

**INFORME DE ACTIVIDADES
ESTUDIANTES VINCULADOS A 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. Cod. 221384266993. Contrato 902-2019 de Minciencias

TIPO DE INFORME	Avance:	Final: X
FECHA DE ELABORACIÓN	27-07-2023	
PERIODO DEL INFORME	Desde 31-07-2022 a 27-07-2023	

1. INFORMACIÓN GENERAL

Nombre del estudiante vinculado al programa financiado:	Vanessa Sofia Sabella Jimenez
Título del proyecto en el programa al cual está vinculado el estudiante:	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. Código Minciencias 68743
Título del proyecto de investigación propio del estudiante:	Efectividad y seguridad de los regímenes de tratamiento preventivo de la tuberculosis disponibles para niños y adolescentes: Un Metanálisis en Red.
Programa académico que cursa el estudiante:	Maestría en Epidemiología Clínica
Institución educativa en la que el estudiante desarrolla su programa académico	Universidad del Norte de Barranquilla, Colombia
Nombre del asesor vinculado al programa financiado:	Dione de Jesus Benjumea Bedoya

2. OBJETIVO EPECÍFICO DEL PROYECTO DENTRO DEL PROGRAMA CON EL CUAL SE ENCUENTRA RELACIONADO EL PROYECTO DE IVESTIGACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Sintetizar en una guía de práctica clínica la literatura internacional y la evidencia local disponibles para la evaluación, tratamiento y seguimiento de niños contacto de pacientes con TB pulmonar.

3. ACTIVIDADES REALIZADAS COMO ESTUDIANTE VINCULADO AL PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN FINANCIADO:

ACTIVIDADES REALIZADAS	FECHA DE REALIZACIÓN
1. Completar el tamizaje de texto completo de los artículos obtenidos en la actualización de la búsqueda.	01-08-2022 al 30-09-2022
2. Realizar la extracción de los artículos incluidos en la actualización para la PICO 3.	01-10-2022 al 30-11-2022
3. Desarrollar los metanálisis en red en el software de STATA para cada desenlace de la PICO 3.	01-12-2022 al 31-12-2022
4. Desarrollar los metanálisis en Review Manager version 5.4 para cada desenlace (evidencia directa).	01-01-2023 al 31-01-2023
5. Elaborar tablas GRADE para las PICO 3 y 4 de la GPC, según la evidencia observada.	01-02-2023 al 28-02-2023
6. Elaborar las figuras del Riesgo de Sesgo 2 para cada desenlace y estudio.	01-03-2023 al 31-03-2023
7. Participar en la reunión con metodólogos y expertos para presentar y sustentar los hallazgos de las PICO 3 y 4 de la GPC en Bogotá, Colombia.	21-04-2023 al 22-04-2023
8. Elaboración del manuscrito de la revisión sistemática y meta-análisis: introducción, métodos, resultados, discusión, conclusiones y anexos.	01-04-2023 al 31-05-2023
9. Sustentación de tesis de grado para optar por título de Magíster en Epidemiología Clínica de la Universidad del Norte	14-06-2023
10. Grado y recepción de mérito científico Magna Cum Laude por tesis de grado.	14-07-2023



Dione Benjumea Bedoya
C.C. 43878326

Nombre y firma del asesor del estudiante vinculado al programa financiado



Vanessa Sofia Sabella Jimenez
C.C. 1.140.845.253 de Barranquilla

Nombre y firma del estudiante vinculado al programa de investigación

Anexos:

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS REGÍMENES DISPONIBLES PARA EL
TRATAMIENTO PREVENTIVO DE TUBERCULOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES:
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS EN RED**

VANESSA SOFÍA SABELLA JIMÉNEZ

Médico, Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica. Departamento de Salud Pública,
División Ciencias de la Salud,
Universidad del Norte

TUTORES

JORGE ACOSTA REYES

Médico, Magíster en Ciencias Clínicas. Profesor Maestría en Epidemiología Clínica, Departamento
de Salud Pública, División Ciencias de la Salud,
Universidad del Norte

DIONE BENJUMEA BEDOYA

Médico, Magister en Epidemiología, PhD Salud Pública. Facultad de Ciencias de la Salud,
Corporación Universitaria Remington

IVÁN D. FLÓREZ

Médico, Pediatra, Magister en Epidemiología Clínica, PhD Metodología de la Investigación en
Salud. Departamento de Pediatría,
Universidad de Antioquia

MAESTRÍA EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

UNIVERSIDAD DEL NORTE

Barranquilla, Junio de 2023

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16



Efectividad y Seguridad de los Regímenes Disponibles para el Tratamiento Preventivo de Tuberculosis en Niños y Adolescentes: Revisión Sistemática y Meta-análisis en Red

Trabajo de Grado para Optar al Título de Magister en Epidemiología Clínica

VANESSA SOFÍA SABELLA JIMÉNEZ
Médico, Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica. Departamento de Salud Pública, División Ciencias de la Salud, Universidad del Norte

TUTORES
JORGE ACOSTA REYES
Médico, Magíster en Ciencias Clínicas. Profesor Maestría en Epidemiología Clínica, Departamento de Salud Pública, División Ciencias de la Salud, Universidad del Norte

DIONE BENJUMEA BEDOYA
Médico, Magíster en Epidemiología, PhD Salud Pública. Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington

IVÁN D. FLÓREZ
Médico, Pediatra, Magíster en Epidemiología Clínica, PhD Metodología de la Investigación en Salud. Departamento de Pediatría, Universidad de Antioquia



El Roble Amarillo: símbolo de nuestro pasado terrenal y futuros ideales.

