 %)		Relative effect (95 % CI)	N.º de participantes (estudio)	Certeza de la evidencia (grade)	Comentarios
		Riesgo con H	Riesgo con HP				
	Adherencia al tratamiento (adultos tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal)	Población de estudio		RR 1,13 (1,00 a 1,28)	335 (3 estudios no aleatorizados)	■○○○ Muy bajo ^{a,b}	
		730 por 1 000	825 por 1 000 (730 a 935)				
		Baja adherencia					
		500 por 1 000	565 por 1 000 (500 a 640)				
		Moderada adherencia					
700 por 1 000		791 por 1 000 (700 a 896)					
Tuberculosis activa al año (adultos en tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal) - no reportado	-	-	-	-	-		
Hepatotoxicidad (adultos en tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal) - no reportado	-	-	-	-	-		
(a) Tres estudios con alto riesgo de sesgos según herramienta ROBINS-1, explicado por no control de sesgos relacionados con confusión							
(b) Estudios en adultos							

Continuación tabla

Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo (X) • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos 		
Valores ¿Existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Incertidumbre o variabilidad importante • Posible incertidumbre o variabilidad importante • Probablemente no (X) • Incertidumbre o variabilidad importante • No Incertidumbre o variabilidad importante 	Los valores parecen ser a favor de tratamientos cortos	

Continúa tabla

Balance de efectos: ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención (X) • Favorece la intervención • Varía • No se sabe 	<p>La intervención en HP; la comparación es isoniazida.</p>	
Recursos requeridos: ¿qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Costos grandes • Costos moderados • Costos y ahorros insignificantes • Ahorros moderados (X) • Ahorros grandes • Varía • No se sabe 	<p>Precios (COP) aproximados Isoniazida tabletas (6 meses): 838 080 Isoniazida tabletas (9 meses): 1 258 000 Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (3 meses): 150 268 Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (4 meses): 168 292</p>	

Continuación tabla

Certeza de la evidencia de los recursos requeridos: ¿cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto (X) • No hay estudios incluidos 		
Costo-efectividad ¿La costo-efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • No hay estudios incluidos (X) 	<p>Programa de evaluación y de fortalecimiento que mejore los programas ya existentes para tratar la tuberculosis es costo-efectivo, requiere costos adicionales que terminan siendo bajos relacionados con el beneficio de efectividad obtenido como el aumento en un 50 % de los contactos tratados (Oxlade y col., 2021).</p> <p>La implementación de la intervención de tres fases (evaluación del programa ILTB, toma de decisiones locales y actividades de fortalecimiento) versus (atención estándar de ILTB) puede proporcionar un mecanismo para ampliar la prevención de la tuberculosis, particularmente en países de bajos y medianos ingresos (Benín, Canadá, Ghana, Indonesia y Vietnam). El costo total de la intervención, más la atención clínica de ILTB por contacto adicional que inicia el tratamiento, se estimó en CAD (dólares canadienses) \$ 1 348 (rango 724 a 9 708).</p>	

Continúa tabla

Equidad ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacto • Probablemente incrementa (X) • Incrementa • Varía • No se sabe 	<p>Sujetos que no acepten la monitorización intensiva que requiere la terapia con rifampicina más pirazinamida por 2 meses están en riesgo de tener un evento adverso prevenible como la hepatotoxicidad (Kandula y col., 2004).</p> <p>Crear programas de tuberculosis con estrategias diferenciales como acceso preferencial, apoyo de voluntarios y económico mejoraría los resultados globales en población vulnerable (Cramm et al 2011).</p> <p>Entre los médicos, debe mejorar la educación para que exista conciencia del beneficio de la terapia antituberculosa que impida que un grupo de sujetos no tenga acceso cuando se beneficiaría de ella (Spruijt y col., 2019; Belgaumkar y col., 2018).</p> <p>Involucrar a los cuidadores en la toma de decisiones acerca de la terapia (Hirsch-Moverman y col., 2018).</p> <p>Garantizar el seguimiento, especialmente de los sujetos que viven lejos de los centros de atención, aumenta la adherencia independiente que pudieron haber consultado tarde con una infección avanzada (Robsky y col., 2020).</p> <p>Eliminar las barreras de acceso identificadas por los pacientes mejoraría la equidad (Ouédraogo y col., 2006; Barss y col., 2020).</p>	
Aceptabilidad: ¿es la intervención aceptable para los actores clave?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí (X) • Sí • Varía • No se sabe 	<p>Los efectos adversos limitan el inicio del tratamiento u ocasionan su suspensión. (Benjumea, 2018).</p> <p>Las barreras culturales limitan la implementación y aceptación de un programa de seguimiento monitorización intensiva de la terapia antituberculosa (Kandula y col., 2004), generan fallas en la terminación del tratamiento (Parsyan y col., 2007).</p> <p>Las ideas de estigmatización de la población en general independiente de su estado de enfermos o de proveedores de servicios de salud contribuyen a crear barreras que limitan las intervenciones de los programas (Cramm y col., 2011).</p> <p>Grupos de médicos no aceptarían el beneficio que trae la terapia antituberculosa y puede limitar el acceso (Spruijt y col., 2019), o tiene desconocimiento de este (Belgaumkar y col., 2018).</p> <p>El considerar la opinión o preferencias de los cuidadores de los niños enfermos facilita el inicio y la adherencia a la terapia (Hirsch-Moverman y col., 2018).</p> <p>Las muertes evitables de población dispersa pueden evitarse mejorando los programas de búsqueda y seguimiento (Robsky y col., 2020).</p> <p>Los pacientes aceptarían con mayor facilidad las intervenciones y esto mejoraría la adherencia, si se tienen en cuenta las barreras de acceso que perciben y se intervienen por parte de los tomadores de decisiones (Ouédraogo y col., 2006).</p> <p>Benoit, 2022, en República Dominicana, encontró que: Los datos incompletos, la falta de uso de la prueba de tuberculina para descartar la tuberculosis activa y las condiciones socioeconómicas y culturales fueron barreras para la administración de la terapia preventiva con isoniazida (TPI). Se descubrió que la implementación de un enfoque de atención centrado en la persona era el principal facilitador de la adopción de la TPI. La administración de TPI depende predominantemente de factores modificables del sistema de salud. Esto permite identificar rápidamente estrategias para mejorar la administración de la TPI.</p>	

Continuación tabla

Viabilidad: ¿es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí (X) • Sí • Varía • No se sabe 	<p>Las barreras culturales comprometen la implementación de programas y estrategias para lograr la culminación de la terapia antituberculosa y el seguimiento de reacciones adversas (Kandula y col., 2004; Parsyan y col., 2007).</p> <p>La estigmatización que generan las ideas de los individuos limita la posibilidad de implementar estrategias diversas dentro de un programa de tuberculosis como crear «filas de acceso» preferencial y apoyos económicos (Cramm y col., 2011).</p> <p>La educación del personal de salud y de los enfermos garantizaría la implementación de programas de tratamiento oportuno (Spruijt y col., 2019; Belgaumkar y col., 2018).</p> <p>Un programa de intervención bien estructurado con búsqueda activa de contactos requiere grandes esfuerzos que pueden ser implementados y que conllevarán a cumplir la meta propuesta por Naciones Unidas de ofrecer terapia a al menos 30 millones de habitantes (Oxlade y col., 2021).</p> <p>Identificar las barreras percibidas por los pacientes facilitaría la implementación de las estrategias definidas por los programas (Ouédraogo y col., 2006; Barss y col., 2020).</p>	<p>Rifapentina: Autorización en mayores de 2 años. INVIMA y GPC 2020, rifapentina a partir de 10 kg (1 año). Rifapentina disponible para adultos: hay un desabastecimiento temporal de tipo administrativo.</p>

Resumen de los juicios pregunta 5

Problema	Juicio						
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Valores	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no incertidumbre o variabilidad importante	No Incertidumbre o variabilidad importante			

Continúa tabla

Continuación tabla

	Juicio						
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos requeridos	Costos grandes	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No hay estudios incluidos
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Viabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Tipo de recomendación pregunta 5

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional tanto para la intervención como para la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Síntesis de evidencia de la pregunta 6

PICO de la pregunta 6

En la tabla 55, se muestra la estrategia PICO de la pregunta 6.

Tabla 55. Estrategia PICO de la pregunta 6

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces (resultados)
¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento de tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años en contacto de TB resistente (monoresistencia, multidrogoresistencia [MDR] o extremadamente resistente [XDR])?	Niños y adolescentes menores de 18 años con diagnóstico de TB latente contacto de TB resistente (monoresistencia, MDR o XDR).	El tratamiento preventivo con: <ol style="list-style-type: none"> 1. Fluoroquinolona sola o combinada con otros medicamentos (etambutol o etionamida). 2. Terapia guiada, según el perfil de sensibilidad del caso fuente. 	Sin tratamiento preventivo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desarrollo de TB activa al año de seguimiento. 2. Desarrollo de TB activa a los años de seguimiento. 3. Desarrollo de tb activa a los 5 años de seguimiento. 4. Confirmación bacteriológica de TB dentro los primeros 2 años luego de la exposición. 5. Mortalidad a los 5 años de seguimiento. 6. Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad). 7. Hepatotoxicidad. 8. Suspensión del tratamiento por evento adverso. 9. Adherencia/cumplimiento de tratamiento.

Búsqueda de la pregunta 6

En la tabla 56, se muestra la estrategia de búsqueda de la pregunta 6.

Tabla 56. Estrategia de búsqueda de la pregunta 6

Medline (ovid)	Embase (ovid)
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. or latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ or latent tuberculosis infection.mp. or LTBI.mp. or exp Mycobacterium/ or mycobacterium.ti,ab. or tuberculosis/ or peritonitis, tuberculous/ or exp tuberculoma/ or tuberculosis, bovine/ or exp tuberculosis, cardiovascular/ or exp tuberculosis, central nervous system/ or tuberculosis, cutaneous/ or erythema induratum/ or tuberculosis, endocrine/ or tuberculosis, gastrointestinal/ or tuberculosis, hepatic/ or exp tuberculosis, lymph node/ or tuberculosis, miliary/ or tuberculosis, multidrug-resistant/ or tuberculosis, ocular/ or tuberculosis, oral/ or tuberculosis, osteoarticular/ or tuberculosis, pleural/ or tuberculosis, pulmonary/ or tuberculosis, splenic/ or tuberculosis, urogenital/ or (tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab. or exp Tuberculosis, Multidrug-Resistant/ or exp Extensively Drug-Resistant Tuberculosis/ or XDR.mp. or MDR.mp. 3. ethambutol.mp. or exp Ethambutol/ or ethionamide.mp. or exp Ethionamide/ or fluoroquinolone.mp. or exp Fluoroquinolones/ or quinolone.mp. or exp Quinolones/ or FQN.mp. or ETM.mp. or exp Antitubercular Agents/ or exp Chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. 4. and/1-3 5. Animals/ not humans/ 6. 4 not 5 7 limit 6 to humans 	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Latent Tuberculosis/ or (LTBI or latent).mp. or (contact tracing.mp. or exp Contact Tracing/) adj6 (TB or tuberculosis or active tb).mp.) or (contact adj4 tuberculosis adj6 (TB or tuberculosis or active tb)).mp. or (contact adj4 tb adj6 (TB or tuberculosis or active tb).mp. or (tuberculosis adj2 prophylaxis adj6 (TB or tuberculosis or active TB).mp. or (tuberculosis adj2 prevention adj6 (TB or tuberculosis or active tb)).mp. or ((contact or prevention or prophylaxis or tracing) adj6 (TB or tuberculosis or active tb).mp. 2. exp Tuberculosis, Multidrug-Resistant/ or exp Extensively Drug-Resistant Tuberculosis/ or Tuberculosis Resistant.tw. or XDR tuberculosis.tw. or MDR tuberculosis.tw. or xdr.tw. or mdr.tw. 3. ethambutol.mp. or exp Ethambutol/ or ethionamide.mp. or exp Ethionamide/ or fluoroquinolone.mp. or exp Fluoroquinolones/ or quinolone.mp. or exp Quinolones/ or FQN.mp. or ETM.mp. or exp Antitubercular Agents/ or exp Chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. or exp Rifampin/ or rifamp\$.mp. or RMP.mp. or RF.mp. or RIF.mp. or exp Rifamycins/ 4. 1 and 2 and 3 5. Animals/ not humans/ 6. 4 not 5

PRISMA de la pregunta 6

En la figura 7, se muestra la estrategia PRISMA de la pregunta 6.

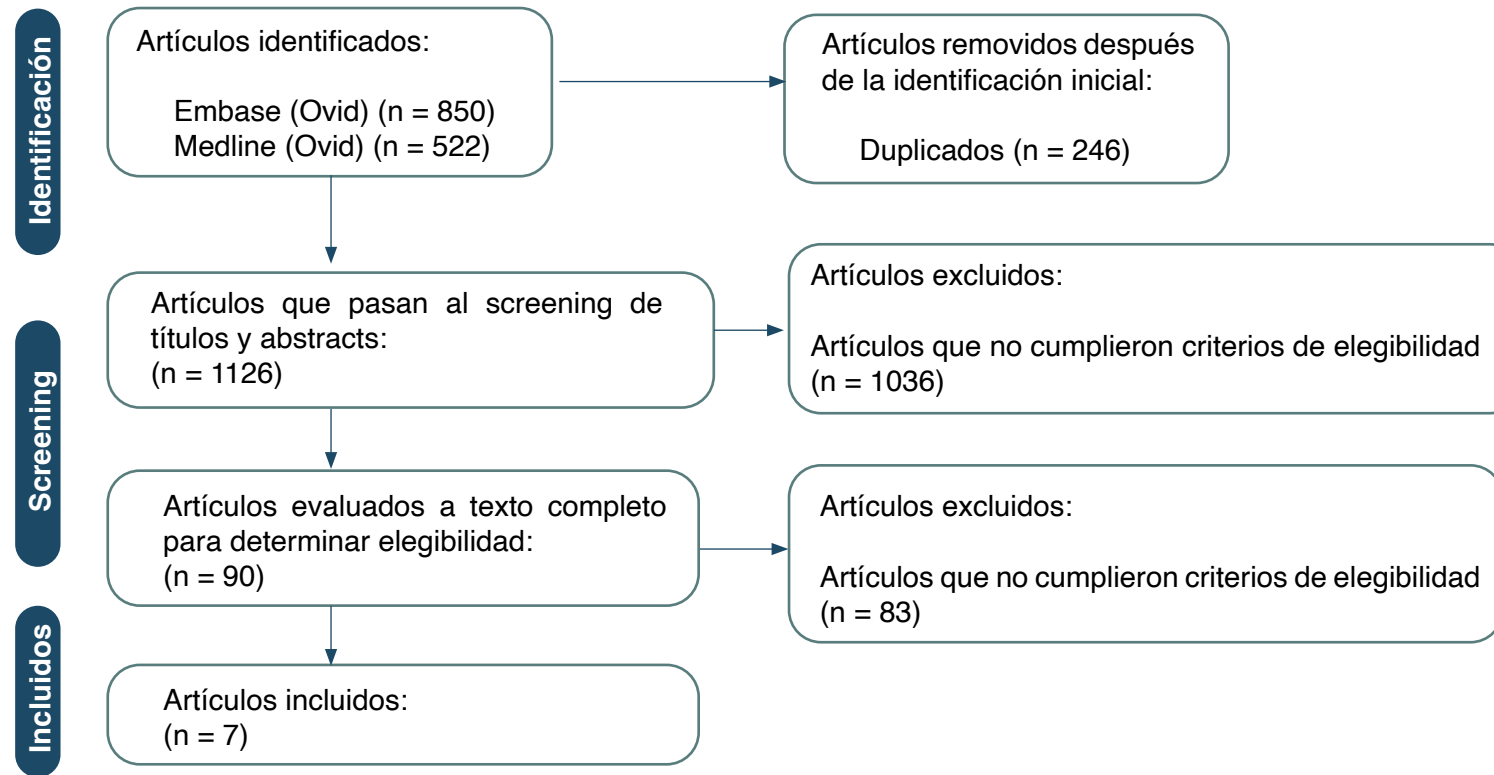


Figura 7. Flujograma de selección de artículos PRISMA de la pregunta 6

Estudios incluidos en la pregunta 6

En la *tabla 57*, se describen los siete estudios incluidos en la pregunta 6, pero ninguno se utilizó como insumo para la certeza en la evidencia.

Tabla 57. Estudios incluidos en la pregunta 6

Autor, año	DOI	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Hallazgos relacionados a la pregunta
Malik, 2021 ^{49,52}	https://doi.org/10.1093/cid/ciz502	Cohorte retrospectiva	352 (94 <5 años y 258 de 5-17 años)	1. Levofloxacin (15–20 mg/kg para niños de 5 años o menos; 7,5–10 mg/kg para mayores de 5 años; dosis máx: 1000 mg/día) y etambutol (15-25 mg/kg; dosis máx: 2000 mg/día)	Enfermaron: 0
				2. Levofloxacin (15–20 mg/kg para niños de 5 años o menos; 7,5–10 mg/kg para mayores de 5 años; dosis máx: 1000 mg/día) y etionamida (15-20 mg/kg; dosis máx: 750 mg/día)	Reacciones adversas: incluye adultos; régimen con etambutol, n (%) (n = 113): gastrointestinal 5 (4,4), ictericia 1 (0,9), generalizados 9 (8,0), reumáticos 3 (2,7), alteraciones menstruales 0 (0), renales 1 (0,9). Régimen con etionamida, n (%) (n = 59): gastrointestinales 14 (23,7), ictericia 0 (0), generalizados 15 (25,4), reumáticos 3 (2,7), alteraciones menstruales 1 (1,7), renales 0 (0).
				3. Moxifloxacin (7,5-10 mg/kg; dosis máx: 400 mg/día) y etambutol (15-25 mg/kg; dosis máx: 2000 mg/día)	Cumplimiento: 56,3 %; once (30,6 %) de los 36 contactos que experimentaron reacciones adversas abandonaron el tratamiento.
				4. Moxifloxacin (7,5-10 mg/kg; dosis máx: 400 mg/día) y etionamida (15-20 mg/kg; dosis máx: 750 mg/día)	
Adler-Shohet, 2014 ⁴⁷	DOI: 10,1097/INF,0000000000000260	Cohorte retrospectiva	118 niños	1. Levofloxacin/pirazinamida	Enfermaron: 0
				2. Levofloxacin	Reacciones adversas: todos los que tomaron fármacos reportaron al menos un efecto adverso. Los síntomas más comunes incluyeron artralgias y mialgias ⁸ , dolor abdominal ⁸ y elevación de enzimas hepáticas ⁸ . Siete niños presentaron fotosensibilidad, y seis presentaron dolor de tobillo/Aquiles, sarpullido, vómitos u ojos rojos.
				3. Pirazinamida/etambutol	

Continúa tabla

Autor, año	DOI	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Hallazgos relacionados a la pregunta
Feja, 2008 ⁵¹	https://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181783aca	Cohorte prospectiva	51	Al menos 1 mes de terapia con uno o más medicamentos de segunda línea para TB MDR o ILTB-MDR, o fueron tratados con pirazinamida y etambutol para TBIL-MDR. Los medicamentos de segunda línea incluyeron agentes quinolona (ciprofloxacina, levofloxacina, o ofloxacina), cicloserina, etionamida, estreptomina, ácido para-aminosalicílico, capreomicina y/o amikacina.	<p>Enfermaron: 0</p> <p>Reacciones adversas: entre aquellos con TBIL-MDR y con registros clínicos disponibles, 8 (24 %) de 22 experimentaron efectos adversos atribuidos a la terapia farmacológica. La toxicidad gastrointestinal fue la más común, incluyendo náuseas/vómitos en 5 sujetos, acompañada de dolor abdominal en 3, y pruebas de función hepática elevadas en 2. Dos sujetos experimentaron cambios de comportamiento descritos como «depresión y nerviosismo». Un sujeto desarrolló un sarpullido descrito como «urticaria con picazón en el tronco y las piernas» y otro experimentó dolor en las articulaciones. Solo aquellos con pruebas de función hepática elevadas discontinuaron el tratamiento.</p>
Malik, 2021 ⁵²	https://doi.org/10.3201/eid2703.203916	Cohorte prospectiva	800 (283 <15 años)	Régimen de 2 fármacos por 6 meses: levofloxacina/etambutol o levofloxacina/etionamida o moxifloxacina/etambutol o moxifloxacina/etionamida.	<p>Enfermaron: 2</p> <p>Reacciones adversas: no reportadas</p> <p>Cumplimiento: 70 % (121).</p>
Bamrah, 2016 ⁵³	DOI: 10,5588/ijtld,13,0028	Cohorte prospectiva	119: 43 tenían 17 años o menos	<p>Tuberculosis resistente a INH, RMP y ETH: adultos mayores de 12 años: MFX 400 mg por vía oral al día y EMB 15 mg/kg por vía oral al día durante 12 meses.</p> <p>Niños ≤12 años: LVX 20 mg/kg por vía oral al día y EMB 15 mg/kg por vía oral al día.</p> <p>Tuberculosis resistente a INH, RMP, PZA, EMB y SM: adultos mayores de 12 años: MFX 400 mg por vía oral al día durante 12 meses.</p> <p>Niños ≤12 años: LVX 20 mg/kg por vía oral al día y ETH 20 mg/kg por vía oral al día.</p>	<p>Enfermaron: 0</p> <p>Reacciones adversas: 33 % náuseas, 26 % mareos/dolor de cabeza, 15 % fatiga, 9 % mialgias, 8 % dolor abdominal, 1% ictericia. Los porcentajes expresan los 104 que iniciaron tratamiento.</p> <p>Cumplimiento: 97,67 % de los de 17 años o menos</p>
Garcia-Prats, 2014 ⁵⁴	DOI: 10,5588/ijtld,13,0872	Cohorte retrospectiva	38	Terapia preventiva que comprende ofloxacina, etambutol y dosis altas de INH.	<p>Enfermaron: 0</p> <p>Reacciones adversas: un niño presentó hemoptisis y otro trastornos del sueño.</p> <p>Cumplimiento: 87,50 % de los 24 que iniciaron</p>

Continuación tabla

Autor, año	DOI	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Hallazgos relacionados a la pregunta
Schaaf, 2002 ⁵⁵	DOI: 10,1542/peds,109,5,765	Cohorte retrospectiva	125	<p>Todos los niños infectados y todos los menores de 2 años que no recibieron tratamiento o quimioprofilaxis previa para TB recibieron quimioprofilaxis con isoniazida en dosis altas de 15 a 20 mg/kg/día, pirazinamida 25 a 35 mg/kg/día, etionamida 10 a 15 mg/kg/día y/o etambutol 15 a 20 mg/kg/día y/ofloxacina 15 mg/kg/día por 6 meses. Los últimos 2 fármacos fueron incluidos según la susceptibilidad de la cepa MDR de M. tuberculosis del caso índice adulto. Los niños que recibieron tratamiento previo para TB o quimioprofilaxis con isoniazida con o sin rifampicina/pirazinamida no recibieron otro curso de quimioprofilaxis rutinariamente, excepto cuando los padres lo preferían en lugar de solo seguimiento.</p>	<p>Enfermaron: intervención 6 sin tratamiento. Dos (5 %) de 41 niños que recibieron quimioprofilaxis adecuada y 13 (20 %) de 64 que no la recibieron desarrollaron TB durante el seguimiento (razón de probabilidades: 4,97)</p>
				<p>Grupo de comparación: los que recibieron quimioprofilaxis adecuada y los que no.</p>	<p>Reacciones adversas: la etionamida fue utilizada en el tratamiento o profilaxis de 61 (51 %) niños. Treinta (49 %) niños experimentaron efectos secundarios gastrointestinales y se suspendió en 4 casos. No hubo diferencia en la aparición de efectos secundarios atribuibles a etionamida en niños menores o mayores de 2 años. Ofloxacina se administró principalmente para el tratamiento a 15 niños durante</p>

EtD de la pregunta 6

En la tabla 58, se observa el EtD de la pregunta 6

Tabla 58. EtD de la pregunta 6

Problema: ¿es el problema una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> No Probablemente no Probablemente no Sí (X) Varía No se sabe 	Es una prioridad la prevención de la TB activa entre contactos de TB MDR para lograr el control de la transmisión de la TB MDR.	
Efectos deseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> Trivial Pequeño Moderado Grande Varía (X) No se sabe 	<p>No hay suficiente evidencia en MDR.</p> <p>Aunque se cree que podría cortar la cadena de transmisión de la TB MDR y disminuir la morbilidad, complicaciones, secuelas y mortalidad entre niños contacto de TB MDR.</p>	
Efectos indeseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> Trivial Pequeño (X) Moderado Grande Varía No se sabe 	Son moderados porque los eventos adversos que se refieren en general no son tan graves y se pueden vigilar y evitar secuelas si se hace un seguimiento adecuado.	
Certeza de la evidencia: ¿cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> Muy bajo (X) Bajo Moderado Alto No hay estudios incluidos 	Baja	Existen ensayos clínicos en curso que podrán dar mejor evidencia para tomar esta decisión.

Continuación tabla

Valores: ¿existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Incertidumbre o variabilidad importante • Posible incertidumbre o variabilidad importante • Probablemente no Incertidumbre o variabilidad importante (X) • No incertidumbre o variabilidad importante 	<p>No existe la información de un estudio en nuestro contexto.</p> <p>El personal de salud podría buscar evitar casos nuevos de TB.</p> <p>La evidencia indirecta de la adherencia podría indicar que la incertidumbre y la variabilidad son situaciones comunes.</p>	
Balance de efectos: ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención (X) • Favorece la intervención • Varía • No se sabe 	<p>Con base en la incertidumbre y la baja calidad de la evidencia, ¿el balance está a favor de los efectos deseables?</p> <p>Considerar la evidencia indirecta de la tuberculosis sensible (evidencia sólida).</p>	

Continúa tabla

Continuación tabla

Recursos requeridos: ¿qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Costos grandes • Costos moderados (X) • Costos y ahorros insignificantes • Ahorros moderados • Ahorros grandes • Varía • No se sabe 	<p>Los costos de los medicamentos no son muy altos para el sistema de salud colombiano.</p> <p>Precios (COP) aproximados Isoniazida tabletas (6 meses): 838 080. Isoniazida tabletas (9 meses): 1 258 000. Rifampicina jarabe (4 meses): 1 360 000. Rifampicina tabletas (4 meses): 160 000.</p> <p>8,5 veces más caro el jarabe Isoniazida/rifampicina jarabe (3 meses): 678 666. Isoniazida/rifampicina tabletas (4 meses): 718 666. Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (3 meses): 150 268. Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (4 meses): 168 292. El costo del levofloxacino por 250 mg caja (blíster 10x10 tabletas), valor unitario por tabletas: 1196.</p>	
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos: ¿cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto (X) • o hay estudios incluidos 	<p>Fuente confiable para los costos del tratamiento.</p>	
Costo-efectividad: ¿la costo-efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • No hay estudios incluidos (X) 	<p>No hay estudios de efectividad, realmente (no tienen grupos de comparación), y menos de costo-efectividad.</p>	

Continuación tabla

Equidad: ¿cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacto • Probablemente incrementa (X) • Incrementa • Varía • No se sabe 	<p>El impacto en la equidad sería alto si se diera tratamiento, puesto que se permitiría que todos los pacientes contacto de TB puedan acceder a una medida preventiva.</p>	
Aceptabilidad: ¿es la intervención aceptable para los actores clave?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente no (X) • Sí • Varía • No se sabe 	<p>Los efectos adversos limitan el inicio del tratamiento u ocasionan su suspensión. (Benjumea, 2018).</p>	
Viabilidad: ¿es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente no (X) • Sí • Varía • No se sabe 	<p>El medicamento está disponible, tiene un costo razonable, se requerirían recomendaciones en favor de la intervención.</p>	

Resumen de los juicios pregunta 6

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente no	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Valores	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no incertidumbre o variabilidad importante	No incertidumbre o variabilidad importante			
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos requeridos	Costos grandes	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No hay estudios incluidos
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Viabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Tipo de recomendación pregunta 6

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional tanto para la intervención como para la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Actualización en respuesta a nueva evidencia

Posterior a la reunión del grupo y formulación de la recomendación descrita arriba (Octubre 2023), y durante el proceso de corrección y preparación de la guía final, el grupo supo de la disponibilidad de resultados preliminares de dos de los ensayos clínicos. Los resultados preliminares de los estudios de V-QUINN⁵⁶ y TB-CHAMP⁵⁷ están resumidos en la GPC de WHO⁵⁸. El TB-CHAMP fue un estudio en niños en contacto con TB resistente aleatorizados a levofloxacin o placebo, y encontró que levofloxacin parece disminuir la probabilidad de TB confirmada (3 contra 7 casos) al año de tratamiento. El V-QUINN aleatorizó adultos a las mismas intervenciones, y también encontró disminución en la incidencia de TB (6 contra 11 casos). Esta evidencia fue usada por la GPC de la OMS de septiembre de 2024, para recomendar la levofloxacin en pacientes (sin distinción de edad).

El grupo desarrollador de esta GPC realizó una reunión extraordinaria para analizar esta evidencia en octubre de 2024. La evidencia exclusiva de niños TB-CHAMP pareciese mostrar un efecto a favor de levofloxacin (RR 0,44; IC 95 % 0,11 a 1,70). El V-QUINN, por su parte, tuvo resultados algo similares (RR 0,54; 0,20 a 1,46). Un metaanálisis de estos estudios arroja un efecto combinado que parece favorecer a la levofloxacin (RR 0,50; IC 95 % 0,23 a 1,12), pero con un IC 95 % que cruza la línea de no efecto. Esta evidencia fue evaluada como de moderada certeza. En cuanto a eventos adversos a corto plazo, no hubo diferencias en el metaanálisis entre levofloxacin y placebo (RR 1,01; IC 95 % 0,36 a 2,82).

El grupo reevaluó la recomendación inicial y consideró recomendar de forma condicional la levofloxacin en los niños en contacto con casos de TB resistente dada la evidencia de moderada calidad que parece favorecer la levofloxacin. No se decidió recomendación fuerte porque al no conocer la versión final de los estudios (no publicados aún), y dada la imprecisión del resultado existe aún baja posibilidad de que no haya efecto (futura evidencia puede ayudar en este aspecto). La levofloxacin es una molécula que podría tener algunas limitaciones de factibilidad y disponibilidad, desconocemos su seguridad a largo plazo (eventos adversos medidos hasta 30 días después de terminar el tratamiento) (no población), no conocemos la seguridad a largo plazo, requiere aprobación del INVIMA⁵⁹ en el país para esta en presentaciones para niños y, además, se desconoce la costo-efectividad en nuestro medio.

Síntesis de evidencia de la pregunta 7

PICO de la pregunta 7

En la tabla 59, se muestra la estrategia PICO de la pregunta 7.

Tabla 59. Estrategia PICO de la pregunta 7

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
<p>¿Cuál es la utilidad de la observación clínica estrecha sin tratamiento farmacológico a los niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con TB cuando el período de infección es superior a un año de acuerdo con la edad?</p>	<p>Niños y adolescentes menores de 18 años inmunocompetentes contacto de casos de TB pulmonar, no infectados por el VIH, con período de infección superior a un año.</p>	<p>La observación clínica estrecha sin tratamiento farmacológico.</p>	<p>La observación clínica estrecha con tratamiento farmacológico.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desarrollo de TB activa al año de seguimiento. 2. Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento. 3. Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento. 4. Confirmación bacteriológica de TB dentro los primeros 2 años luego de la exposición. 5. Mortalidad a los 5 años de seguimiento. 6. Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad). 7. Hepatotoxicidad. 8. Suspensión del tratamiento por evento adverso. 9. Adherencia/cumplimiento de tratamiento. 10. Complicaciones de la TB activa.

Búsqueda de la pregunta 7

En la [tabla 60](#), se muestra la estrategia búsqueda de la pregunta 7.

Tabla 60. Estrategia de búsqueda de la pregunta 7

Medline (ovid)	Embase
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*). ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. or latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ or latent tuberculosis infection.mp. or LTBI.mp. or exp Mycobacterium/ or mycobacterium. ti,ab. or tuberculosis/ or peritonitis, tuberculous/ or exp tuberculoma/ or tuberculosis, bovine/ or exp tuberculosis, cardiovascular/ or exp tuberculosis, central nervous system/ or tuberculosis, cutaneous/ or erythema induratum/ or tuberculosis, endocrine/ or tuberculosis, gastrointestinal/ or tuberculosis, hepatic/ or exp tuberculosis, lymph node/ or tuberculosis, miliary/ or tuberculosis, multidrug-resistant/ or tuberculosis, ocular/ or tuberculosis, oral/ or tuberculosis, osteoarticular/ or tuberculosis, pleural/ or tuberculosis, pulmonary/ or tuberculosis, splenic/ or tuberculosis, urogenital/ or (tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab. 3. th.fs or (therap\$3 or treatment\$1 or therapeutic\$1).af. Or clinical observation.mp. or exp Antitubercular Agents/ or exp Chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. 4. and/1-3 5. Animals/ not humans/ 6. 4 not 5 7. limit 6 to humans 	<ol style="list-style-type: none"> 1. or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. or latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ or latent tuberculosis infection.mp. or LTBI.mp. or exp Mycobacterium/ or mycobacterium. ti,ab. or tuberculosis/ or peritonitis, tuberculous/ or exp tuberculoma/ or tuberculosis, bovine/ or exp tuberculosis, cardiovascular/ or exp tuberculosis, central nervous system/ or tuberculosis, cutaneous/ or erythema induratum/ or tuberculosis, endocrine/ or tuberculosis, gastrointestinal/ or tuberculosis, hepatic/ or exp tuberculosis, lymph node/ or tuberculosis, miliary/ or tuberculosis, multidrug-resistant/ or tuberculosis, ocular/ or tuberculosis, oral/ or tuberculosis, osteoarticular/ or tuberculosis, pleural/ or tuberculosis, pulmonary/ or tuberculosis, splenic/ or tuberculosis, urogenital/ or (tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab. 3. th.fs or (therap\$3 or treatment\$1 or therapeutic\$1).af. Or clinical observation.mp. or exp Antitubercular Agents/ or exp Chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. 4. and/1-3 5. Animals/ not humans/ 6. 4 not 5 7. limit 6 to humans

Estudios incluidos en la pregunta 7

En la tabla 61, se muestran los estudios incluidos en la pregunta 7.

Tabla 61. Estudios incluidos en la pregunta 7

Documento	Métodos	Hallazgos	Interpretación
<p>Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR; Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. <i>Lancet</i>. 2020 Mar 21;395(10228):973-984. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30166-5. PMID: 32199484; PMCID: PMC7289654.</p>	<p>RSL</p> <p>En esta revisión sistemática y metaanálisis, investigamos el desarrollo de tuberculosis en niños con exposición cercana a un caso de tuberculosis y que fueron seguidos para detectar enfermedad incidente. Restringimos nuestra búsqueda a estudios de cohorte publicados entre el 1 de enero de 1998 y el 6 de abril de 2018, en las bases de datos electrónicas MEDLINE, Web of Science, BIOSIS y Embase. Se solicitaron datos de participantes individuales y una lista predefinida de variables a los autores de todos los estudios elegibles, incluidas características del niño expuesto, del caso índice y del entorno. Para ser elegibles en el análisis final, los conjuntos de datos debían incluir: (1) individuos menores de 19 años; (2) seguimiento para tuberculosis por un mínimo de 6 meses; (3) individuos con exposición domiciliar o cercana a una persona con tuberculosis; (4) información sobre la edad y sexo del niño; y (5) fechas de inicio y fin del seguimiento.</p> <p>Los estudios que evaluaron tuberculosis incidente sin fechas o tiempo de seguimiento fueron excluidos. Nuestros dos objetivos principales fueron: (1) estimar el riesgo de desarrollar tuberculosis según el período de seguimiento, demografía (edad, región) y atributos clínicos (VIH, estado de infección por tuberculosis, tuberculosis previa); y (2) estimar la efectividad de la terapia preventiva y la vacunación con BCG en el riesgo de desarrollar tuberculosis.</p> <p>Estimamos las probabilidades de tuberculosis prevalente con modelos logísticos de efectos mixtos y calculamos las razones de riesgo ajustadas (HR) para tuberculosis incidente con modelos de regresión de Poisson de efectos mixtos. La efectividad de la terapia preventiva contra la tuberculosis incidente se estimó mediante emparejamiento por puntaje de propensión. El protocolo del estudio está registrado en PROSPERO (CRD42018087022).</p>	<p>En total, grupos de estudio de 46 estudios de cohorte en 34 países—29 (63 %) estudios prospectivos y 17 (37%) retrospectivos—aceptaron compartir sus datos y se incluyeron en el análisis final. Se evaluaron 137 647 niños expuestos a tuberculosis al inicio y se realizó seguimiento a 130 512 niños durante 429 538 personas-año, durante los cuales se diagnosticaron 1299 casos de tuberculosis prevalente y 999 casos de tuberculosis incidente.</p> <p>Los niños que no recibieron terapia preventiva con un resultado positivo para infección por tuberculosis tuvieron una incidencia acumulada de tuberculosis a 2 años significativamente mayor que los niños con resultado negativo, y esta incidencia fue mayor entre los niños menores de 5 años (19,0 % [IC 95 % 8,4–37,4]). La efectividad de la terapia preventiva fue del 63 % (HR ajustado 0,37 [IC 95 % 0,30–0,47]) en todos los niños expuestos y del 91 % (HR ajustado 0,09 [0,05–0,15]) en aquellos con resultado positivo para infección por tuberculosis. Entre todos los niños menores de 5 años que desarrollaron tuberculosis, el 83 % fue diagnosticado dentro de los 90 días de la visita inicial.</p>	<p>El riesgo de desarrollar tuberculosis entre los lactantes y niños pequeños expuestos es muy alto. La mayoría de los casos ocurrieron pocas semanas después del inicio de la investigación de contactos y podrían no ser prevenibles mediante profilaxis. Esto sugiere que se necesitan estrategias alternativas de prevención, como el inicio más temprano de la terapia preventiva mediante el diagnóstico rápido de casos adultos o enfoques de cribado a nivel comunitario.</p>

EtD de la pregunta 7

En la tabla 62, se muestra el EtD de la pregunta 7

Tabla 62. EtD de la pregunta 7

Problema: ¿es el problema una prioridad?						
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales				
<ul style="list-style-type: none"> No Probablemente no Probablemente no Sí (X) Varía No se sabe 	<p>No se sabe a ciencia cierta qué tan frecuentes son los casos de niños que llegan después de un año; sin embargo, estos se ven limitados en el acceso a la terapia.</p> <p>La Estrategia Fin a la TB tiene como objetivo poner fin a la epidemia mundial de tuberculosis, reduciendo el número de muertes en un 95 % y la tasa de incidencia en un 90 % entre 2015 y 2035 y debe evitarse cualquier caso de tuberculosis en el futuro como estrategia de salud pública.</p> <p>Hay que considerar que, un paciente no tratado, siempre tendrá la probabilidad de desarrollar tuberculosis activa.</p>					
Efectos deseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos deseables anticipados?						
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales				
<ul style="list-style-type: none"> Trivial Pequeño Moderado Grande (X) Varía No se sabe 	<p>Los niños expuestos que no reciben terapia preventiva tienen un riesgo de desarrollar la enfermedad dentro de los 2 años posteriores al contacto. En contraste con las estimaciones anteriores, que sugerían que el riesgo se reduce al 5 % en niños de 2 a 5 años, la RSL encontró que este grupo de edad tenía un riesgo acumulado de tuberculosis de 2 años del 19 %.</p> <p>Los niños que no recibieron terapia preventiva con un resultado positivo para la infección tuberculosa tuvieron una incidencia de tuberculosis acumulada de 2 años significativamente más alta que los niños con un resultado negativo para la infección tuberculosa, y esta incidencia fue mayor entre los niños menores de 5 años.</p> <p>La eficacia de la terapia preventiva para prevenir la tuberculosis incidente es alta: 91 % entre los niños con infección tuberculosa.</p> <p>La mayoría de los niños (82 % de los niños con infección tuberculosa y 83 % de todos los niños menores de 5 años) desarrollan tuberculosis a las pocas semanas de la visita inicial de investigación de contactos de referencia (no al año).</p> <table border="1" data-bbox="432 1092 2268 1458"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Impacto</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tuberculosis activa</td> <td>La RSL de Martínez reportó que en niños TST o IGRA positivo, la incidencia de TB activa por 100 personas/año fue de 3,9 a los 91–365 días, 1,2 a los 366–730 días y 1,1 a >730 días desde el inicio. El riesgo acumulado a 2 años de desarrollar TB entre los niños que no recibieron terapia preventiva varió según edad y estado de infección. En niños sin tratamiento, el riesgo acumulativo a 2 años tenía forma de U según edad: 7,6 % en <5 años, 5,2 % 5-9 años (p = 0,0027 comparados con <5 años) y 5,6 % de 10-14 años (p = 0,0145 comparado con <5 años), seguido de un aumento posterior en riesgo de 6,7 % entre mayores de 15 años (p = 0,3491 comparado con <5 años).</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Impacto	Tuberculosis activa	La RSL de Martínez reportó que en niños TST o IGRA positivo, la incidencia de TB activa por 100 personas/año fue de 3,9 a los 91–365 días, 1,2 a los 366–730 días y 1,1 a >730 días desde el inicio. El riesgo acumulado a 2 años de desarrollar TB entre los niños que no recibieron terapia preventiva varió según edad y estado de infección. En niños sin tratamiento, el riesgo acumulativo a 2 años tenía forma de U según edad: 7,6 % en <5 años, 5,2 % 5-9 años (p = 0,0027 comparados con <5 años) y 5,6 % de 10-14 años (p = 0,0145 comparado con <5 años), seguido de un aumento posterior en riesgo de 6,7 % entre mayores de 15 años (p = 0,3491 comparado con <5 años).	
Desenlaces	Impacto					
Tuberculosis activa	La RSL de Martínez reportó que en niños TST o IGRA positivo, la incidencia de TB activa por 100 personas/año fue de 3,9 a los 91–365 días, 1,2 a los 366–730 días y 1,1 a >730 días desde el inicio. El riesgo acumulado a 2 años de desarrollar TB entre los niños que no recibieron terapia preventiva varió según edad y estado de infección. En niños sin tratamiento, el riesgo acumulativo a 2 años tenía forma de U según edad: 7,6 % en <5 años, 5,2 % 5-9 años (p = 0,0027 comparados con <5 años) y 5,6 % de 10-14 años (p = 0,0145 comparado con <5 años), seguido de un aumento posterior en riesgo de 6,7 % entre mayores de 15 años (p = 0,3491 comparado con <5 años).					