Slide 1 of 77 English (United States)
Notes Comments

PREGUNTA 4

¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento para tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, contactos de TB sensible?

PICO 4: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento para tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, contactos de TB sensible?

Isoniazid prophylaxis compared to placebo for HIV-positive children ON antiretroviral therapy (ART)?

Bibliography: Zar HJ, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007 Jan 20;334(7585):136. Madhi SA, et al; P1041 Study Team. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *N Engl J Med*. 2011;365(1):21-31.Gray DM, 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.

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 placebo	With Isoniazid prophylaxis		Risk with placebo	Risk difference with Isoniazid prophylaxis
Active TB											
737 (3 RCTs)	not serious ^a	not serious ^b	serious ^c	very serious ^d	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											
737 (3 RCTs)	not serious ^a	not serious ^b	serious ^c	very serious ^e	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											
714 (2 RCTs)	not serious ^a	not serious ^b	serious ^c	very serious ^f	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											
795 (3 RCTs)	not serious ^a	not serious ^b	serious ^c	very serious ^e	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; RR: risk ratio

Explanations

a. No serious risk of bias: trials were at low risk of selection bias. Both studies adequately blinded study participants and personnel.

b. No serious inconsistency: statistical heterogeneity was low.

c. Downgraded by 1 for serious indirectness: all trials were conducted in South Africa. Given the variation in isoniazid resistance globally it is difficult to generalize this result to all settings.

d. Downgraded by 2 for serious imprecision: to confidently detect a 25% relative reduction in active TB would require a sample size of nearly 3000 participants. This meta-analysis is therefore underpowered, and the 95% CI includes both appreciable benefit and no effect.

e. Downgraded by 2 for serious imprecision: there were few events and the 95% CI includes both appreciable harm and no effect.

f. Downgraded by 2 for serious imprecision: the sample size does not confidently detect a 31% relative reduction in active TB. This meta-analysis is therefore underpowered, and the 95% CI includes both appreciable benefit and no effect.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

Guía de Práctica Clínica para la evaluación, tratamiento y seguimiento de niños contacto de pacientes con TB pulmonar



PICO 4: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento para tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, contactos de TB sensible?

Isoniazid prophylaxis compared to placebo for HIV-positive children NOT on antiretroviral therapy (ART)

Bibliography: Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *Lancet* 2007;334:136-42.

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 placebo	With isoniazid prophylaxis		Risk with placebo	Risk difference with isoniazid prophylaxis
Active Tuberculosis											
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											
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											
0 (0 RCTs)						-	0/0	0/0	not estimable	0 per 100	
Grade 3 or Higher Laboratory Adverse Events											
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 (0.26 to 2.63)	9 per 100	1 fewer per 100 (from 7 fewer to 14 more)

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

Explanations

a. No serious risk of bias: this trial was at low risk of selection bias, and adequately blinded study participants and personnel. However, the study was stopped early on the recommendation of the data safety monitoring board after only 277 of the planned 432 were enrolled. Not downgraded.

b. No serious inconsistency: a single trial.

c. Downgraded by 1 for serious indirectness: this single trial is from a single setting in South Africa. Broad generalization of this result to other settings is difficult given the variation in isoniazid resistance worldwide.

d. Downgraded by 1 for serious imprecision: there were very few events in this trial and as such the finding is fragile. The original paper reports the result using a hazard ratio and the result reached standard levels of statistical significance.

e. Downgraded by 2 for serious imprecision: there were very few events in this trial. The 95% CI includes benefit, harm and no effect.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

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.

Guía de Práctica Clínica para la evaluación, tratamiento y seguimiento de niños contacto de pacientes con TB pulmonar



1

PREGUNTA 3

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento preventivo de TB para niños y adolescentes menores de 18 años contactos de TB sensible, sin infección por VIH?

2

3

4

PREGUNTA 3

5

PREGUNTA 3

PREGUNTA 3

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los diferentes esquemas disponibles para tratamiento preventivo de TB para niños y adolescentes menores de 18 años contactos de TB sensible, sin infección por VIH?

Guía de Práctica Clínica para la evaluación, tratamiento y seguimiento de niños contacto de pacientes con TB pulmonar





En nombre de la REPÚBLICA DE COLOMBIA y autorizada por el Ministerio de Educación Nacional mediante decreto No. 263 del 22 de febrero de 1973, representada por el Consejo Directivo y el Rector,

teniendo en cuenta que

VANESSA SOFIA SABELLA JIMENEZ

CC No. 1.140.845.253 de Barranquilla

Ha cumplido los requisitos académicos exigidos por la Universidad,
le otorga con todas las prerrogativas, obligaciones y derechos el título de:

MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Dado en Barranquilla, a los 14 días del mes de julio de 2023


Decano de División


Rector


Directora de Registro

Personería Jurídica
Resolución No. 000396 del
7 de Junio de 1993

Acta No. 2023-14-C-037

Diploma firmado digitalmente. Para validar su autenticidad ingrese a www.uninorte.edu.co/registro, valide documentos con firma digital, y digite el código de verificación:

VEFU1VRJZ8NYCMYV8SJ



Otorga

Reconocimiento al Mérito Científico

Por haber obtenido la calificación **MAGNA CUM LAUDE** en su tesis de grado

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS REGÍMENES DISPONIBLES PARA EL
TRATAMIENTO PREVENTIVO DE TUBERCULOSIS EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS EN RED

a la graduanda

**VANESSA SOFIA
SABELLA JIMENEZ**

Amador R.
Rector

Yonás R.
Directora de Registro



Dado en Barranquilla, a los 14 días del mes de julio de 2023