Efectos indeseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial • Pequeño (X) • Moderado • Grande • Varía • No se sabe 	Menos eventos adversos en 4R frente a 9H .	
Certeza de la evidencia: ¿cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado (X) • Alto • No hay estudios incluidos 	De alta calidad con datos de pacientes individuales en múltiples contextos. El estudio ideal no existe o no ha sido publicado.	
Valores: ¿existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Incertidumbre o variabilidad importante • Posible incertidumbre o variabilidad importante • Probablemente no Incertidumbre o variabilidad importante • No Incertidumbre o variabilidad importante (X) 	Los valores parecen ser a favor de tratamientos cortos.	

Continuación tabla

Balance de efectos: ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención (X) • Favorece la intervención • Varía • No se sabe 	<p>Llega el niño contacto después de un año. ¿Cómo le iría mejor al paciente? Con la COMPARACIÓN: no dar nada Con la INTERVENCIÓN: dar tratamiento (tiene eventos adversos poco frecuentes y serios).</p>	
Recursos requeridos: ¿qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Costos grandes • Costos moderados (X) • Costos y ahorros insignificantes • Ahorros moderados • Ahorros grandes • Varía • No se sabe 	<p>Precios (COP) aproximados Isoniazida tabletas (6 meses): 838 080 Isoniazida tabletas (9 meses): 1 258 000 Rifampicina jarabe (4 meses): 1 360 000 Rifampicina tabletas (4 meses): 160 000 8,5 veces más caro el jarabe Isoniazida/rifampicina jarabe (3 meses): 678 666 Isoniazida/rifampicina tabletas (4 meses): 718 666 Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (3 meses): 150 268 Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (4 meses): 168 292</p>	

Continúa tabla

Continuación tabla

Certeza de la evidencia de los recursos requeridos: ¿cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto (X) • No hay estudios incluidos 	Buena	
Costo-efectividad: ¿la costo-efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • No hay estudios incluidos (X) 	<p>Programa de evaluación y de fortalecimiento que mejore los programas ya existentes para tratar la tuberculosis es costo-efectivo, requiere costos adicionales que terminan siendo bajos relacionados con el beneficio de efectividad obtenido como el aumento en un 50 % de los contactos tratados (Oxlade y col., 2021).</p> <p>La implementación de la intervención de tres fases (evaluación del programa ILTB, toma de decisiones locales y actividades de fortalecimiento) versus (atención estándar de ILTB) puede proporcionar un mecanismo para ampliar la prevención de la tuberculosis, particularmente en países de bajos y medianos ingresos (Benín, Canadá, Ghana, Indonesia y Vietnam). El costo total de la intervención, más la atención clínica de ILTB por contacto adicional que inicia el tratamiento, se estimó en CAD (dólares canadienses) \$ 1 348 (rango 724 a 9 708).</p>	

Continúa tabla

Continuación tabla

Equidad: ¿cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacto • Probablemente incrementa • Incrementa (X) • Varía • No se sabe 	<p>Crear programas de tuberculosis con estrategias diferenciales como acceso preferencial, apoyo de voluntarios y económico mejoraría los resultados globales en población vulnerable (Cramm y col., 2011).</p> <p>Entre los médicos, debe mejorar la educación para que exista conciencia del beneficio de la terapia antituberculosa que impida que un grupo de sujetos no tenga acceso cuando se beneficiaría de ella (Spruijt y col., 2019; Belgaumkar y col., 2018).</p> <p>Involucrar a los cuidadores en la toma de decisiones acerca de la terapia (Hirsch-Moverman y col., 2018).</p> <p>Garantizar el seguimiento, especialmente de los sujetos que viven lejos de los centros de atención, aumenta la adherencia independiente de que pudieron haber consultado tarde con una infección avanzada (Robsky y col., 2020).</p> <p>Eliminar las barreras de acceso identificadas por los pacientes mejoraría la equidad (Ouédraogo y col., 2006; Barss y col., 2020).</p>	
Aceptabilidad: ¿es la intervención aceptable para los actores clave?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí (X) • Sí • Varía • No se sabe 	<p>Limitaciones en los eventos adversos.</p>	
Viabilidad: ¿es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí (X) • Varía • No se sabe 	<p>Sin impedimentos grandes.</p>	

Continúa tabla

Resumen de los juicios pregunta 7

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente no	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Valores	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no Incertidumbre o variabilidad importante	No Incertidumbre o variabilidad importante			
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos requeridos	Costos grandes	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No hay estudios incluidos
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Viabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Tipo de recomendación pregunta 7

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional tanto para la intervención como para la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	○	○	○	☑

Síntesis de evidencia Pregunta 8

PICO de la pregunta 8

En la tabla 63, se muestra la estrategia PICO de la pregunta 8

Tabla 63. Estrategia PICO de la pregunta 8

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces (resultados)
¿En el período de ventana inmunológica de exposición a TB se debe suministrar tratamiento preventivo a los niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con TB?	En niños y adolescentes menores de 18 años en período de ventana inmunológica por contacto con pacientes con TB pulmonar activa.	Suministrar profilaxis (cualquier esquema).	No suministrar profilaxis.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desarrollo de TB activa al año de seguimiento. 2. Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento. 3. Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento. 4. Confirmación bacteriológica de TB dentro los primeros 2 años luego de la exposición. 5. Mortalidad a los 5 años de seguimiento. 6. Reacciones adversas (diferentes a hepatotoxicidad). 7. Hepatotoxicidad. 8. Suspensión del tratamiento por evento adverso. 9. Adherencia/cumplimiento de tratamiento. 10. Conversión de la prueba de tuberculina a los 3 meses.

Búsqueda de la pregunta 8

En la tabla 64, se muestra la estrategia de búsqueda de la pregunta 8.

Tabla 64. Estrategia de búsqueda de la pregunta 8

medline (ovid)	embase (ovid)
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. or latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ or latent tuberculosis infection.mp. or LTBI.mp. or exp Mycobacterium/ or mycobacterium.ti,ab. or tuberculosis/ or peritonitis, tuberculous/ or exp tuberculoma/ or tuberculosis, bovine/ or exp tuberculosis, cardiovascular/ or exp tuberculosis, central nervous system/ or tuberculosis, cutaneous/ or erythema induratum/ or tuberculosis, endocrine/ or tuberculosis, gastrointestinal/ or tuberculosis, hepatic/ or exp tuberculosis, lymph node/ or tuberculosis, miliary/ or tuberculosis, multidrug-resistant/ or tuberculosis, ocular/ or tuberculosis, oral/ or tuberculosis, osteoarticular/ or tuberculosis, pleural/ or tuberculosis, pulmonary/ or tuberculosis, splenic/ or tuberculosis, urogenital/ or (tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab. 3. th.fs or (therap\$3 or treatment\$1 or therapeutic\$1).af. Or clinical observation.mp. or exp Antitubercular Agents/ or exp Chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. 4. and/1-3 5. Animals/ not humans/ 6. 4 not 5 7. limit 6 to humans 	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease\$ or childhood disease\$).ti,ab,kf. or (adolescen\$ or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child\$ or girl? or infan\$ or juvenil\$ or kid? or minors or minors\$ or neonat\$ or neo-nat\$ or newborn\$ or new-born\$ or paediatric\$ or paediatric\$ or pediatric\$ or perinat\$ or preschool\$ or puber\$ or pubescen\$ or school\$ or teen\$ or toddler? or underage? or under-age? or youth\$).ti,ab,kf. or (pediatric\$ or paediatric\$ or infan\$ or child\$ or adolescen\$ or young).jn,jw. or (pediatric\$ or paediatric\$ or infan\$ or child\$ or adolescen\$ or young).in. 2. ((primary or prevent* or prophy*) adj4 treatment adj4 (tuberculosis or TB-exposed)).mp. 3. ((window or exposed or contact) adj4 (tuberculosis or TB-exposed)).mp. 4. 1 and (2 or 3) 5. Case-Control Studies/ or Control Groups/ or Matched-Pair Analysis/ or ((case\$ adj5 control\$) or (case adj3 comparison\$) or control group\$).ti,ab. 6. cohort studies/ or longitudinal studies/ or folbajo-up studies/ or prospective studies/ or retrospective studies/ 7. (quasiexperiment\$2 or quasi experiment\$2 or exogenous variation\$1 or natural experiment\$2 or Matched controls or interrupted time series or (controlled adj3 before adj3 after) or natural controls).ti,ab. 8. 5 or 6 or 7 9. 4 and 8 10. limit 9 to humans

Estudios incluidos en la pregunta 8

En la tabla 65, se observan los estudios incluidos en la pregunta 8.

Tabla 65. Estudios incluidos en la pregunta 8

Autor, año	DOI	Título	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Hallazgo relacionado con la pregunta
Cruz, 2019 ⁶⁰	https://dx.doi.org/10.3201/eid2503.181596	<i>Window Period Prophylaxis for Children Exposed to Tuberculosis, Houston, Texas, USA, 2007–2017</i>	Estudio de cohorte retrospectivo de niños <5 años remitidos a clínicas pediátricas de TB en Houston, Texas, EE. UU., durante 2007–2017.	841 niños de 12 departamentos de salud en el área metropolitana de Houston fueron atendidos por exposición a TB. De estos, 752 (89,4 %) iniciaron profilaxis en el período de ventana.	Durante este período, se ofreció profilaxis con isoniazida dos veces por semana (20–30 mg/kg/dosis, máximo 900 mg/d) bajo terapia preventiva observada directamente (DOPT) en el hogar del niño por trabajadores del departamento de salud.	En este estudio retrospectivo, evaluamos la seguridad de la profilaxis en el período de ventana y la proporción de conversiones de la prueba cutánea de tuberculina (TST) en niños <5 años que estuvieron expuestos a un adulto con tuberculosis durante 2007–2017. Los niños incluidos en este estudio tuvieron exámenes y radiografías de tórax sin hallazgos notables y resultados negativos en pruebas de infección por TB. En total, 752 niños (41 % convivían con el paciente índice) recibieron profilaxis durante el período de ventana, generalmente mediante terapia observada directamente con isoniazida. Ningún niño desarrolló hepatotoxicidad ni enfermedad de tuberculosis. La conversión de TST ocurrió en 37 niños (4,9 %) y se asoció con el hecho de que el paciente índice fuera el padre del niño (razón de probabilidades 3,2; IC 95 % 1,2–8,2). La conversión de TST no se asoció con los resultados del esputo, la positividad en el cultivo ni la convivencia. Dada la seguridad del medicamento y las dificultades con la estratificación del riesgo, los umbrales para iniciar la profilaxis en el período de ventana en niños expuestos deberían ser bajos.

EtD de la pregunta 8

En la tabla 66, se muestra el EtD de la pregunta 8

Tabla 66. EtD de la pregunta 8

Problema: ¿es el problema una prioridad?						
Juicio	Evidencia de investigación		Consideraciones adicionales			
<ul style="list-style-type: none"> No Probablemente no Probablemente sí Sí (X) Varía No se sabe 						
Efectos deseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos deseables anticipados?						
Juicio	Evidencia de investigación		Consideraciones adicionales			
<ul style="list-style-type: none"> Trivial Pequeño Moderado Grande Varía No se sabe (X) 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Impacto</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tuberculosis activa y eventos adversos</td> <td>El estudio más relevante (Cruz, 2019) evaluó niños asintomáticos menores de 6 meses con contacto reciente con TB independiente de resultados de pruebas y niños de 6 meses a 5 años con resultados iniciales de IGRA o TST, que comenzaron profilaxis en ventana (8-12 semanas después del contacto) (total 752 niños). El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en período de ventana o durante el seguimiento (Mediana 5,7 años; RIC 3,7–7,6) y 0,9 % presentaron algún evento adverso. La segunda TST evaluada a las 8 a 12 semanas fue positiva en 37 niños (4,9 %). En total, 35 (94,6 %) de 37 niños con infección completaron el tratamiento.</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Impacto	Tuberculosis activa y eventos adversos	El estudio más relevante (Cruz, 2019) evaluó niños asintomáticos menores de 6 meses con contacto reciente con TB independiente de resultados de pruebas y niños de 6 meses a 5 años con resultados iniciales de IGRA o TST, que comenzaron profilaxis en ventana (8-12 semanas después del contacto) (total 752 niños). El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en período de ventana o durante el seguimiento (Mediana 5,7 años; RIC 3,7–7,6) y 0,9 % presentaron algún evento adverso. La segunda TST evaluada a las 8 a 12 semanas fue positiva en 37 niños (4,9 %). En total, 35 (94,6 %) de 37 niños con infección completaron el tratamiento.	
Desenlaces	Impacto					
Tuberculosis activa y eventos adversos	El estudio más relevante (Cruz, 2019) evaluó niños asintomáticos menores de 6 meses con contacto reciente con TB independiente de resultados de pruebas y niños de 6 meses a 5 años con resultados iniciales de IGRA o TST, que comenzaron profilaxis en ventana (8-12 semanas después del contacto) (total 752 niños). El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en período de ventana o durante el seguimiento (Mediana 5,7 años; RIC 3,7–7,6) y 0,9 % presentaron algún evento adverso. La segunda TST evaluada a las 8 a 12 semanas fue positiva en 37 niños (4,9 %). En total, 35 (94,6 %) de 37 niños con infección completaron el tratamiento.					
Efectos indeseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos indeseables anticipados?						
Juicio	Evidencia de investigación		Consideraciones adicionales			
<ul style="list-style-type: none"> Trivial Pequeño (X) Moderado Grande Varía No se sabe 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Impacto</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tuberculosis activa y eventos adversos</td> <td>El estudio más relevante (Cruz, 2019) evaluó niños asintomáticos menores de 6 meses con contacto reciente con TB independiente de resultados de pruebas y niños de 6 meses a 5 años con resultados iniciales de IGRA o TST, que comenzaron profilaxis en ventana (8-12 semanas después del contacto) (total 752 niños). El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en período de ventana o durante el seguimiento (Mediana 5,7 años; RIC 3,7–7,6) y 0,9 % presentaron algún evento adverso. La segunda TST evaluada a las 8 a 12 semanas fue positiva en 37 niños (4,9 %). En total, 35 (94,6 %) de 37 niños con infección completaron el tratamiento.</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Impacto	Tuberculosis activa y eventos adversos	El estudio más relevante (Cruz, 2019) evaluó niños asintomáticos menores de 6 meses con contacto reciente con TB independiente de resultados de pruebas y niños de 6 meses a 5 años con resultados iniciales de IGRA o TST, que comenzaron profilaxis en ventana (8-12 semanas después del contacto) (total 752 niños). El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en período de ventana o durante el seguimiento (Mediana 5,7 años; RIC 3,7–7,6) y 0,9 % presentaron algún evento adverso. La segunda TST evaluada a las 8 a 12 semanas fue positiva en 37 niños (4,9 %). En total, 35 (94,6 %) de 37 niños con infección completaron el tratamiento.	
Desenlaces	Impacto					
Tuberculosis activa y eventos adversos	El estudio más relevante (Cruz, 2019) evaluó niños asintomáticos menores de 6 meses con contacto reciente con TB independiente de resultados de pruebas y niños de 6 meses a 5 años con resultados iniciales de IGRA o TST, que comenzaron profilaxis en ventana (8-12 semanas después del contacto) (total 752 niños). El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en período de ventana o durante el seguimiento (Mediana 5,7 años; RIC 3,7–7,6) y 0,9 % presentaron algún evento adverso. La segunda TST evaluada a las 8 a 12 semanas fue positiva en 37 niños (4,9 %). En total, 35 (94,6 %) de 37 niños con infección completaron el tratamiento.					

Certeza de la evidencia: ¿cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo (X) • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos 		
Valores: ¿existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Incertidumbre o variabilidad importante • Posible incertidumbre o variabilidad importante • Probablemente no • Incertidumbre o variabilidad importante (X) • No • Incertidumbre o variabilidad importante 		
Balance de efectos: ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención (X) • Favorece la intervención • Varía • No se sabe 	<p>La comparación: no dar tratamiento. La intervención: dar tratamiento.</p>	

Continuación tabla

Recursos requeridos: ¿qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Costos grandes • Costos moderados (X) • Costos y ahorros insignificantes • Ahorros moderados • Ahorros grandes • Varía • No se sabe 		
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos: ¿cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto (X) • No hay estudios incluidos 		
Costo-efectividad: ¿la costo-efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • No hay estudios incluidos (X) 		

Continúa tabla

Continuación tabla

Equidad: ¿cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacto • Probablemente incrementa (X) • Incrementa • Varía • No se sabe 		
Aceptabilidad: ¿es la intervención aceptable para los actores clave?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí (X) • Si • Varía • No se sabe 		
Viabilidad: ¿es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí (X) • Sí • Varía • No se sabe 		

Continúa tabla

Resumen de los juicios pregunta 8

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente no	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Valores	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no Incertidumbre o variabilidad importante	No Incertidumbre o variabilidad importante			
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos requeridos	Costos grandes	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No hay estudios incluidos
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Viabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Tipo de recomendación pregunta 8

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional tanto para la intervención como para la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	○	○	○	◻

Síntesis de evidencia pregunta 9

PICO de la pregunta 9

En la tabla 67, se muestra la estrategia PICO de la pregunta 9

Tabla 67. Estrategia PICO de la pregunta 9

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces (resultados)
¿Cuáles serían las pruebas para monitoreo de efectos adversos en el seguimiento durante el tratamiento de TB latente en niños y adolescentes menores de 18 años?	En niños y adolescentes menores de 18 años con diagnóstico de TB latente en tratamiento.	Monitoreo clínico periódico (náuseas, emesis, dolor abdominal, inapetencia, astenia, adinamia, coluria, acolia, ictericia, lesiones mucocutáneas, alteraciones neurológicas) con o sin pruebas hepáticas: ALT, AST, bilirrubinas y otras pruebas según el esquema de tratamiento.	Cuidado estándar Manejo regular.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Frecuencia de eventos adversos en el seguimiento durante el tratamiento. 2. Frecuencia de eventos adversos graves en el seguimiento durante el tratamiento.

Búsqueda de la pregunta 9

En la tabla 68, se muestra la estrategia de búsqueda de la pregunta 9

Tabla 68. Estrategia de búsqueda de la pregunta 9

Medline (ovid)	Embase (ovid)
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescenc* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in. 2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb. mp. or latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ or latent tuberculosis infection.mp. or LTBI.mp. or exp Mycobacterium/ or mycobacterium.ti,ab. or tuberculosis/ or peritonitis, tuberculous/ or exp tuberculoma/ or tuberculosis, bovine/ or exp tuberculosis, cardiovascular/ or exp tuberculosis, central nervous system/ or tuberculosis, cutaneous/ or erythema induratum/ or tuberculosis, endocrine/ or tuberculosis, gastrointestinal/ or tuberculosis, hepatic/ or exp tuberculosis, lymph node/ or tuberculosis, miliary/ or tuberculosis, multidrug-resistant/ or tuberculosis, ocular/ or tuberculosis, oral/ or tuberculosis, osteoarticular/ or tuberculosis, pleural/ or tuberculosis, pulmonary/ or tuberculosis, splenic/ or tuberculosis, urogenital/ or (tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab. 3. exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/or adverse.ti,ab,kf. or side effect?.ti,ab,kf. or adverse effects. fs. or exp drug overdose/ or overdos*.ti,ab,kf. or exp drug misuse/ or misus*.ti,ab,kf. or exp Substance-Related Disorders/ or abus*.ti,ab,kf. or exp pregnancy/ or pregnan.ti,ab,kf. or exp pregnancy complications/ or exp lactation/ or exp lactation disorders/ or exp breast feeding/ or (exp milk, human/ and exp secretion/) or exp fertility/ or exp infertility/ or exp reproduction/ or exp fetus/ or exp embryonic structures/ or terat*.ti,ab,kf. or drug efficacy.ti,ab,kf. or therapeutic efficacy.ti,ab,kf. or drug withdrawal.ti,ab,kf. or exp medication errors/ or exp death/ or death*.ti,ab,kf. or fatal*.ti,ab,kf. or exp drug interactions/ or exp carcinogens/ or carcinogen*.ti,ab,kf. or mutagen*.ti,ab,kf. or exp "Off-Label Use"/ or exp occupational exposure/ or toxicity.fs. or toxic*.ti,ab,kf. or pharmacotox*.ti,ab,kf. or neurotox*.ti,ab,kf. or cardiotox*.ti,ab,kf. or nephrotox*.ti,ab,kf. or immunotox*.ti,ab,kf. or hepatotox*.ti,ab,kf. or cytotox*.ti,ab,kf. or immunocytotox*.ti,ab,kf. or intoxicat*.ti,ab,kf. or exp "Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities"/ or drug treatment failure.ti,ab,kf. or drug toxicity.ti,ab,kf. or exp case report/ or case report?.ti,ab,kf. or exp environmental exposure/ or treatment contraindication.ti,ab,kf. or exp contraindications, drug/ or exp "Wounds and Injuries"/ or suicid*.ti,ab,kf. or exp poisoning/ or poisoning.fs. or exp drug tolerance/ or exp treatment failure/ or exp drug resistance/ or exp substance-related disorders/ 4. th.fs or (therap\$3 or treatment\$1 or therapeutic\$1).af. Or clinical observation.mp. or exp Antitubercular Agents/ or exp Chemoprevention/ or chemoprevention.tw. or chemoprophylaxis.tw. or prophylaxis.tw. or antitubercular.tw. or tuberculostatic.tw. 5. and/1-4 6. Animals/ not humans5 not 6limit 7 to humans 	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease\$ or childhood disease\$).ti,ab,kf. or (adolescenc\$ or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child\$ or girl? or infan\$ or juvenil\$ or kid? or minors or minors\$ or neonat\$ or neo-nat\$ or newborn\$ or new-born\$ or paediatric\$ or paediatric\$ or pediatric\$ or perinat\$ or preschool\$ or puber\$ or pubescen\$ or school\$ or teen\$ or toddler? or underage? or under-age? or youth\$).ti,ab,kf. or (pediatric\$ or paediatric\$ or infan\$ or child\$ or adolescen\$ or young).jn,jw. or (pediatric\$ or paediatric\$ or infan\$ or child\$ or adolescen\$ or young).in. 2. ((primary or prevent* or prophy*) adj4 treatment adj4 (tuberculosis or TB-exposed)).mp. 3. ((window or exposed or contact) adj4 (tuberculosis or TB-exposed)).mp. 4. 1 and (2 or 3) 5. Case-Control Studies/ or Control Groups/ or Matched-Pair Analysis/ or ((case\$ adj5 control\$) or (case adj3 comparison\$) or control group\$).ti,ab. 6. cohort studies/ or longitudinal studies/ or folbajo-up studies/ or prospective studies/ or retrospective studies/ 7. (quasiexperiment\$2 or quasi experiment\$2 or exogenous variation\$1 or natural experiment\$2 or Matched controls or interrupted time series or (controlled adj3 before adj3 after) or natural controls).ti,ab. 8. 5 or 6 or 7 9. 4 and 8 10. limit 9 to humans

Estudios incluidos en la pregunta 9

No hay ensayos clínicos que evalúen el impacto de distintas estrategias de monitoreo de reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento para tuberculosis (TB).

EtD de la pregunta 9

En la tabla 69, se muestra el EtD de la pregunta 9

Tabla 69. EtD de la pregunta 9

Problema: ¿es el problema una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí (x) • Varía • No se sabe 		
Efectos deseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos deseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial • Pequeño • Moderado • Grande (X) • Varía • No se sabe 		
Efectos indeseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial • Pequeño (X) • Moderado • Grande • Varía • No se sabe 		

Continúa tabla

Certeza de la evidencia: ¿cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos (X) 		
Valores: ¿existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Incertidumbre o variabilidad importante • Posible incertidumbre o variabilidad importante • Probablemente no Incertidumbre o variabilidad importante • No incertidumbre o variabilidad importante (X) 		
Balance de efectos: ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención (X) • Varía • No se sabe 		
Recursos requeridos: ¿qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Costos grandes • Costos moderados • Costos y ahorros insignificantes (X) • Ahorros moderados • Ahorros grandes • Varía • No se sabe 		

Continuación tabla

Certeza de la evidencia de los recursos requeridos: ¿cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos (X) 		
Costo-efectividad: ¿la costo-efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • No hay estudios incluidos (X) 		
Equidad: ¿cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacto (X) • Probablemente incrementa • Incrementa • Varía • No se sabe 		

Continúa tabla

Continuación tabla

Aceptabilidad: ¿es la intervención aceptable para los actores clave?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente no • Sí (X) • Varía • No se sabe 		
Viabilidad: ¿es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente no • Sí (X) • Varía • No se sabe 		

Resumen de los juicios pregunta 9

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente no	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Valores	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no Incertidumbre o variabilidad importante	No Incertidumbre o variabilidad importante			
Balace de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos requeridos	Costos grandes	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No hay estudios incluidos
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Viabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Tipo de recomendación pregunta 9

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional tanto para la intervención como para la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	○	○	○	☑

Síntesis de evidencia Pregunta 10

PICO de la pregunta 10

En la tabla 70, se muestra la estrategia PICO de la pregunta 10

Tabla 70. Estrategia PICO de la pregunta 10

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces (resultados)
¿Qué intervenciones se pueden implementar para mejorar el cumplimiento del tratamiento para TB latente en niños y adolescentes menores de 18 años?	Niños y adolescentes menores de 18 años con diagnóstico de TB latente en tratamiento.	Esquemas cortos de tratamiento. Presentaciones de medicamentos dispersables. Suministro de información o educación (intervenciones educativas, acompañamiento mediado por TIC). Apoyo para el cambio de comportamientos Apoyo personal (apoyo de pares, atención cultural, atención de enfermería, incentivos monetarios, incentivos alimentarios, acompañamiento psicosocial y nutricional). Otras posibles intervenciones.	No intervención o cuidado estándar	<ol style="list-style-type: none"> Mejoría de la adherencia al tratamiento Desarrollo de TB activa al año de seguimiento. Desarrollo de TB activa a los 2 años de seguimiento. Desarrollo de TB activa a los 5 años de seguimiento.

Búsqueda de la pregunta 10

En la tabla 71, se muestra la estrategia de búsqueda de la pregunta 10.

Tabla 71. Estrategia de búsqueda de la pregunta 10

Medline (ovid)

1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in.
2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb. mp. or latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ or latent tuberculosis infection.mp. or LTBI.mp. or exp Mycobacterium/ or mycobacterium.ti,ab. or tuberculosis/ or peritonitis, tuberculous/ or exp tuberculoma/ or tuberculosis, bovine/ or exp tuberculosis, cardiovascular/ or exp tuberculosis, central nervous system/ or tuberculosis, cutaneous/ or erythema induratum/ or tuberculosis, endocrine/ or tuberculosis, gastrointestinal/ or tuberculosis, hepatic/ or exp tuberculosis, lymph node/ or tuberculosis, miliary/ or tuberculosis, multidrug-resistant/ or tuberculosis, ocular/ or tuberculosis, oral/ or tuberculosis, osteoarticular/ or tuberculosis, pleural/ or tuberculosis, pulmonary/ or tuberculosis, splenic/ or tuberculosis, urogenital/ or (tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab.
3. treatment compliance.mp. or exp Patient Compliance/ or compliance.mp. or exp "Treatment Adherence and Compliance"/
4. exp "Surveys and Questionnaires"/ or check list.mp. or exp Food Assistance/ or Food packages.mp. or exp Food Packaging/ or text messages.mp. or exp Text Messaging/ or Short treatment.mp. or dispersible.mp. or exp Hospital Information Systems/ or exp Access to Information/ or exp Health Information Exchange/ or exp Information Dissemination/ or information.mp. or exp Information Technology/ or exp Health Information Systems/ or exp Patient Education Handout/ or education.mp. or exp Patient Education as Topic/ or exp Education/ or exp Behavior Therapy/ or exp Health Behavior/ or behavior change.mp. or exp Health Promotion/ or incentives.mp. or exp Motivation/ or accompaniment.mp. or exp Caregivers/ or support.mp. or exp Home Care Services/ or exp Life Support Care/ or exp "Outcome and Process Assessment, Health Care"/ or exp Child Care/ or exp Comprehensive Health Care/ or exp Secondary Care/ or care.mp. or exp Culturally Competent Care/ or exp Patient Care Team/ or exp Child Day Care Centers/ or exp Patient-Centered Care/ or exp Health Care Surveys/ or exp "Continuity of Patient Care"/ or exp "Patient Acceptance of Health Care"/ or exp Insurance, Long-Term Care/ or Office Visits.mp. or exp Office Visits/ or ((Decision Making/ or Decision support techniques/ or exp Health Education/ or "Patient Acceptance of Health Care"/ or exp Patient Care Team/ or Family/ or Patients/ or exp Interpersonal Relations/) and (exp Health Facilities/ or Critical care/ or Critical Illness/ or exp Pregnancy/)) or ((patient\$ or consumer\$ or family or families or relative\$ or parent\$ or child* or partner\$ or women\$ or carer\$ or caregiver\$ or advocate \$) adj5 (activat\$ or involv\$ or initiat\$ or engag\$ or participat\$ or contribut\$ or collaborat\$ or role or cooperat\$ or assist\$ or champion\$ or advoc\$ or help-seek\$) adj5 (deteriorat\$ or escalat\$ or "life threatening" or life-threatening or critical or emergenc\$ or complication\$ or "warning signs" or "danger signs" or adverse)).tw. or ("escalation of care" or "failure to rescue" or "rapid response" or "rapid-response" or "critical incident" or "early warning score" or "critical care outreach" or "calling for help" or "patient deteriorat\$" or "deteriorating patient" or "medical emergency team" or "failure to escalate").tw. or exp Patient Compliance/ or (patient adj complian\$).tw. or (patient adj adheren\$).tw. or exp Medication Adherence/ or (medication adj adheren\$).tw. or exp Health Behavior/ or exp Health Education/ or exp Patient Education as Topic/ or exp Behavior Therapy/ or exp Treatment Refusal/ or exp Patient Dropouts/
5. and/1-4
6. Animals/ not humans/
7. 5 not 6
8. limit 7 to humans
9. controlled clinical trial.pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. or randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. or blind\$.tw. or random.tw.
10. 8 and 9

Embase (ovid)

1. exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in.
2. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb. mp. or latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/ or latent tuberculosis infection.mp. or LTBI.mp. or exp Mycobacterium/ or mycobacterium.ti,ab. or tuberculosis/ or peritonitis, tuberculous/ or exp tuberculoma/ or tuberculosis, bovine/ or exp tuberculosis, cardiovascular/ or exp tuberculosis, central nervous system/ or tuberculosis, cutaneous/ or erythema induratum/ or tuberculosis, endocrine/ or tuberculosis, gastrointestinal/ or tuberculosis, hepatic/ or exp tuberculosis, lymph node/ or tuberculosis, miliary/ or tuberculosis, multidrug-resistant/ or tuberculosis, ocular/ or tuberculosis, oral/ or tuberculosis, osteoarticular/ or tuberculosis, pleural/ or tuberculosis, pulmonary/ or tuberculosis, splenic/ or tuberculosis, urogenital/ or (tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab.
3. treatment compliance.mp. or exp Patient Compliance/ or compliance.mp. or exp "Treatment Adherence and Compliance"/
4. exp "Surveys and Questionnaires"/ or check list.mp. or exp Food Assistance/ or Food packages.mp. or exp Food Packaging/ or text messages.mp. or exp Text Messaging/ or Short treatment.mp. or dispersible.mp. or exp Hospital Information Systems/ or exp Access to Information/ or exp Health Information Exchange/ or exp Information Dissemination/ or information.mp. or exp Information Technology/ or exp Health Information Systems/ or exp Patient Education Handout/ or education.mp. or exp Patient Education as Topic/ or exp Education/ or exp Behavior Therapy/ or exp Health Behavior/ or behavior change.mp. or exp Health Promotion/ or incentives.mp. or exp Motivation/ or accompaniment.mp. or exp Caregivers/ or support.mp. or exp Home Care Services/ or exp Life Support Care/ or exp "Outcome and Process Assessment, Health Care"/ or exp Child Care/ or exp Comprehensive Health Care/ or exp Secondary Care/ or care.mp. or exp Culturally Competent Care/ or exp Patient Care Team/ or exp Child Day Care Centers/ or exp Patient-Centered Care/ or exp Health Care Surveys/ or exp "Continuity of Patient Care"/ or exp "Patient Acceptance of Health Care"/ or exp Insurance, Long-Term Care/ or Office Visits.mp. or exp Office Visits/ or ((Decision Making/ or Decision support techniques/ or exp Health Education/ or "Patient Acceptance of Health Care"/ or exp Patient Care Team/ or Family/ or Patients/ or exp Interpersonal Relations/) and (exp Health Facilities/ or Critical care/ or Critical Illness/ or exp Pregnancy/)) or ((patient\$ or consumer\$ or family or families or relative\$ or parent\$ or child* or partner\$ or women\$ or carer\$ or caregiver\$ or advocate \$) adj5 (activat\$ or involv\$ or initiat\$ or engag\$ or participat\$ or contribut\$ or collaborat\$ or role or cooperat\$ or assist\$ or champion\$ or advoc\$ or help-seek\$) adj5 (deteriorat\$ or escalat\$ or "life threatening" or life-threatening or critical or emergenc\$ or complication\$ or "warning signs" or "danger signs" or adverse)).tw. or ("escalation of care" or "failure to rescue" or "rapid response" or "rapid-response" or "critical incident" or "early warning score" or "critical care outreach" or "calling for help" or "patient deteriorat\$" or "deteriorating patient" or "medical emergency team" or "failure to escalate").tw. or exp Patient Compliance/ or (patient adj complian\$).tw. or (patient adj adheren\$).tw. or exp Medication Adherence/ or (medication adj adheren\$).tw. or exp Health Behavior/ or exp Health Education/ or exp Patient Education as Topic/ or exp Behavior Therapy/ or exp Treatment Refusal/ or exp Patient Dropouts/
5. and/1-4
6. Animals/ not humans/
7. 5 not 6
8. limit 7 to humans
9. controlled clinical trial.pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. or randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. or blind\$.tw. or random.tw.
10. 8 and 9

Estudios incluidos en la pregunta 10

En la tabla 72, se observan los estudios incluidos en la pregunta 10.

Tabla 72. Estudios incluidos en la pregunta 10

Autor, año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
Apriani, 2022 ⁶¹	Ensayo clínico	157 niños y 1 739 adultos	4R	9H	<p>La tasa de finalización del tratamiento con 4R fue significativamente superior a la de 9H (78,7 % frente a 65,5 %), lo que supone una diferencia de tasas del 13,2 % (IC 95 %: 7,1-19,2). No se notificaron EA de grado 3-5 en niños; en adultos, fue menor en 4R (0,4 %) frente a 9H (2,8 %).</p> <p>La incidencia de tuberculosis activa fue menor con 4R que con 9H (0,09/100 personas/año frente a 0,36/100 personas/año) (diferencia de tasas: -0,36/100 personas/año).</p> <p>El coste total por paciente fue inferior con la pauta 4R que con la 9H (151,9 USD frente a 179,4 USD en adultos y 152,9 USD frente a 206,5 USD en niños).</p>
Semitala, 2021 ⁶²	Ensayo clínico	684 adultos VIH positivos	Consejería, administración de medicamentos, monitoreo de efectos adversos por llamada telefónica y mensajes generados por computador, y evaluación de adherencia	Cuidado usual	<p>En total, 445 (92,9 %, IC 95 %: 90,2 a 94,9) participantes aceptaron 3HP y completaron al menos 11 de las 12 dosis en 16 semanas. La duración media del seguimiento entre los que completaron el tratamiento fue de 78,4 días (DE: 3,5 días) y osciló entre 72 y 109 días. La interrupción más larga del tratamiento entre los participantes que alcanzaron el resultado primario fue de 28 días. La aceptación y finalización del tratamiento fue similarmente alta entre hombres y mujeres, participantes más jóvenes (18 a 41 años) y más mayores (mayor o igual a 42 años), y participantes en TAR durante períodos más cortos (menor o igual a 1 año) y más largos (>1 año). La probabilidad posterior de que la aceptación y la finalización del tratamiento superaran 0,8 con al menos 1 de las 3 estrategias de administración se estimó en un 99,9 %.</p>
Yang, 2021 ⁶³	Ensayo clínico	26 niños	3HP		<p>De los 26 niños incluidos en el análisis, la tasa de finalización del tratamiento fue del 100 %. Se notificaron reacciones adversas al fármaco (RAM) en el 38,5 % (10/26) de los pacientes. Las RAM más frecuentes fueron los síntomas gastrointestinales (19,2 %, 5/26), y todas las RAM se clasificaron como de grado 1. El régimen 3HP tiene una alta tasa de finalización y parece bien tolerado en nuestra población de estudio.</p>

Continúa tabla

Continuación tabla

Autor, año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
LaCourse, 2022 ⁶⁴	Ensayo clínico	97 niños	Profilaxis	No profilaxis	<p>Los análisis de orina fueron positivos en ~50 % de los lactantes con uso óptimo de INH declarado por la madre (≥ 90 % de comprimidos tomados desde la última visita) (76/149), INH tomada <24 horas (69/134), o ninguna dosis olvidada en los últimos 3 días (72/136)</p> <p>O sea, que los bebés con mejor adherencia eran hijos de padres con buena adherencia al tratamiento antirretroviral, y aquellos bebés con madres mejor educadas.</p>
Surey, 2021 ⁶⁵	Ensayo clínico	52 participantes 16-65 años	3HP + educación	3HR + educación	<p>En el grupo de intervención, 21 de 27 pacientes completaron el tratamiento (77,8; intervalo de confianza [ic] del 95 %: 57,7-91,4), frente a 19 de 25 (76,0 %; ic: 54,9-90,6) en el grupo de tratamiento estándar. El perfil de efectos adversos fue similar en los dos grupos. La escala se llama MARS (para medir adherencia en ensayos clínicos).</p>
Menzies, 2018 ⁶⁶	Ensayo clínico	6 012 adultos	4R	9H	<p>El 63,2 % de los pacientes del grupo de isoniazida completaron el tratamiento, el 78,8 % del grupo de rifampicina completaron el tratamiento. Diferencia de 15,1 % (ic 12,7-17,4) P <0,001.</p> <p>Hubo suspensión por reacciones adversas 5,6 % en el grupo de isoniazida y 2,8 % en el grupo de rifapentina diferencia 2,9 % ic 95 % (-3,9, -1,9) P <0,001.</p> <p>La pauta de 4 meses de rifampicina no fue inferior a la pauta de 9 meses de isoniazida para la prevención de la tuberculosis activa y se asoció con una mayor tasa de finalización del tratamiento y una mayor seguridad.</p>
Sun, 2018 ⁶⁷	Ensayo clínico	263 participantes mayores de 12 años	Esquema corto	Esquema largo	<p>En total, 263 participantes con LTBI fueron asignados aleatoriamente a los grupos 3 HP (n = 132) y 9H (n = 131); 14 (10,6 %) y 29 (22,1 %) participantes de los grupos 3 HP y 9H, respectivamente, interrumpieron el tratamiento (p = 0,011). Las tasas de interrupción debidas a reacciones adversas fueron del 9,1 % (3 HP) y del 5,3 % (9H) (p = 0,241). La hepatotoxicidad clínicamente relevante fue más frecuente en el grupo de 9H que en el de 3 HP (5,3 % frente a 1,5 %; p=0,103), mientras que la reacción sistémica al fármaco fue más frecuente en el grupo de 3 HP que en el de 9H (3,8 % frente a 0 %; p=0,060). Las mujeres presentaron una tasa significativamente mayor de fiebre de grado II que los hombres (13,7 % frente a 1,2 %; p=0,003). En comparación con el régimen 9H, el régimen 3 HP tuvo una mayor tasa de finalización con menor hepatotoxicidad y unas RAM bien tolerada.</p>

Continúa tabla

Continuación tabla

Autor, año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
Ronald, 2020 ⁶⁸	Cohorte	10 559 participantes 0-65 años	Esquema corto	Esquema largo	<p>En modelos multivariados, la culminación de tratamiento con 4R fue significativamente mayor que la de 9H (RR ajustado = 1,5, IC del 95 %: 1,3–1,7) después del ajuste por edad, comorbilidades y otros factores de confusión. En el modelo ajustado, el riesgo de evento hepatotóxico grave fue mayor en los pacientes con isoniazida que en los pacientes con rifampicina, aunque no estadísticamente significativo (OR = 2,3, IC 95 %: 0,3-16,1) En el modelo multivariado, los costos de 4R por uso directo de servicios de salud durante el tratamiento de LTBI fueron inferiores a los 9H (relación de costes ajustada = 0,7, IC del 95 %: 0,5–0,9) Un total de 392 pacientes con isoniazida (4,0 %, IC 95 %: 3,7-4,5) y 13 con rifampicina (1,5 %, IC 95 %: 0,8-2,5) cambiaron de régimen durante el período de tratamiento de la ITBL (datos no mostrados). En general, se estima que el 53,5 % (IC 95 %: 50,2- 56,8) de los pacientes completaron la 4R y el 36,9 % (IC 95 %: 35,9-37,8) completaron la 9H. La finalización fue menor en los pacientes tratados con rifampicina con comorbilidades (21,9 %, IC 95 %: 15,8-26,9), frente al 29,9 % (IC 95 %: 21,9-32,9) en los pacientes tratados con isoniazida con comorbilidades. La proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento fue mayor en el primer mes para ambos regímenes (12 % de los que empezaron con isoniazida, 20 % de los que empezaron con rifampicina), seguida de una proporción de abandonos menor pero constante cada mes posterior (con la excepción de los pacientes tratados con rifampicina con comorbilidades, en los que la frecuencia mensual de abandonos fue mayor). Se estima que el 59,5 % (IC 95 %: 58,5-60,5) completó 6 meses de isoniazida. Los pacientes de 65 años o más que no completaron el tratamiento con rifampicina tendían a ser aquellos con más comorbilidades y mayor utilización de asistencia sanitaria, incluyendo un 82 % que había tenido una hospitalización en el último año y un 65 % una hospitalización durante el tratamiento de la ITBL (datos no mostrados).</p> <p>En los modelos multivariados (tabla 3 del estudio), la finalización en 4R fue significativamente mayor que en 9H (RR ajustado = 1,5; IC del 95 %: 1,3-1,7) tras ajustar por edad, comorbilidades y otros factores de confusión. Los análisis de sensibilidad que utilizaron diferentes definiciones de finalización y la finalización en 4R (53,5 %) fue superior a la de 9H (36,9 %), RR ajustado = 1,5 (IC 95 %: 1,3-1,7).</p>

Continúa tabla

Continuación tabla

Autor, año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
Walker, 2019 ⁶⁹	Cohorte	144 adultos	3HP DOT	3HP SAP	De 199 pacientes examinados, se incluyeron 144 (111 DOT, 33 SAT). Las tasas de finalización de 3HP fueron altas y similares entre DOT y grupos SAT 82,9 % y 81,8 % de tasas de finalización del tratamiento para DOT y SAT, respectivamente (P = 0,89). Durante el tratamiento, 92/144 (63,9 %) pacientes experimentaron alguna RAM. La RAM más común incluyó síntomas gripales (38,2 %), reacciones gastrointestinales (31,9 %) y hepáticas (2,1 %). A pesar de la alta tasa de RAM en general, las tasas de RAM significativas (grado 2 o superior) fueron del 4,2 %. En general, el 9 % de los pacientes interrumpieron el 3HP debido a reacciones adversas. el tratamiento autosuministrado no tuvo mayor incidencia de RAM, pero el sexo femenino fue un predictor significativo (odds ratio = 2,61 [IC 95 %, 1,23 a 5,56])
Swindells, 2019 ⁷⁰	Ensayo clínico	3 000 participantes mayores de 13 años HIV positivos	Esquema corto	Esquema largo	El punto desenlace primario fue informado en 32 de 1488 pacientes (2 %) en el grupo de 1 mes y en 33 de 1498 (2 %) en el grupo de 9 meses, para una tasa de incidencia de 0,65 por 100 años-persona y 0,67 por 100 años-persona, respectivamente (diferencia de tasas en el grupo de 1 mes, -0,02 por 100 años-persona; límite superior del intervalo de confianza del 95 %, 0,30). Ocurrieron eventos adversos graves en el 6 % de los pacientes del grupo de 1 mes y en el 7 % de los del grupo de 9 meses (P = 0,07). El porcentaje de finalización del tratamiento fue significativamente mayor en los grupo de 1 mes que en el grupo de 9 meses (97 % contra 90 %, P<0,001). el odds ratio para discontinuar o suspender temporalmente un régimen de prueba fue de 2,09 (IC del 95 %, 1,32 a 3,33) a favor del régimen de 1 mes.
Johnston, 2017 ⁷¹	Ensayo clínico	358 adultos	Sistema de recordatorios con SMS	Cuidado usual	La proporción de participantes que completaron el tratamiento de LTBI en la intervención y los brazos control fue del 79,4 % y el 81,9 %, respectivamente (RR 0,97, IC del 95 % 0,88–1,07; p = 0,550). Los resultados fueron similares para los desenlaces secundarios preespecificados, incluido el tiempo hasta la finalización del tratamiento y calidad de vida.

Continúa tabla

Autor, año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
Wingfield, 2017 ⁷²	Ensayo clínico	282 hogares con personas menores de 20 años	Incentivos financieros + apoyo social y consejería	Cuidado usual	<p>El 43 % de los pacientes del grupo de intervención iniciaron un tratamiento preventivo contra la tuberculosis, frente al 25 % del grupo de control. (odds ratio ajustada: 2,2; intervalo de confianza del 95 %: 1,1-4,1). Un análisis por intención de tratar mostró que el tratamiento tuvo éxito en el 64 % (87/135) de los pacientes del brazo de intervención frente al 53 % (78/147) del brazo de control (OR no ajustada: 1,6; IC del 95 %: 1,0-2,6). Estas mejoras fueron equitativas, siendo independientes de la pobreza del hogar.</p> <p>La proporción de contactos menores de 20 años que iniciaron la terapia preventiva de la tuberculosis fue del 44 % (91/206) en el brazo de intervención y del 26 % (53/204) en el brazo de control. La diferencia fue significativa en el análisis univariable (odds ratio, OR: 2,2; intervalo de confianza del 95 %, IC: 1,4-3,3) y en el análisis multivariable (odds ratio ajustada, aOR: 2,2; IC del 95 %: 1,1-4,1), que se ajustó por agrupación de hogares. En el análisis por intención de tratar del éxito del tratamiento en los pacientes, la tasa de éxito fue del 64 % (87/135) en el brazo de intervención y del 53 % (78/147) en el brazo de control. La diferencia fue significativa en el análisis univariable (OR: 1,6; IC del 95 %: 1,0-2,6). Un análisis ajustado no fue pertinente porque solo había un paciente por hogar. Además, la proporción de pacientes de los hogares de intervención que se curaron fue significativamente mayor que la proporción de los hogares de control.</p> <p>Control: 53 % (71/135) frente a 37 % (55/147), respectivamente (p = 0,02).</p> <p>El mayor uso de la terapia preventiva por parte de los contactos menores de 20 años en el brazo de intervención se mantuvo a lo largo de las 24 semanas de tratamiento recomendadas. Entre los que iniciaron terapia preventiva, la duración media del tratamiento fue similar en los brazos de intervención y control: 18 semanas (desviación estándar, DE: 7,7) frente a 18 semanas (DE: 7,8), respectivamente (P = 0,9).</p>
Belknap, 2017 ⁷³	Ensayo clínico	1 002 adultos	Esquema corto, autoadministrado + monitoreo, autoadministrado + mensajes de recordatorio	Esquema corto, autoadministrado + monitoreo, autoadministrado + mensajes de recordatorio	<p>La mediana de edad fue de 36 años, el 48 % de los participantes eran mujeres y el 77 % se inscribieron en centros estadounidenses. La finalización del tratamiento fue del 87,2 % (IC del 95 %: 83, 1 % a 90,5 %) en el grupo de observación directa, del 74,0 % (IC: 68,9 % a 78,6 %) en el grupo de autoadministración y del 76,4 % (IC: 71,3 % a 80,8 %) en el grupo de autoadministración con recordatorios. En Estados Unidos, la finalización del tratamiento fue del 85,4 % (IC, 80,4 % a 89,4 %), 77,9 % (IC, 72,7% a 82,6 %) y 76,7 % (IC, 70,9 % a 81,7 %), respectivamente. La terapia autoadministrada sin recordatorios fue no inferior a la observación directa en los Estados Unidos; ninguna otra comparación cumplió los criterios de no inferioridad. Tiene una buena sección donde se incluyen variables sociodemográficas asociadas con la adherencia en el estudio (las presentan con OR, IC y P)</p>

Autor, año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
Sandul, 2017 ⁷⁴	Cohorte	3 288 participantes, 2 928 adultos 18–64 años, 360 niños 2-17 años	3HP	9H	<p>De 3288 pacientes elegibles para completar el 3HP, 2867 (87,2 %) completaron el tratamiento. Los niños de 2 a 17 años tuvieron la mayor tasa de finalización, 94,5 % (155/164). Los pacientes que declararon no tener hogar tuvieron una tasa de finalización del 81,2 % (147/181). En los análisis univariados, la interrupción fue menor entre los niños (riesgo relativo [RR], 0,44 [IC 95 %, 0,23-0,85]; p = 0,014), y mayor en las personas ≥65 años (RR, 1,72 [IC 95 %, 1,25-2,35]; p = 0,001).</p> <p>En los análisis multivariados, la interrupción fue menor entre los contactos de pacientes con enfermedad tuberculosa (riesgo relativo ajustado [RRA], 0,68 [IC 95 %, 0,52-0,89]; P = 0,005), y los estudiantes (RRA, 0,45 [IC del 95 %, 0,21-0,98]; P = 0,044); mayor con encarcelamiento (RRA, 1,43 [IC del 95 %, 1,08-1,89]; P = 0,013) y sin hogar (RRA, 1,72 [IC del 95 %, 1,25-2,39]; P = 0,001). 1174 (35,7 %) pacientes notificaron RAM, de los cuales 891 (76,0 %) completaron el tratamiento.</p>
McClintock, 2017 ⁷⁵	Cohorte	393 adultos	12 meses, 6 meses o 4 meses de tratamiento	12 meses, 6 meses o 4 meses	<p>Se incluyeron en el estudio 390 pacientes. Los pacientes tenían las mismas probabilidades de completar tres meses de isoniazida y rifapentina semanales o cuatro meses de rifampicina (tasa de finalización de ambos regímenes del 85 %), frente al 52 % en el grupo de nueve meses de isoniazida (p < 0,001). Estas asociaciones siguieron siendo estadísticamente significativas incluso después de ajustar por la ubicación de la clínica y el tipo de monitorización. El tipo de seguimiento (semanal frente a mensual frente a menos frecuente que mensual) tuvo menos impacto en la finalización del tratamiento que el tipo de tratamiento ofrecido.</p>
Diallo, 2018 ³⁶	Ensayo Clínico	Pacientes menores de 18 con infección latente tuberculosa (844 pacientes fueron aleatorizados mediana de edad 10,2 años)	4 meses de rifampicina diaria	9 meses de isoniazida diaria	<p>Un total de 360 de 422 niños (85,3 %) en el grupo de rifampicina completó la terapia por protocolo, en comparación con 311 de 407 (76,4 %) en el grupo de isoniazida (diferencia ajustada en las tasas de finalización tratamiento, 13,4 %; Intervalo de confianza del 95 % [IC], 7,5 a 19,3).</p> <p>No hubo diferencias significativas entre los grupos en las tasas de eventos adversos, con menos del 5 % de los niños en los grupos combinados con eventos adversos grados 1 o 2 que se consideraron posiblemente relacionados con los fármacos.</p>
Villarino, 2015 ³²	Ensayo clínico	Pacientes entre los 2 y los 17 años con infección tuberculosa latente, mediana de edad 11 años (1088 pacientes)	3HP DOT	9 meses de isoniazida SAT o DOT	<p>De los 1058 niños reclutados, 905 fueron elegibles para la evaluación de la eficacia. 415/471 paciente del grupo intervención (88,1%) completaron el tratamiento frente a 351/434 (80,9 %) en el grupo de isoniazida sola (p = 0,003). El IC del 95 % para la diferencia en las tasas de la discontinuación atribuida a un EA fue de -2,6 a 0,1, que estuvo dentro del rango de equivalencia. 3 de 539 participantes (0,6 %) en el grupo intervención tuvieron un evento adverso de grado 3 frente a 1 de 493 (0,2 %) que recibieron solo isoniazida. Ninguno de los brazos tenía hepatotoxicidad, Evento adverso grado 4 o muerte atribuida al tratamiento.</p>

Autor, año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
Liu, 2014 ⁷⁶	Síntesis narrativa	9 estudios, 2 específicos para TB latente	Sistemas de recordatorio		<p>Para las personas con profilaxis antituberculosa, la asistencia al consultorio fue mayor con una política de llamadas telefónicas previas a la cita (63 % frente a 48 %; RR 1,30; IC del 95 %: 1,07 a 1,59; un ensayo (EE. UU.), 536 participantes); y la asistencia a la última consulta fue mayor con llamadas telefónicas periódicas trimestrales o visitas de enfermeras (93 % frente a 65 %; un ensayo (España), 318 participantes).</p> <p>En EE. UU., los recordatorios telefónicos previos a la cita aumentaron la asistencia a una única cita clínica del 48 % al 62,5 % (RR 1,30; IC del 95 %: 1,07 a 1,59; un ensayo, 536 participantes, análisis 3,1).</p> <p>En España, donde los niños recibieron 12 meses de tratamiento con isoniazida para ser supervisados en casa por sus padres, la asistencia a la última cita clínica aumentó gracias a una política de llamadas telefónicas rutinarias cada tres meses (RR 1,44; IC del 95 %: 1,21 a 1,72), visitas domiciliarias rutinarias cada tres meses (RR 1,30; IC del 95 %: 1,07 a 1,59; un ensayo, 536 participantes, análisis 3,1). 72), visitas domiciliarias rutinarias cada tres meses por parte de una enfermera especializada (RR 1,46; IC del 95 %: 1,23 a 1,74) y citas médicas rutinarias cada tres meses (RR 1,20; IC del 95 %: 0,98 a 1,47), aunque esta tercera política no alcanzó significación estadística (un ensayo, 318 participantes, análisis 3,2). Cuarenta y tres participantes abandonaron el tratamiento; las razones de su abandono y su asignación a los grupos no estaban claras.</p> <p>Para las personas en tratamiento por tuberculosis activa, la asistencia al consultorio y la finalización del tratamiento de la tuberculosis fueron mayores en las personas que recibieron llamadas telefónicas recordatorias antes de la cita (asistencia al consultorio: 66 % versus 50 %; RR 1,32; IC del 95%: 1,10 a 1,59; un ensayo (EE. UU.), 615 participantes, pruebas de baja calidad; finalización del tratamiento de la tuberculosis: 100 % frente a 88 %; RR 1,14; IC del 95 %: 1,02 a 1,27; un ensayo (Tailandia), 92 participantes, pruebas de baja calidad). La asistencia al consultorio y la finalización del tratamiento antituberculoso también fueron mayores con los recordatorios por defecto (cartas o visitas domiciliarias) (asistencia al consultorio: 52 % frente a 10 %; RR 5,04; IC del 95 %: 1,61 a 15,78; un ensayo (India), 52 participantes, pruebas de baja calidad; finalización del tratamiento: RR 1,17; IC 95 %: 1,11 a 1,24; dos ensayos (Irak e India), 680 participantes, pruebas de calidad moderada).</p>

Continuación tabla

Autor, año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
M'Imunya, 2012 ⁷⁷	Síntesis narrativa	3 estudios	Educación, consejería o ambos		<p>Los tres ensayos informaron de la proporción de personas que completaron con éxito el tratamiento de la tuberculosis latente. En general, las intervenciones de educación o asesoramiento pueden aumentar la finalización exitosa del tratamiento, pero es probable que la magnitud del beneficio varíe según la naturaleza de la intervención y el contexto (datos no agrupados, 923 participantes, tres ensayos, evidencia de baja calidad), naturaleza de la intervención y el contexto (datos no agrupados, 923 participantes, tres ensayos, pruebas de baja calidad).</p> <p>En un ensayo de cuatro brazos en niños de España, el asesoramiento de enfermeras por teléfono aumentó la proporción de niños que completaron el tratamiento del 65 % al 94 % (RR 1,44; IC del 95 %: 1,21 a 1,72; 157 participantes, un ensayo), y el asesoramiento de enfermeras mediante visitas domiciliarias aumentó la finalización al 95 % (RR 1,46; IC del 95 %: 1,23 a 1,74; 156 participantes, un ensayo). Ambas intervenciones fueron superiores al asesoramiento por parte de médicos en la clínica de tuberculosis (RR 1,20; IC del 95 %: 0,98 a 1,47; 159 participantes, un ensayo).</p> <p>En EE. UU., un programa de asesoramiento inter pares para adolescentes no logró mostrar un efecto sobre las tasas de finalización del tratamiento a los seis meses (RR 1,01; IC del 95 %: 0,90 a 1,13; 394 participantes, un ensayo). En este ensayo, la finalización del tratamiento se situó en torno al 75 %, incluso en el grupo de control.</p> <p>En el tercer estudio, realizado en presos de EE. UU., la finalización del tratamiento fue muy baja en el grupo de control (12 %), y aunque el asesoramiento mejoró significativamente esta situación, la finalización en el grupo de intervención siguió siendo baja, del 24 % (RR 1,94; IC del 95 %: 1,03 a 3,68; 211 participantes, un ensayo).</p> <p>Ninguno de estos ensayos intentó evaluar el efecto de estas intervenciones sobre el desarrollo posterior de tuberculosis activa, y no se encontraron ensayos que evaluaran los efectos de la educación o el asesoramiento de los pacientes sobre el cumplimiento del tratamiento para la tuberculosis activa.</p>

Continúa tabla

Continuación tabla

Autor, año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
Lewin, 2010 ⁷⁸	Metanálisis	6 estudios	Lay health worker		<p>Cuatro estudios examinaron los efectos del apoyo de los PSL para completar la terapia preventiva con isoniazida. Debido a la heterogeneidad de las intervenciones y las comparaciones, solo se incluyeron dos estudios en un metanálisis (Chaisson, 2001; Morisky, 2001). Estos estudios evaluaron la autosupervisión con apoyo de TSL en comparación con la autosupervisión sin apoyo de TSL. Hubo pruebas, de calidad moderada, de que este apoyo tuvo poco o ningún efecto sobre la finalización del tratamiento (RR 1,00; IC del 95 %: 0,92 a 1,09) El riesgo del grupo de control fue del 75 % en Morisky, 2001, y del 79 % en Chaisson, 2001.</p> <p>Malotte, 2001, comparó el DOT del PSM más incentivo con el DOT clínico más incentivo e informó de efectos electrónicos no concluyentes (RR 0,88; IC del 95 %: 0,63 a 1,23). Tulsy, 2000, comparó los efectos de la TdT del PSL con la autosupervisión y halló efectos no concluyentes sobre la finalización del tratamiento preventivo con isoniazida (RR 1,24; IC del 95 %: 0,67 a 2,29).</p>
Zuñiga, 2012 ⁷⁹	Síntesis narrativa	9 estudios incluidos, solo 2 enfocados en TB latente	No		<p>La medicación para el tratamiento fue en la mayoría de los casos isoniazida 18 o rifampicina 17. La duración del tratamiento varió entre 4 17, 6 18 o 9 5 meses. Cada mes de tratamiento disminuye la adherencia de los participantes. El tratamiento de 4 meses tuvo el mayor porcentaje de adhesión al tratamiento por parte de los hispanos, con un 66 % de los participantes.</p>

Continúa tabla

Continuación tabla

Autor, año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
Ridho, 2022 ⁸⁰	Síntesis narrativa	16 estudios	Intervenciones de salud digital		<p>Los desenlaces fueron de dos grandes tipos: desenlaces de adherencia a la medicación (finalización del tratamiento, adherencia al tratamiento, dosis omitidas y tasa de no finalización, y desenlaces del tratamiento (tasa de curación y conversión de frotis).</p> <p>En total, se seleccionaron 16 ECA de los 552 estudios encontrados, y se identificaron 6 tipos de intervenciones DHT para la TB: 3 ECA examinaron la terapia observada directamente por vídeo (vDOT), 1 examinó la terapia observada por vídeo (vOT), 1 examinó un sensor ingerible, 1 examinó los recordatorios de llamadas telefónicas, 2 examinaron las cajas de monitorización de la medicación y 8 examinaron los recordatorios de mensajes de texto SMS.</p> <p>Los resultados utilizados fueron la adherencia al tratamiento, incluida la tasa de finalización del tratamiento, la adherencia al tratamiento, la dosis omitida y la tasa de no finalización, así como los resultados clínicos, incluida la tasa de curación y la conversión de frotis. En cuanto a la finalización del tratamiento, 4 ECA (vDOT, vOT, sensor ingerible, recordatorio por SMS) encontraron efectos significativos, con odds ratios y riesgos relativos (RR) que oscilaron entre 1,10 y 7,69. La adherencia al tratamiento aumentó en 1 estudio. La adherencia al tratamiento aumentó en 1 estudio con los recordatorios por SMS (RR 1,05; IC del 95 %: 1,04-1,06), y la dosis olvidada se redujo en 1 estudio con una caja de monitorización de la medicación (razón de medias 0,58; IC del 95 %: 0,42-0,79).</p> <p>Por el contrario, 3 ECA de vDOT y 3 ECA de recordatorios por SMS no encontraron efectos significativos para la finalización del tratamiento. Además, no se encontraron mejorías en la adherencia al tratamiento en 1 ECA de vDOT, en la dosis omitida en 1 ECA de recordatorio por SMS y en la tasa de no finalización en 1 ECA de caja de monitorización y 2 ECA de recordatorios por SMS. Para los resultados clínicos como la tasa de curación, 2 ECA informaron que las llamadas telefónicas (RR 1,30; IC del 95 %: 1,07-1,59) y los recordatorios por SMS (OR 2,47; IC del 95 %: 1,13-5,43) afectaron significativamente las tasas de curación. Sin embargo, 3 ECA hallaron que los recordatorios por SMS no tenían un impacto significativo sobre la tasa de curación o la conversión de frotis.</p>

Continúa tabla

Continuación tabla

Autor, año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
Pradipta,2020 ⁸¹	Síntesis narrativa	14 estudios, 4 específicos para TB latente	Diferentes intervenciones		<p>En los pacientes con ITBL, los regímenes más cortos y las intervenciones DOT mejoraron significativamente la finalización del tratamiento. Se identificó que 4 meses de rifampicina diaria 10 mg/kg fue más eficaz para mejorar la finalización del tratamiento que 9 meses de isoniazida diaria 5 mg/kg (riesgo relativo [RR] 1,2; IC del 95 %: 1,02-1,4) mientras que la intervención DOT fue más eficaz para mejorar la finalización del tratamiento que la terapia de autoadministración (SAT) con seguimiento mensual (RR 1,18; IC del 95 %: 1,09-1,27).</p> <p>Por el contrario, varias intervenciones, como el SAT con recordatorios semanales por mensaje de texto más seguimiento mensual (RR 1,03; IC del 95 %: 0,95-1,13), una intervención basada en los pares (RR 1,06; IC del 95 %: 0,86-1,31)27, una intervención de asesoramiento sobre la adherencia (RR 1,36; IC del 95 %: 0,98-1,88) y el asesoramiento sobre la autoestima (RR 1,12; IC del 95 %: 0,78-1,58) no mejoraron significativamente la finalización del tratamiento en los pacientes con ITBL. En cuanto al efecto de la intervención, no todas las intervenciones mejoraron significativamente la adherencia a la medicación y los resultados del tratamiento. Varias intervenciones resultaron eficaces para mejorar la adherencia a la medicación y los resultados de los pacientes con TB activa, es decir, DOT por parte de miembros de la comunidad formados, SMS combinado con educación sobre TB, un método de asesoramiento reforzado, un vale mensual para la TB, un recordatorio de la caja de medicamentos y una combinación de recordatorio de la caja de medicamentos y mensajes de texto. Sin embargo, solo dos estudios informaron de la tasa de adherencia como resultado del estudio.</p> <p>Se identificó que un recordatorio de la caja de medicamentos (razón de medias [RM] 0,58; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,42 a 0,79) y su combinación con mensajes de texto (RM 0,49; IC del 95 %: 0,27 a 0,88) redujeron significativamente la omisión de una dosis del medicamento entre los pacientes con TB activa, mientras que los incentivos alimentarios no fueron significativamente diferentes del comparador para la fase intensiva (RM -4,7; IC del 95 %: -0,8 a -8,6) y de continuación (RM 0; IC del 95 %: -1,7 a 1,7) en los pacientes con TB activa.</p>

EtD de la pregunta 10

En la tabla 73, se observa el EtD de la pregunta 10

Tabla 73. EtD de la pregunta 10

Problema ¿Es el problema una prioridad?																															
Juicio	Evidencia de investigación					Consideraciones adicionales																									
<ul style="list-style-type: none"> No Probablemente no Probablemente sí Sí (X) Varía No se sabe 																															
Efectos deseables ¿Qué tan sustanciales son los efectos deseables anticipados?																															
Juicio	Evidencia de investigación					Consideraciones adicionales																									
<ul style="list-style-type: none"> Trivial Pequeño Moderado Grande (X) Varía No se sabe 	Desenlaces	Efectos absolutos anticipados (IC del 95 %)		Efectos relativos (95 %)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios																								
		Riesgos con otras intervenciones o ninguna intervención	Riesgos con intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento																												
	Adherencia al tratamiento (3HP frente a 9H)	Población de estudio		RR 1,09 (1,03 to 1,15)	905 (1 RCT)	●●●○ Moderado ^a																									
		809 por 1 000	882 por 1 000 (833 to 930)																												
		Baja adherencia																													
		500 por 1 000	545 por 1 000 (515 to 575)																												
		Moderada adherencia																													
		700 por 1 000	763 por 1 000 (721 to 805)																												
	Adherencia al tratamiento (4HR frente a 9H)	Población de estudio		RR 1,07 (1,01 to 1,14)	470 (1 RCT)	●●●○ Moderado ^b																									
		862 por 1 000	922 por 1 000 (871 to 983)																												
		Baja adherencia																													
		500 por 1 000	535 por 1 000 (505 to 570)																												
		Moderada adherencia																													
		700 por 1 000	749 por 1 000 (707 to 798)																												
	Adherencia al tratamiento (4R frente a 9H)	Población de estudio		RR 1,12 (1,05 to 1,20)	829 (1 RCT)	●●●○ Moderado ^c																									
		771 por 1 000	864 por 1 000 (810 to 926)																												
		Baja adherencia																													
		500 por 1 000	560 por 1 000 (525 to 600)																												
		Moderada adherencia																													
		700 por 1 000	784 por 1 000 (735 to 840)																												
Adherencia al tratamiento (intervenciones educativas basadas en comunidad y consejerías a pacientes y cuidadores)	Población de estudio		RR rango de 1,05 a 1,55	(3 RCTs)	●○○○ Muy bajo																										
	0 por 1 000	Rango de 0 a 0																													
<p>Reducido en 1 nivel de certeza por riesgo grave de sesgo: ensayo abierto, exclusiones posteriores a la aleatorización (no elegible, no recibió medicación).</p> <p>Reducido en 1 nivel de certeza por riesgo grave de sesgo: el ensayo tuvo aleatorización impar/par, y los pacientes con mala adherencia no fueron incluidos en otros análisis de desenlaces.</p> <p>Reducido en 1 nivel de certeza por riesgo grave de sesgo: ensayo abierto, el grupo 9H tuvo más visitas de seguimiento.</p>																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Con otras intervenciones o ninguna intervención</th> <th>Con intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento</th> <th>Diferencia</th> <th>Efecto relativo (IC 95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adherencia al tratamiento (3HP frente a 9H)</td> <td>809 por 1 000</td> <td>882 por 1 000 (833 to 930)</td> <td>73 más por 1 000 (24 más a 121 más)</td> <td>RR 1,09 (1,03 a 1,15)</td> </tr> <tr> <td>Adherencia al tratamiento (4HR frente a 9H)</td> <td>862 por 1 000</td> <td>922 por 1 000 (871 a 983)</td> <td>60 más por 1 000 (9 más a 121 más)</td> <td>RR 1,07 (1,01 a 1,14)</td> </tr> <tr> <td>Adherencia al tratamiento (4R frente a 9H)</td> <td>771 por 1 000</td> <td>864 por 1 000 (810 a 926)</td> <td>93 más por 1 000 (39 más a 154 más)</td> <td>RR 1,12 (1,05 a 1,20)</td> </tr> <tr> <td>Adherencia al tratamiento (intervenciones educativas basadas en comunidad y consejerías a pacientes y cuidadores)</td> <td>0 por 1 000</td> <td>0 por 1 000 (0 a 0)</td> <td>0 menos por 1 000 (0 menos a 0 menos)</td> <td>RR rango desde 1,05 a 1,55</td> </tr> </tbody> </table>							Desenlaces	Con otras intervenciones o ninguna intervención	Con intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento	Diferencia	Efecto relativo (IC 95 %)	Adherencia al tratamiento (3HP frente a 9H)	809 por 1 000	882 por 1 000 (833 to 930)	73 más por 1 000 (24 más a 121 más)	RR 1,09 (1,03 a 1,15)	Adherencia al tratamiento (4HR frente a 9H)	862 por 1 000	922 por 1 000 (871 a 983)	60 más por 1 000 (9 más a 121 más)	RR 1,07 (1,01 a 1,14)	Adherencia al tratamiento (4R frente a 9H)	771 por 1 000	864 por 1 000 (810 a 926)	93 más por 1 000 (39 más a 154 más)	RR 1,12 (1,05 a 1,20)	Adherencia al tratamiento (intervenciones educativas basadas en comunidad y consejerías a pacientes y cuidadores)	0 por 1 000	0 por 1 000 (0 a 0)	0 menos por 1 000 (0 menos a 0 menos)	RR rango desde 1,05 a 1,55
Desenlaces	Con otras intervenciones o ninguna intervención	Con intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento	Diferencia	Efecto relativo (IC 95 %)																											
Adherencia al tratamiento (3HP frente a 9H)	809 por 1 000	882 por 1 000 (833 to 930)	73 más por 1 000 (24 más a 121 más)	RR 1,09 (1,03 a 1,15)																											
Adherencia al tratamiento (4HR frente a 9H)	862 por 1 000	922 por 1 000 (871 a 983)	60 más por 1 000 (9 más a 121 más)	RR 1,07 (1,01 a 1,14)																											
Adherencia al tratamiento (4R frente a 9H)	771 por 1 000	864 por 1 000 (810 a 926)	93 más por 1 000 (39 más a 154 más)	RR 1,12 (1,05 a 1,20)																											
Adherencia al tratamiento (intervenciones educativas basadas en comunidad y consejerías a pacientes y cuidadores)	0 por 1 000	0 por 1 000 (0 a 0)	0 menos por 1 000 (0 menos a 0 menos)	RR rango desde 1,05 a 1,55																											

Efectos indeseables: ¿qué tan sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial (X) • Pequeño • Moderado • Grande • Varía • No se sabe 		
Certeza de la evidencia: ¿cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo (X) • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos 		
Valores: ¿existe una incertidumbre importante o variabilidad en cuánto valoran las personas los resultados principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Incertidumbre o variabilidad importante • Posible incertidumbre o variabilidad importante • Probablemente no incertidumbre o variabilidad importante • No incertidumbre o variabilidad importante (X) 		
Balance de efectos: ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención (X) • Varía • No se sabe 		

Continuación tabla

Recursos requeridos: ¿qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Costos grandes • Costos moderados (X) • Costos y ahorros insignificantes • Ahorros moderados • Ahorros grandes • Varía • No se sabe 		
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos: ¿cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo (X) • Bajo • Moderado • Alto • No hay estudios incluidos 		
Costo-efectividad: ¿la costo-efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la comparación • Probablemente favorece la comparación • No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente favorece la intervención • Favorece la intervención • Varía • No hay estudios incluidos (X) 		

Continúa tabla

Continuación tabla

Equidad: ¿cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Reducida • Probablemente reducida • Probablemente no impacto • Probablemente incrementa • Incrementa (X) • Varía • No se sabe 		
Aceptabilidad: ¿es la intervención aceptable para los actores clave?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí • Sí (X) • Varía • No se sabe 		
Viabilidad: ¿es factible implementar la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probablemente no • Probablemente sí (X) • Sí • Varía • No se sabe 		

Resumen de los juicios pregunta 10

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente no	Sí		Varia	No se sabe
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No se sabe
Efectos indeseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Valores	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no Incertidumbre o variabilidad importante	No Incertidumbre o variabilidad importante			
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos requeridos	Costos grandes	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia de los recursos requeridos	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto			No hay estudios incluidos
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No hay estudios incluidos
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente no impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Viabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Tipo de recomendación pregunta 10

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional tanto para la intervención como para la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

Resumen de estudio de encuesta a padres y cuidadores sobre valores y preferencias

Autores

Angélica Aparicio-Espinosa, José V. Granados-Pérez, Laura G. Bolívar, Miguel Á. Londoño-Madrugal, Iván D. Florez, Dione Benjumea-Bedoya.

Instituciones

Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Introducción

Una de las estrategias globales para el control activo de la tuberculosis (TB) es el tratamiento de la infección tuberculosa latente en la población pediátrica. Sin embargo, existe un importante porcentaje de tratamientos incompletos debido a múltiples factores.

Objetivo

Describir los valores y preferencias para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los niños en contacto con tuberculosis (TB), según las perspectivas de los padres o cuidadores y del personal de salud.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el que participaron 104 padres o cuidadores de niños en contacto con pacientes con tuberculosis bacteriológicamente confirmada (expuestos, infectados) de Medellín y del área metropolitana, notificados al sistema de vigilancia epidemiológica durante los períodos 2015-2018 y 2020-2022, así como de Bogotá, Cundinamarca y Valle del Cauca durante 2020 a 2022. Los participantes fueron encuestados vía telefónica. Además, 77 funcionarios de salud de Medellín, Bello, Itagüí, Bogotá y otros municipios de Colombia involucrados en la atención de estos niños, completaron un encuesta electrónica.

Resultados

Ambos grupos de participantes prefirieron los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA) para diagnóstico inmunológico (padres o cuidadores 68,3 % y personal sanitario 61,0 %). Para el diagnóstico radiológico se prefirió la tomografía computarizada de tórax (padres o cuidadores 59,6 % y personal sanitario 53,2 %). El esputo inducido fue más común en diagnóstico bacteriológico entre el personal sanitario (46,8 %), mientras que la baciloscopia fue favorecida por los padres o cuidadores (53,8 %).

Conclusiones

Los padres, cuidadores y el personal sanitario prefieren pastillas, tratamientos de no más de 3 meses de duración, y supervisados. Para el seguimiento, los padres o cuidadores prefieren el seguimiento clínico y mensual, en comparación con el personal sanitario que prefiere la monitorización de las transaminasas.

Resumen del estudio que informó el marco EtD

Autores

Andrés F. Estupiñán-Bohórquez, Iván D. Flórez, Mónica Gil, Andrea Gómez, Jhon Osorio, Carlos Vargas, Esteban Villegas, Dione Benjumea-Bedoya.

Instituciones

Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Introducción

Para orientar y facilitar la toma de decisiones y recomendaciones clínicas referentes al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tuberculosis latente pediátrica se realizó una búsqueda estructurada y transparente de la evidencia que permitiera orientar decisiones en el contexto del sistema de salud colombiano.

Metodología

Se diseñó una revisión sistemática de literatura con una evaluación de la evidencia y extracción de conclusiones de estudios cuantitativos y cualitativos realizados en los últimos diez años, en idioma inglés, español y portugués.

Resultados

Se consolidó información descriptiva de 201 artículos de los cuales 55 fueron dirigidos a las preguntas de diagnóstico, 95 a las preguntas de tratamiento y 53 a las preguntas de seguimiento. Para cada pregunta clínica se realizó un resumen de la evidencia, categorizándose según la utilidad para dar respuesta a aspectos de costos, valores, aceptabilidad, equidad, implementabilidad y factibilidad.

Conclusiones

Este estudio proporciona contexto relevante que permite tener una reflexión estructurada, sistemática y explícita para la toma de decisiones e implementación de la evidencia de la tuberculosis latente pediátrica. Los resultados fueron informados al panel de la GPC y tomaron relevancia en los juicios y toma de decisiones para la formulación de recomendaciones en el contexto colombiano.

Validación y socialización de la guía de práctica clínica

El proceso de desarrollo y difusión de la guía se ha llevado a cabo de manera sistemática, ya que se abordaron diversas etapas clave con un enfoque transparente y participativo, involucrando diversos actores a lo largo de su desarrollo y recopilando realimentación de manera activa para garantizar la calidad y la pertinencia de las recomendaciones finales. Todos los aportes fueron fundamentales para la consolidación y redacción final de las recomendaciones presentes en la guía.

La información detallada sobre las fases preparatorias, los hallazgos y los pasos específicos de la construcción de la guía se encuentra disponible en la página web oficial del proyecto desde el 2020 en el siguiente enlace:

<https://www.uniremington.edu.co/facultades/facultad-de-ciencias-de-la-salud/investigacion/>

Adicionalmente, se realizaron dos eventos de socialización con participación presencial y remota: uno, con el Ministerio de Salud y Protección Social y otros actores interesados, el 23 de noviembre de 2023 en Bogotá; otro, con actores interesados, el 27 de noviembre de 2023, en Medellín. Durante estos eventos, se recibieron comentarios y recomendaciones valiosas por parte de los participantes. El proceso de realimentación no se limitó a los eventos descritos y se recibieron comentarios y recomendaciones a través de correo electrónico por parte de los actores interesados y el GDG.

Actualización de la guía de práctica clínica

El proceso de actualización de esta guía será esencial para garantizar que la información contenida refleje los avances más recientes en la evidencia científica y en la práctica clínica. El GDG considera importante conducir el proceso de actualización a través de la identificación oportuna de nuevas evidencias significativas, de los cambios en la práctica clínica y de la disponibilidad de nuevas tecnologías y tratamientos considerando su calidad, relevancia y aplicabilidad en el contexto colombiano. Podrá existir la modificación de recomendaciones en función de la nueva evidencia que se disponga a futuro.

Esto, puede incluir la actualización de algoritmos de tratamiento, cambios en las pautas de diagnóstico o ajustes en las recomendaciones de seguimiento. Con las actualizaciones, se deberán implementar estrategias para informar y educar a los profesionales de la salud sobre los cambios realizados. A través del enlace web, se establecen mecanismos para la recopilación de información y realimentación continua para identificar evidencia y cualquier necesidad adicional de ajustes o actualizaciones futuras de manera transparente, basada en la evidencia y guiada por un enfoque sistemático y metodológico para garantizar la calidad, vigencia y la relevancia de las recomendaciones.

El GDG sugiere, para la actualización sistemática de la evidencia, una asignación de niveles de prioridad a partir de la última fecha de búsqueda por cada pregunta con el objetivo de garantizar la vigencia y relevancia de las recomendaciones asegurando que los recursos se asignen de manera eficiente en función de la urgencia percibida en la actualización de la evidencia. El enfoque temporal se estructura de la siguiente manera:

- a. **Prioridad alta (hasta 3 años):** se considera de alta prioridad realizar una actualización de la evidencia en un período no superior a 3 años desde la última búsqueda. Este intervalo garantiza una revisión frecuente y oportuna, permitiendo incorporar rápidamente nuevos desarrollos científicos y clínicos.
- b. **Prioridad media (de 4 a 5 años):** se reconoce la importancia de actualizar la evidencia, aunque con una frecuencia menor que en la prioridad alta. Este intervalo busca equilibrar la actualización con la eficiencia de recursos.
- c. **Prioridad baja (de 5 a 7 años):** aunque se reconoce la necesidad de mantener actualizadas las recomendaciones, este rango permite una flexibilidad mayor, especialmente en situaciones donde los cambios en la evidencia no se espera que sean tan frecuentes.

Pregunta	Prioridad	Fecha de última búsqueda	Comentarios
1	Media	Agosto 9 de 2022	Considerar estudios prospectivos de alta calidad y ensayos clínicos que permitan una actualización de la información consolidada.
2	Alta	Julio 5 de 2022	Existe una continua publicación de evidencia respecto a esta pregunta. Deberán considerarse los estudios de ensayos clínicos de pruebas diagnósticas y los estudios prospectivos de alta calidad. De igual manera, se debe considerar la incorporación de evidencia sobre nuevas tecnologías diagnósticas no contempladas en esta guía.
3	Alta	Agosto 28 de 2022 con una actualización en Julio 1 de 2024	Existe una continua publicación de evidencia respecto a esta pregunta. Deberán considerarse los estudios de ensayos clínicos, especialmente, los de regímenes cortos y aquellos que permitan tener una conexión en la red creada con el metaanálisis.

Continúa tabla

Continuación tabla

Pregunta	Prioridad	Fecha de última búsqueda	Comentarios
4	Media	Diciembre 12 de 2022	Deberán considerarse los estudios de ensayos clínicos que permitan actualizar los hallazgos.
5	Media	Septiembre 12 de 2022	La evidencia actual podrá tener modificaciones de acuerdo con nuevos hallazgos con las investigaciones en curso que son adaptables al contexto de esta pregunta.
6	Alta	Noviembre 17 de 2022 con una actualización en Octubre 30 2024	Existen ensayos clínicos registrados en proceso de publicación que podrían hacer cambiar la evidencia actual.
7	Baja	Agosto 12 de 2022	No se considera que existan muchos estudios a futuro que puedan actualizar esta pregunta; sin embargo, será necesario el monitoreo para la incorporación de nueva evidencia.
8	Media	Febrero 14 de 2023	No se considera existan muchos estudios a futuro que puedan actualizar esta pregunta; no obstante, será necesario el monitoreo para la incorporación de nueva evidencia.
9	Baja	Marzo 24 de 2022	No se considera que existan muchos estudios a futuro que puedan actualizar esta pregunta; sin embargo, será necesario el monitoreo para la incorporación de nueva evidencia.
10	Media	Marzo 24 de 2022	La evidencia actual podrá tener modificaciones de acuerdo con nuevos hallazgos con las investigaciones en curso que son adaptables al contexto de esta pregunta.

Nota: esta priorización es un ejercicio que no implica obligatoriedad en el proceso de actualización. Debe evaluarse el flujo de la evidencia y las necesidades contextuales y desarrollar un ejercicio de priorización nuevamente para decidir qué preguntas priorizar.

Lecturas recomendadas

- **Ministerio de Salud y Protección Social.** Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Tomo II. Colombia: MinSalud; 2007.
- **Ministerio de Salud y Protección Social.** Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: MinSalud; 2014.
- **Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al.** AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol.* 2010 Dec;63(12):1308-11. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.001.
- **Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al.** AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or estudios no aleatorizados of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
- **Moher J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al.** The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Res Policy Syst.* 2018 May 29;16(1):45. doi: 10.1186/s12961-018-0320-2.

Propuesta de implementación de la GPC

Priorización de recomendaciones

El grupo desarrollador de la guía realizó un ejercicio en el que priorizó las recomendaciones para enfocar el proceso de implementación del diagnóstico y tratamiento de la infección por tuberculosis (ITB). Para priorizar las recomendaciones, se tuvieron en cuenta aquellas que tienen alto impacto en desenlaces importantes para el paciente, implican un cambio importante en la práctica clínica, tienen requerimientos clave de infraestructura, incluyen acciones medibles y promueven la equidad. De un total de 10 recomendaciones, se priorizaron 5, 2 enfocadas al diagnóstico de ITB y, 3, al tratamiento.

Recomendaciones priorizadas (preguntas 1 a 5)

1	Recomendamos la realización de la radiografía de tórax para la tamización de TB activa en todos los niños y adolescentes menores de 18 años que hayan estado en contacto con pacientes con TB pulmonar, en lugar de usar solamente la búsqueda de signos y síntomas sospechosos de TB. (Certeza moderada. Recomendación fuerte).
2	Recomendamos la realización de pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA), específicamente la prueba de QuantiFERON-TB®, como prueba diagnóstica para infección por TB en niños y adolescentes que tengan entre 2 y 18 años y hayan estado en contacto con pacientes con TB pulmonar. En niños menores de 2 años, y mientras se implementa completamente la prueba en Colombia, recomendamos realizar la prueba de tuberculina. (Certeza baja. Recomendación fuerte).
3.1	Recomendamos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos, en niños menores de 5 años, sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible. (Certeza baja. Recomendación fuerte).
3.2	Sugerimos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos, en niños y adolescentes, que tengan entre 5 y 18 años, sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible. (Certeza baja. Recomendación condicional).
3.3	Sugerimos el tratamiento de la ITB con isoniazida durante 6 meses, solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible. (Certeza baja. Recomendación condicional).
3.4	No recomendamos el tratamiento de la ITB en niños y adolescentes menores de 18 años, sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria. (Certeza baja. Recomendación fuerte en contra).

Continúa tabla

Continuación tabla

4.1	Recomendamos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos en niños menores de 18 años con infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible. (Certeza baja. Recomendación fuerte).
4.2	Sugerimos el tratamiento de la ITB con isoniazida durante 6 meses, solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible. (Certeza baja. Recomendación condicional).
4.3	No recomendamos el tratamiento de la ITB en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria. (Certeza baja. Recomendación fuerte en contra).
5.1	Sugerimos el uso del régimen corto isoniazida y rifapentina en 12 dosis, administradas semanalmente, en lugar del régimen largo de isoniazida sola en niños y adolescentes que tengan entre 2 y 18 años, ITB y alguna condición de inmunosupresión especial no VIH. (Certeza muy baja. Recomendación condicional).
5.2	Sugerimos el uso de isoniazida, durante 6 meses, en niños menores de 2 años con ITB y alguna condición de inmunosupresión especial no VIH, mientras que se logra la aprobación de rifapentina en esta edad o emerge nueva evidencia de otros regímenes. (Certeza muy baja. Recomendación condicional).
5.3	No sugerimos el uso de otros regímenes diferentes a isoniazida y rifapentina, debido a que no existe evidencia de eficacia o seguridad en niños o adultos con inmunosupresión no VIH. (Certeza muy baja. Recomendación condicional).

Identificación de barreras y facilitadores de las recomendaciones priorizadas

En el contexto de implementación de una guía de práctica clínica, las barreras hacen referencia a aquellos factores que pueden impedir, limitar o hacer más difícil que las recomendaciones propuestas puedan llevarse a la práctica y que, tanto los profesionales de salud como las instituciones y pacientes se adhieran a las mismas. Por su parte, los facilitadores son aquellos factores que estarán en favor de realizar los cambios y en busca de llevar a cabo el cumplimiento de las recomendaciones.

Recomendaciones	Facilitadores	Barreras	Estrategias para superar las barreras
Diagnóstico			
<p>Recomendación N.º 1</p> <p>1. Recomendamos la realización de la radiografía de tórax para la tamización de TB activa en todos los niños y adolescentes menores de 18 años que hayan estado en contacto con pacientes con TB pulmonar, en lugar de usar solamente la búsqueda de signos y síntomas sospechosos de TB.</p>	<ul style="list-style-type: none"> La tecnología para la toma de radiografía de tórax se encuentra disponible en la mayoría de primeros niveles del país. La radiografía de tórax es de fácil realización. 	<ul style="list-style-type: none"> Habilidades y competencias insuficientes de los profesionales de salud en la interpretación y lectura de imágenes de rayos X en niveles de baja complejidad. Baja calidad en los equipos para la toma de rayos X en las instituciones de salud ubicadas por fuera de la cabecera municipal. No disponibilidad de especialistas en radiología en niveles de baja complejidad para la adecuada interpretación de las imágenes. No disponibilidad de tecnología para la realización de imágenes diagnósticas en todas las zonas del país. 	<ul style="list-style-type: none"> Actualización y entrenamiento del personal en niveles de baja complejidad en la lectura e interpretación de imágenes, haciendo uso de cursos de actualización. Implementación de la telemedicina en niveles de baja complejidad, para la comunicación directa con radiólogos de la ciudad, para la asistencia en la interpretación de imágenes.
Diagnóstico			
<p>Recomendación N.º 2</p> <p>2. Recomendamos la realización de pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA), específicamente, la prueba de QuantiFERON-TB®, como prueba diagnóstica para infección por TB en niños y adolescentes que tengan entre 2 y 18 años y hayan estado en contacto con pacientes con TB pulmonar.</p> <p>En niños menores de 2 años, y mientras la prueba se implementa completamente en Colombia, recomendamos realizar la prueba de tuberculina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se cuenta con laboratorios especializados en la realización de la prueba IGRA y se evidencia mayor diseminación de esta en los últimos años. Cada laboratorio tiene establecidos los protocolos para la adecuada toma y transporte de la muestra. La prueba IGRA, gracias a la evidencia existente y los beneficios establecidos, tiene mayor aceptabilidad tanto en los pacientes como en el personal de salud. La prueba IGRA se encuentra en el plan de beneficios en salud y, por ende, está cubierta por el sistema de salud. La prueba IGRA amerita una sola visita y su resultado puede estar disponible en las siguientes 24 horas. El IGRA al tener una ventana de positividad más corta facilita el diagnóstico de ITB en contactos de TB activa. 	<ul style="list-style-type: none"> Poca disponibilidad de la prueba IGRA en niveles de baja complejidad, especialmente, en zonas rurales. Necesidad del traslado de muestras, especialmente, de áreas rurales a laboratorios de referencia donde se pueda procesar la prueba, con el correspondiente riesgo de manejo inadecuado y/o alteración de la muestra, incluyendo que se supere el tiempo en el cual la muestra debe ser procesada. Datos limitados sobre el uso de IGRA en los menores de 2 años, por lo cual, en esta población, se continúa la recomendación de realizar la prueba de tuberculina. La lectura de la prueba de tuberculina puede ser subjetiva y requiere dos visitas, una para su lectura y, otra, para su interpretación, a las 72 hrs. La prueba de tuberculina toma más tiempo en positivizarse que la IGRA, desde el primer contacto que se tuvo con TB. 	<ul style="list-style-type: none"> Entrenamiento al personal en protocolos para el adecuado manejo y transporte de la muestra enviada a laboratorios de referencia. Diseño de protocolos y estrategias de implementación que faciliten el transporte de las muestras, desde las zonas donde no se dispone de la técnica de laboratorio hasta los laboratorios donde se pueda realizar.
Tratamiento			
<p>Recomendaciones N.º 3</p> <p>3.1 Recomendamos el tratamiento de ITB con regímenes cortos en niños menores de 5 años sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible.</p> <p>3.2 Sugerimos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos en niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años, sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible.</p> <p>3.3 Sugerimos el tratamiento de la ITB con isoniazida durante 6 meses, solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible.</p> <p>3.4 No recomendamos el tratamiento de la ITB en niños y adolescentes menores de 18 años sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria.</p>			
<p>Recomendaciones N.º 4</p> <p>4.1 Recomendamos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos en niños menores de 18 años con infección por VIH que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible.</p> <p>4.2 Sugerimos el tratamiento de ITB con isoniazida durante 6 meses, solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible.</p> <p>4.3 No recomendamos el tratamiento de la ITB en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Los medicamentos utilizados para el tratamiento están incluidos en el plan obligatorio de beneficios y sus costos son asumidos por el sistema de salud. Se tiene una buena oportunidad en la dispensación del tratamiento, dado que se proponen 3 esquemas de tratamiento diferentes. Los esquemas cortos son más aceptables tanto por la población como por el personal de salud, en comparación con los largos, lo que aumenta la adherencia; además, existe información suficiente que demuestra su beneficio en niños no inmunocomprometidos. 	<ul style="list-style-type: none"> Difícil acceso a algunas presentaciones de medicamentos, entre ellas, la presentación dispersable y en jarabe de la rifampicina sola y de la rifapentina. Desconocimiento por parte del personal médico de la disponibilidad actual de esquemas cortos. La aparición de efectos adversos asociados al tratamiento. Temor en el personal de salud y familiares de los pacientes por la posible aparición de eventos adversos. Falta de información porque no hay estudios disponibles acerca de tratamiento en niños con inmunocompromiso. Restricción por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para el uso de las fluoroquinolonas en todos los grupos de edad. 	<ul style="list-style-type: none"> Gestión desde las entidades estatales para la consecución de presentaciones apropiadas para uso en niños como tabletas dispersables y suspensiones. Educación a los pacientes y sus familias sobre los efectos adversos, asociados a los medicamentos utilizados. Se deben realizar más estudios para conocer la eficacia de los tratamientos recomendados en pacientes con infección por VIH y otro tipo de inmunocompromiso. Educación a personal de salud sobre la disponibilidad de tratamientos para niños en las diferentes presentaciones, así como sobre el uso adecuado del tratamiento, el seguimiento y el manejo de los eventos adversos. Establecimiento de programas de tuberculosis, centrados en el paciente y sus familias, con la posibilidad de comunicación directa con el personal de salud y que el personal con conocimiento en tuberculosis haga seguimiento a los pacientes.
<p>Recomendaciones N.º 5</p> <p>5.1 Sugerimos el uso del régimen corto isoniazida y rifapentina en 12 dosis, administradas semanalmente, en lugar del régimen largo de isoniazida sola en niños y adolescentes que tengan entre 2 y 18 años, ITB y alguna condición de inmunosupresión especial no VIH.</p> <p>5.2 Sugerimos el uso de isoniazida, durante 6 meses, en niños menores de 2 años con ITB y alguna condición de inmunosupresión especial no VIH, mientras que se logra la aprobación de rifapentina en esta edad o emerge nueva evidencia de otros regímenes.</p> <p>5.3 No sugerimos el uso de otros regímenes diferentes a isoniazida y rifapentina, debido a que no existe evidencia de eficacia o seguridad en niños o adultos con ITB e inmunosupresión no VIH.</p>			

Indicadores de seguimiento de la implementación de la guía de práctica clínica

Se construyeron siete indicadores para monitorizar la adherencia a las recomendaciones priorizadas. Un indicador de gestión y seis clínicos (tabla 74).

Tabla 74. Indicadores para monitorizar la adherencia a las recomendaciones

Indicador de gestión			
Indicador	Proporción de disseminación de GPC por entidad territorial		
Fórmula del indicador		Factor	Comentarios
Numerador	Número de IPS capacitadas por la entidad territorial	100	*Aplica a las entidades territoriales de salud en los diferentes niveles.
Denominador	Número de IPS pertenecientes a la entidad territorial		
Indicador clínico			
Indicador	Tamización de TB activa con radiografía de tórax en menores de 18 años en contacto con TB.		
Fórmula del indicador		Factor	Comentarios
Numerador	Número de niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con TB activa con radiografía de tamización.	100	*La meta es el 100 %, ya que es un paso fundamental para descartar la enfermedad activa y definir el manejo.
Denominador	Número de niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con TB activa.		
Indicador clínico			
Indicador	Proporción de casos de ITB en pacientes que tengan entre 2 y 18 años con diagnóstico realizado con IGRA.		
Fórmula del indicador		Factor	Comentarios
Numerador	Número de casos de ITB diagnosticados con IGRA en pacientes que tengan entre 2 y 18 años.	100	*La meta será progresiva y diferente para cada institución y entidad territorial, según la disponibilidad de IGRA.
Denominador	Número de casos de ITB diagnosticados en pacientes que tengan entre 2 y 18 años.		
Indicador clínico			
Indicador	Proporción de casos de ITB en menores de 18 años que recibieron tratamiento.		
Fórmula del indicador		Factor	Comentarios
Numerador	Número de casos de ITB en menores de 18 años que recibieron tratamiento.	100	
Denominador	Número de casos diagnosticados de ITB en menores de 18 años.		

Continúa tabla

Continuación tabla

Indicador clínico			
Indicador	Proporción de casos diagnosticados de ITB en menores de 18 años manejados con esquema corto.		
Fórmula del indicador		Factor	Comentarios
Numerador	Número de casos de ITB en menores de 18 años que reciben tratamiento con esquema corto.	100	*La meta varía según la disponibilidad de los diferentes medicamentos en cada territorio.
Denominador	Número de casos de ITB diagnosticados en menores de 18 años.		
Indicador clínico			
Indicador	Proporción de casos tratados de ITB en menores de 18 años manejados con esquema corto.		
Fórmula del indicador		Factor	Comentarios
Numerador	Número de casos de ITB en menores de 18 años que reciben tratamiento con esquema corto.	100	*La meta varía según la disponibilidad de los diferentes medicamentos en cada territorio.
Denominador	Número de casos de ITB que recibieron tratamiento en menores de 18 años.		
Indicador clínico			
Indicador	Proporción de pacientes menores de 18 años con ITB que recibieron esquemas con rifampicina sola o esquemas con rifapentina.		
Fórmula del indicador		Factor	Comentarios
Numerador	Número de casos con ITB menores de 18 años que recibieron esquemas con rifampicina sola o esquemas con rifapentina.	100	*La meta varía según la disponibilidad de los diferentes medicamentos en cada territorio.
Denominador	Número de casos con ITB menores de 18 años que recibieron tratamiento.		

Referencias

1. **Making GRADE the Irresistible Choice (MAGICapp)**. MAGICapp: Guideline Development, Dissemination, and Implementation Platform [Internet]. MAGIC Foundation; 2024 [cited 2024 Nov 24]. Available from: <https://app.magicapp.org>
2. **GRADE Working Group**. GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations [Internet]. Updated October 2013 [cited 2024 Nov 24]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
3. **Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)**. Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano [Internet]. Bogotá, Colombia: IETS; 2014 [cited 2024 Nov 24]. Available from: <https://www.iets.org.co/Archivos/62/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20Elaboraci%C3%B3n%20de%20GPC%20con%20Evaluaci%C3%B3n%20Econ%C3%B3mica%20en%20el%20Sist%20Seguridad%20Social%20y%20Salud-Versi%C3%B3n%20final%20completa.PDF>
4. **Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias)**. Sobre Colciencias [Internet]. Bogotá, Colombia: Colciencias; 2024 [citado 24 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://legadoweb.minciencias.gov.co/sobre_colciencias
5. **Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al**. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. doi:10.1503/cmaj.090449.
6. **Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al**. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008.
7. **Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al**. Marcos GRADE de la evidencia a la decisión (EtD): un enfoque sistemático y transparente para tomar decisiones sanitarias bien informadas. 2: Guías de práctica clínica. *Gac Sanit*. 2018;32(2):167.e1-167.e10. doi:10.1016/j.gaceta.2017.03.008.
8. **Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM**. A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 1;60(1):12-8. doi: 10.1093/cid/ciu748.
9. **Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ**. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved Viabilidad in resource-limited settings. *Pediatrics*. 2008 Jun;121(6):e1646-52. doi: 10.1542/peds.2007-3138.
10. **Clemente MG, Dore E, Abis L, Molicotti P, Zanetti S, Olmeo P, et al**. Pediatric Tuberculosis in Northern Sardinia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017 Apr 15;9(1):e2017027. doi: 10.4084/MJHID.2017.027.
11. **Rossoni AMO, Lovero KL, Tahan TT, Netto AR, Rossoni MD, Almeida IN, et al**. Evaluation of pulmonary tuberculosis diagnostic tests in children and adolescents at a pediatric reference center. *Pulmonology*. 2022 Mar-Apr;28(2):83-89. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.01.001.
12. **Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al**. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
13. **Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan KS, Coomarasamy A**. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol*. 2006;6:31. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-6-31>.
14. **Debulpaep S, Corbière V, Levy J, Schelstraete P, Vanden Driessche K, Mascart F, et al**. Contribution of QuantiFERON-TB Gold-in-Tube to the Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection in Young Children in a Low TB Prevalence Country. *Front Pediatr*. 2019;7:291. doi:10.3389/fped.2019.00291.
15. **Benachinmardi K, Sampath S, Rao M**. Evaluation of a new interferon gamma release assay, in comparison to tuberculin skin tests and quantiferon tuberculosis goldplus for the detection of latent tuberculosis infection in children from a high tuberculosis burden setting. *Int J Mycobacteriol*. 2021 Apr-Jun;10(2):142-148. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_44_21. PMID: 34558465.
16. **Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, Monk P, Lalvani A**. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1168-73. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12950-9. PMID: 12686038.
17. **Velasco-Arnaiz E, Soriano-Arandes A, Latorre I, Altet N, Domínguez J, Fortuny C, Monsonís M, Tebruegge M, Noguera-Julian A**. Performance of Tuberculin Skin Tests and Interferon- Release Assays in Children Younger Than 5 Years. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Dec;37(12):1235-1241. doi: 10.1097/INF.0000000000002015. PMID: 30408005.
18. **Ferrarini MA, Spina FG, Weckx LY, Lederman HM, De Moraes-Pinto MI**. Rate of tuberculosis infection in children and adolescents with household contact with adults with active pulmonary tuberculosis as assessed by tuberculin skin test and interferon-gamma release assays. *Epidemiol Infect*. 2016 Mar;144(4):712-23. doi: 10.1017/S0950268815001727. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26234295.
19. **Álvarez-Hernández G, Álvarez-Meza JB, Candía-Plata MC, et al**. Interferon gamma release assays for diagnosis of tuberculosis in pediatric population. *Acta Pediatr Mex*. 2015;36(6):442-455.
20. **Kasambira TS, Shah M, Adrian PV, Holshouser M, Madhi SA, Chaisson RE, Martinson NA, Dorman SE**. QuantiFERON-TB Gold In-Tube for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 May;15(5):628-34. doi: 10.5588/ijtld.10.0555. PMID: 21756513.
21. **Mahomed H, Hawkrigde T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, Ehrlich R, Hanekom WA, Hussey GD**. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold® in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*. 2011 Mar 29;6(3):e17984. doi: 10.1371/journal.pone.0017984. Erratum in: *PLoS One*. 2011;6(6). doi:10.1371/annotation/b371be66-de38-4ed6-b440-d27c9d7e552c. PMID: 21479236; PMCID: PMC3066222.

22. **Benjumea Bedoya D.** Efectividad del tratamiento para infección latente por tuberculosis en niños menores de cinco años convivientes de pacientes con tuberculosis pulmonar de Medellín, Bello e Itagüí [Tesis Doctorado en Salud Pública]. [Medellín]: Universidad de Antioquia; 2018.
23. **Benjumea-Bedoya D, Villegas Arbeláez E, Martínez-Peñaloza D, Beltrán-Aroyave CP, Restrepo Gouzy AV, Marín D, et al.** Implementation of an integrated care strategy for child contacts of tuberculosis patients: a quasi-experimental study protocol. *BMC Pediatrics* [Internet]. el 19 de enero de 2023 [citado el 1 de mayo de 2023];23(1):28. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03798-x>
24. **Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A.** Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jan 1;183(1):88-95. doi: 10.1164/rccm.201006-0974OC. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20802162.
25. **Choi JW, Kim MS, Kim JH.** Comparison of results between tuberculin skin test and QuantiFERON®-TB in-tube assay for diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Korean J Pediatr Infect Dis.* 2013;20(1):17-27.
26. **Song SE, Yang J, Lee KS, Kim H, Kim YM, Kim S, Park MS, Oh SY, Lee JB, Lee E, Park SH, Kim HJ.** Comparison of the tuberculin skin test and interferon gamma release assay for the screening of tuberculosis in adolescents in close contact with tuberculosis TB patients. *PLoS One.* 2014 Jul 14;9(7):e100267. doi: 10.1371/journal.pone.0100267. PMID: 25020161; PMCID: PMC4096406.
27. **Thomas, B.,** Pugalenthi, A., Patel, H., Woltmann, G., Bankart, J. and Hoskyns, W. (2011), Concordance between tuberculin skin test and interferon-assay and interferon-response to mitogen in pediatric tuberculosis contacts. *Pediatr. Pulmonol.*, 46: 1225-1232. <https://doi.org/10.1002/ppul.21494>
28. **Noorbakhsh S, Mousavi J, Barati M, Shamshiri AR, Shekarabi M, Tabatabaei A, et al.** Evaluation of an interferon-gamma release assay in young contacts of active tuberculosis cases. *East Mediterr Health J* 2011;17:714–18.
29. **Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL.** *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
30. **Sabella-Jiménez V, Hoyos Mendez Y, Benjumea-Bedoya D, Estupiñán-Bohorquez AF, Acosta-Reyes J, Florez ID.** Effectiveness and safety of available preventive tuberculosis treatment regimens for children and adolescents: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Paediatr Open.* 2022 Aug;6(1):e001551. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001551.
31. **Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al.** The PRISMA 2020 statement: an update guideline for reporting systematic reviews. *MBJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
32. **Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al.** Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):247-55. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
33. **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(6):715-22.
34. **Magdorf K, Arizzi-Rusche AF, Geiter LJ, O'Brien RJ, Wahn U.** Compliance und Toleranz neuer antituberkulotischer Kurzzeit-Chemopräventionsregime im Kindesalter--eine Pilotstudie [Compliance and tolerance of new antitubercular short-term chemopreventive regimens in childhood--a pilot project]. *Pneumologie.* 1994;48(10):761-4.
35. **Egsmose T, Ang'awa JO, Poti SJ.** The use of isoniazid among household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ.* 1965;33(3):419-33.
36. **Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al.** Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med.* 2018;379(5):454-463.
37. **Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM.** A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis.* 1967;95(6):935-43.
38. **Biraro IA, Egesa M, Kimuda S, Smith SG, Toulza F, Levin J, et al.** Effect of isoniazid preventive therapy on immune responses to mycobacterium tuberculosis: an open label randomised, controlled, exploratory study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:438.
39. **Bush OB Jr, Sugimoto M, Fujii Y, Brown FA Jr.** Isoniazid prophylaxis in contacts of persons with known tuberculosis. Second report. *AmRevRespirDis.* 1965;92(0003–0805 (Print)):732–40.
40. **Ferebee SH, Mount FW.** Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *AmRevRespirDis.* 1962;85(0003–0805 (Print)):490–510.
41. **Martinez Alfaro E.,** Solera J., Serna E., Cuenca D., Castillejos M.L., Espinosa A., et al. Compliance, tolerance and effectiveness of a short chemoprophylaxis regimen for the treatment of tuberculosis. *Med Clin (Barc).* 1998;401–4.
42. **Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobbelaar CJ, et al.** Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(3):322-7. doi:10.5588/ijtld.13.0354.
43. **Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, Jean-Philippe P, McSherry G, Mitchell C; P1041 Study Team.** Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *N Engl J Med.* 2011 Jul 7;365(1):21-31. doi: 10.1056/NEJMoa1011214. PMID: 21732834; PMCID: PMC3164539.
44. **Zar, H. J.,** Cotton, M. F., Strauss, S., Karpakis, J., Hussey, G., Schaaf, H. S., Rabie, H., & Lombard, C. J. (2006). Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: Randomised controlled trial. *BMJ : British Medical Journal*, 334(7585), 136. <https://doi.org/10.1136/bmj.39000.486400.55>
45. **Churchyard G, Cárdenas V, Chihota V, Mngadi K, Sebe M, Brumskine W, Martinson N, Yimer G, Wang SH, Garcia-Basteiro AL, Nguenha D, Masilela L, Waggie Z, van den Hof S, Charalambous S, Cobelens F, Chaisson RE, Grant AD, Fielding KL; WHIP3TB Study Team.** Annual Tuberculosis Preventive Therapy for Persons With HIV Infection : A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2021 Oct;174(10):1367-1376. doi: 10.7326/M20-7577. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34424730.
46. **Chen YM, Liao TL, Chen HH, Chen DY.** Three months of once-weekly isoniazid plus rifapentine (3HP) in treating latent tuberculosis infection is feasible in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Nov;77(11):1688-1689. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213097. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29674320.

47. **Huang HL, Huang WC, Lin KD, Liu SS, Lee MR, Cheng MH, Chin CS, Lu PL, Sheu CC, Wang JY, Lee IT, Chong IW.** Completion Rate and Safety of Programmatic Screening and Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Elderly Patients With Poorly Controlled Diabetic Mellitus: A Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Sep 15;73(6):e1252-e1260. doi: 10.1093/cid/ciab209. PMID: 33677558; PMCID: PMC8442788.
48. **Lin SY, Feng JY, Lee CY, Lin YC, Chou YH, Lin KY, Wei YF, Lin SW, Chang CH, Wang PH, Shu CC, Wang JY, Yu CJ.** Completion and Adverse Drug Events of Latent Tuberculosis Infection Treatment in Patients Receiving Dialysis: Predictors and Impacts of Different Regimens in a Prospective Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Feb 17;65(3):e02184-20. doi: 10.1128/AAC.02184-20. PMID: 33361292; PMCID: PMC8092540.
49. **Malik AA, Becerra MC, Lash TL, Cranmer LM, Omer SB, Fuad J, Siddiqui S, Amanullah F, Jaswal M, Salahuddin N, Keshavjee S, Hussain H, Gandhi NR.** Risk Factors for Adverse Events in Household Contacts Prescribed Preventive Treatment for Drug-resistant Tuberculosis Exposure. *Clin Infect Dis.* 2021 May 18;72(10):1709-1715. doi: 10.1093/cid/ciaa327. PMID: 32266942; PMCID: PMC8315482.
50. **Adler-Shohet FC, Low J, Carson M, Girma H, Singh J.** Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jun;33(6):664-6. doi: 10.1097/INF.0000000000000260. PMID: 24445837.
51. **Smith SE, Pratt R, Trieu L, Barry PM, Thai DT, Ahuja SD, Shah S.** Epidemiology of Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis in the United States, 1993-2014. *Clin Infect Dis.* 2017 Oct 16;65(9):1437-1443. doi: 10.1093/cid/cix561. PMID: 28633501; PMCID: PMC5801661.
52. **Malik AA, Gandhi NR, Lash TL, Cranmer LM, Omer SB, Ahmed JF, Siddiqui S, Amanullah F, Khan AJ, Keshavjee S, Hussain H, Becerra MC.** Effectiveness of Preventive Therapy for Persons Exposed at Home to Drug-Resistant Tuberculosis, Karachi, Pakistan. *Emerg Infect Dis.* 2021 Mar;27(3):805-812. doi: 10.3201/eid2703.203916. PMID: 33624580; PMCID: PMC7920671.
53. **Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, Heetderks A, Mase S.** Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Aug;18(8):912-8. doi: 10.5588/ijtld.13.0028. PMID: 25199004; PMCID: PMC4730114.
54. **Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC.** Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Nov;18(11):1292-8. doi: 10.5588/ijtld.13.0872. PMID: 25299860.
55. **Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR.** Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics.* 2002 May;109(5):765-71. doi: 10.1542/peds.109.5.765. PMID: 11986434.
56. **Fox GJ, Nguyen CB, Nguyen TA, Tran PT, Marais BJ, Graham SM, et al.** Levofloxacin versus placebo for the treatment of latent tuberculosis among contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis (the VQUIN MDR trial): a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(1):e033945. doi:10.1136/bmjopen-2019-033945.
57. **Seddon JA, Hesselning AC, Godfrey-Faussett P, Fielding K, Schaaf HS, Eley B, et al.** Efficacy and safety of levofloxacin preventive therapy in child and adolescent household contacts of multidrug-resistant tuberculosis: the TB-CHAMP double-blind, placebo-controlled, cluster randomised trial. *Lancet.* 2023;402(10397):1503-1512. doi:10.1016/S0140-6736(23)01810-5.
58. **World Health Organization (WHO).** WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240097773>
59. **Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).** [Internet]. Bogotá: INVIMA; 2024. Disponible en: <https://www.invima.gov.co>
60. **Cruz AT, Starke JR.** Window Period Prophylaxis for Children Exposed to Tuberculosis, Houston, Texas, USA, 2007-2017. *Emerg Infect Dis.* 2019 Mar;25(3):523-528. doi: 10.3201/eid2503.181596. PMID: 30789136; PMCID: PMC6390765.
61. **Apriani L, Koesoemadinata RC, Bastos ML, Wulandari DA, Santoso P, Alisjahbana B, Rutherford ME, Hill PC, Benedetti A, Menzies D, Ruslami R.** Implementing the 4R and 9H regimens for TB preventive treatment in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022 Feb 1;26(2):103-110. doi: 10.5588/ijtld.21.0318. PMID: 35086621; PMCID: PMC8802562.
62. **Semitala FC, Kadota JL, Musinguzi A, Nabunje J, Welishe F, Nakitende A, Akello L, Bishop O, Patel D, Sammann A, Nahid P, Belknap R, Kanya MR, Handley MA, Phillips PPJ, Katahoire A, Berger CA, Kiwanuka N, Katamba A, Dowdy DW, Cattamanchi A.** Completion of isoniazid-rifapentine (3HP) for tuberculosis prevention among people living with HIV: Interim analysis of a hybrid type 3 effectiveness-implementation randomized trial. *PLoS Med.* 2021 Dec 16;18(12):e1003875. doi: 10.1371/journal.pmed.1003875. PMID: 34914696; PMCID: PMC8726462.
63. **Yang H, Yang Y, Hu ZD, Xia L, Liu XH, Yu X, Ma JY, Li T, Lu SH.** High rate of completion for weekly rifapentine plus isoniazid treatment in Chinese children with latent tuberculosis infection-A single center study. *PLoS One.* 2021 Jun 11;16(6):e0253159. doi: 10.1371/journal.pone.0253159. PMID: 34115804; PMCID: PMC8195436.
64. **Sylvia M LaCourse, Barbra A Richardson, John Kinuthia, A J Warr, Elizabeth Maleche-Obimbo, Daniel Matemo, Lisa M Cranmer, Jerphason Mecha, Jaclyn N Escudero, Thomas R Hawn, Grace John-Stewart, A Randomized.** Controlled Trial of Isoniazid to Prevent *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Kenyan Human Immunodeficiency Virus–Exposed Uninfected Infants, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 73, Issue 2, 15 July 2021, Pages e337–e344, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa827>
65. **Surey J, Stagg HR, Yates TA, et al** An open label, randomised controlled trial of rifapentine versus rifampicin based short course regimens for the treatment of latent tuberculosis in England: the HALT LTBI pilot study. *BMC Infect Dis.* 2021 Jan 21;21(1):90. doi: 10.1186/s12879-021-05766-9. PMID: 33478428.
66. **Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, Obeng Baah J, Marks GB, Long R, Hoepfner V, Elwood K, Al-Jahdali H, Ginafon M, Apriani L, Koesoemadinata RC, Kritski A, Rolla V, Bah B, Camara A, Boakye I, Cook VJ, Goldberg H, Valiquette C, Hornby K, Dion MJ, Li PZ, Hill PC, Schwartzman K, Benedetti A.** Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med.* 2018 Aug 2;379(5):440-453. doi: 10.1056/NEJMoa1714283. PMID: 30067931.

67. Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, Ruan SY, Wang JY, Wang JT. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018 Jul;111:121-126. doi: 10.1016/j.tube.2018.05.013. Epub 2018 Jun 7. PMID: 30029896.
68. Ronald LA, FitzGerald JM, Bartlett-Esquillant G, Schwartzman K, Benedetti A, Boivin JF, et al. Treatment with isoniazid or rifampin for latent tuberculosis infection: population-based study of hepatotoxicity, completion and costs. *Eur Respir J*. 2020;55:1902048. doi: 10.1183/13993003.02048-2019.
69. Walker TM, Choisy M, Dedicoat M, Drennan PG, Wyllie D, Yang-Turner F, Crook DW, Robinson ER, Walker AS, Smith EG, Peto TEA. Mycobacterium tuberculosis transmission in Birmingham, UK, 2009-19: An observational study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022 Mar 24;17:100361. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100361. PMID: 35345560; PMCID: PMC8956939.
70. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, Jean Juste MA, Lama JR, Valencia J, Omoz-Oarhe A, Supparatpinyo K, Masheto G, Mohapi L, da Silva Escada RO, Mawlana S, Banda P, Severe P, Hakim J, Kanyama C, Langat D, Moran L, Andersen J, Fletcher CV, Nuernberger E, Chaisson RE. BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1001-1011. doi: 10.1056/NEJMoa1806808. PMID: 30865794; PMCID: PMC6563914.
71. Johnston JC, van der Kop ML, Smillie K, Ogilvie G, Marra F, Sadatsafavi M, Romanowski K, Budd MA, Hajek J, Cook V, Lester RT. The effect of text messaging on latent tuberculosis treatment adherence: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2018 Feb 7;51(2):1701488. doi: 10.1183/13993003.01488-2017. PMID: 29437940.
72. Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Montoya R, Ramos E, Datta S, Saunders MJ, Lewis JJ, Gilman RH, Evans CA. A randomized controlled study of socioeconomic support to enhance tuberculosis prevention and treatment, Peru. *Bull World Health Organ*. 2017 Apr 1;95(4):270-280. doi: 10.2471/BLT.16.170167. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28479622; PMCID: PMC5407248.
73. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Caylà JA, Martinson NA, Wright A, Chen MP, Moro RN, Scott NA, Arevalo B, Miró JM, Villarino ME, Weiner M, Borisov AS; TB Trials Consortium iAdhere Study Team. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017 Nov 21;167(10):689-697. doi: 10.7326/M17-1150. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29114781; PMCID: PMC5766341.
74. Sandul AL, Nwana N, Holcombe JM, Lobato MN, Marks S, Webb R, Wang SH, Stewart B, Griffin P, Hunt G, Shah N, Marco A, Patil N, Mukasa L, Moro RN, Jereb J, Mase S, Chorba T, Bamrah-Morris S, Ho CS. High Rate of Treatment Completion in Program Settings With 12-Dose Weekly Isoniazid and Rifapentine for Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 1;65(7):1085-1093. doi: 10.1093/cid/cix505. PMID: 28575208; PMCID: PMC5709238.
75. McClintock AH, Eastment M, McKinney CM, Pitney CL, Narita M, Park DR, Dhanireddy S, Molnar A. Treatment completion for latent tuberculosis infection: a retrospective cohort study comparing 9 months of isoniazid, 4 months of rifampin and 3 months of isoniazid and rifapentine. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 14;17(1):146. doi: 10.1186/s12879-017-2245-8. PMID: 28196479; PMCID: PMC5310079.
76. Liu Q, Abba K, Alejandria MM, Sinclair D, Balanag VM, Lansang MA. Reminder systems to improve patient adherence to tuberculosis clinic appointments for diagnosis and treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 18;2014(11):CD006594. doi: 10.1002/14651858.CD006594.pub3. PMID: 25403701; PMCID: PMC4448217.
77. M'imunya JM, Kredo T, Volmink J. Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;2012(5):CD006591. doi: 10.1002/14651858.CD006591.pub2. PMID: 22592714; PMCID: PMC6532681.
78. Lewin S, Munabi Babigumira S, Glenton C, Daniels K, Bosch Capblanch X, Van Wyk BE, Odgaard Jensen J, Johansen M, Aja GN, Zwarenstein M, Scheel IB. Lay health workers in primary and community health care for maternal and child health and the management of infectious diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. p. CD004015. doi:10.1002/14651858.CD004015.pub3.
79. Zuniga J, Torres Garcia D, Santos Mendoza T, Rodriguez Reyna TS, Granados J, Yunis EJ. Cellular and humoral mechanisms involved in the control of tuberculosis. *Clinical and Developmental Immunology* 2012;2012:193923.
80. Ridho A, Alfian SD, van Boven JFM, Levita J, Yalcin EA, Le L, Alffenaar JW, Hak E, Abdulah R, Pradipta IS. Digital Health Technologies to Improve Medication Adherence and Treatment Outcomes in Patients With Tuberculosis: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Med Internet Res*. 2022 Feb 23;24(2):e33062. doi: 10.2196/33062. PMID: 35195534; PMCID: PMC8908199.
81. Pradipta IS, Houtsma D, van Boven JFM, Alffenaar JC, Hak E. Interventions to improve medication adherence in tuberculosis patients: a systematic review of randomized controlled studies. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2020 May 11;30(1):21. doi: 10.1038/s41533-020-0179-x.