

## **Guía de práctica clínica para la evaluación, tratamiento y seguimiento de niños contacto de pacientes con TB pulmonar en Colombia**

### **Autores:**

Dione Benjumea-Bedoya  
Jaime Alberto Robledo-Restrepo  
Maria Patricia Arbelaez-Montoya  
Andres Felipe Estupiñán-Bohorquez  
Vanessa Sofia Sabella-Jimenez  
Andrea Victoria Restrepo-Gouzy  
Claudia Patricia Beltran-Arroyave  
Jairo Bedoya-Giraldo  
Jurg Niederbacher-Velasquez  
Isabel Cristina Hurtado-Palacios  
Lina Marcela Cadavid-Álvarez  
Dora Elena Vanegas-Rojas  
Maribel Murillo Tenorio  
Lizeth Paniagua  
Anibal Vicente Arteaga-Noriega  
Javier M. Sierra  
C. Marcela Vélez  
Jorge Humberto Botero-Garcés  
Fernando Nicolas Montes-Zuluaga  
Esteban Villegas-Arbelaez  
David Castaño-Osorio  
Victor Hugo Andrade-Agudelo  
Lina Maria Pedraza-Moreno  
Oscar Andrés Cruz-Martínez  
Claudia Llerena-Polo  
Andrea Juliana Gómez  
Monica Gil-Artunduaga  
Ivan D. Florez

### **Afiliaciones**

## RESUMEN

**Introducción:** Las guías de práctica clínica (GPC) disponibles sobre infección latente por tuberculosis (ILTB) no son exclusivas de población pediátrica.

**Objetivo:** Desarrollar recomendaciones basadas en evidencia para evaluación, tratamiento y seguimiento de niños contacto de pacientes con tuberculosis (TB) pulmonar en Colombia

**Métodos:** Conformamos un grupo desarrollador multidisciplinario (expertos clínicos, de campo, investigadores, y metodólogos), representante de pacientes y tomadores de decisión. Construimos 10 preguntas y priorizamos desenlaces sobre diagnóstico (evaluación clínica, radiografía de tórax y pruebas de liberación de interferón gamma-IGRA), tratamiento (eficacia de regímenes en distintos escenarios) y seguimiento (monitoreo y estrategias para incrementar adherencia) del niño con ILTB. Realizamos revisiones sistemáticas de literatura para identificar guías, revisiones de literatura y estudios primarios. Evaluamos calidad y riesgos de sesgos de estos con herramientas específicas. Sintetizamos la evidencia de forma narrativa, y en algunos casos con metanálisis de novo (diagnósticos y en red). Evaluamos la certeza de la evidencia con sistema GRADE. Utilizamos el marco de la evidencia a la recomendación de GRADE para guiar el proceso de recomendaciones.

**Resultados:** El grupo recomienda el uso de radiografía, y prueba de IGRA en niños contacto para identificar tuberculosis activa. Recomendamos regímenes cortos en lugar de largos en niños con y sin inmunosupresión y regímenes guiados según susceptibilidad en casos de contacto con TB resistente. Recomendamos seguimiento clínico mensual y la implementación de abordajes integrales para identificar las barreras para incentivar la adherencia al tratamiento.

**Conclusiones:** El grupo aporta recomendaciones basadas en la evidencia contextualizadas para los niños con ILTB en Colombia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Clinical practice guidelines (CPGs) available on latent TB infection (LTBI) are not exclusive to the pediatric population.

**Objective:** To develop evidence-based recommendations for the evaluation, treatment, and follow-up of children in contact with patients with pulmonary tuberculosis (TB) in Colombia.

**Methods:** A multidisciplinary development group (composed by clinical and field experts, researchers, and methodologists), including patient representatives and decision-makers formulated 10 questions and prioritized outcomes related to diagnosis (clinical evaluation, chest X-ray, and interferon-gamma release assays-IGRA), treatment (efficacy of regimens in different clinical scenarios), and follow-up (monitoring and strategies to increase adherence) for children with LTBI. We conducted systematic reviews of the literature to identify guidelines, systematic reviews, and primary studies. We assessed the quality and risk of bias of these sources using specific tools. We synthesized the evidence narratively and, in some cases, performed de novo meta-analyses (diagnostics and network meta-analyses). We evaluated the certainty of evidence using the GRADE system. We used the GRADE evidence-to-recommendation framework to formulate the recommendations

**Results:** We recommends the use of chest X-rays and IGRA tests in children in contact to identify active TB. We recommend short instead of long regimens for children with and without immunosuppression and susceptibility-guided regimens in cases of contact with drug-resistant TB. We recommend monthly clinical follow-up and the implementation of comprehensive approaches to identify barriers to encourage treatment adherence.

**Conclusions:** The group provides context-specific evidence-based recommendations for children with LTBI in Colombia

## INTRODUCCIÓN

Desde mediados del siglo pasado existe la disponibilidad de medicamentos para combatir la TB (TB), pero esta enfermedad sigue cobrando vidas globalmente [1,2]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha facilitado lineamientos y recomendaciones de manejo con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad por TB [3]. La OMS ha lanzado distintas estrategias en últimas décadas para luchar contra la TB, incluyendo la estrategia “Alto a la TB” [3] y mas recientemente, la de “Fin a la TB” [4]. Esta última tiene como objetivo poner fin a la epidemia mundial de TB reduciendo la mortalidad en 95% y la incidencia en 90% entre 2015 y 2035, entre otros. Colombia se ha sumado a todas estas estrategias, y ha actualizado sus planes de lucha contra la TB [5,6]. Sin embargo, en el caso de la atención de niños contacto de TB no existía una guía de práctica clínica (GPC) específica, y el tratamiento para ILTB se encontraba de manera general para niños y adultos en el anexo técnico de la Resolución 227 de 2020 emitida por el Ministerio de Salud y Protección Social [7].

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 TB. Específicamente en cuanto al diagnóstico, éste se dificulta por alguno de los siguientes problemas: los signos y síntomas son menos específicos en los niños menores que en los niños mayores y los adultos; los niños menores están en riesgo de presentar otras enfermedades infecciosas; es difícil obtener muestra de esputo para baciloscopia y/o cultivo, y las muestras tienden a ser paucibacilares, lo que dificulta la detección de la micobacteria [8].

La OMS ha desarrollado varias GPC de TB desarrolladas con 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 edades [9]. Dicha GPC además, se complementa con otras, de alta calidad, que han sido desarrolladas para TB en niños [10]. Algunas otras instituciones como la agencia de salud pública de Canadá, también han producido GPC con similares estándares de calidad [11]. Sin embargo, Colombia, hasta la fecha no contaba con una GPC de alta calidad metodológica que aporte recomendaciones contextualizadas. Como parte del programa de investigación financiado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias), se desarrollaron una recomendaciones basadas en evidencia para apoyar la toma de decisiones clínicas para el estudio, tratamiento y seguimiento de niños colombianos menores de 18 contacto de pacientes con TB pulmonar (Tabla 1)



## **OBJETIVOS, ALCANCE Y POBLACIÓN DE LA GUÍA**

### **Objetivo:**

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

### **Población**

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

### **Usuarios**

Esta GPC fue desarrollada para ser empleada por el programa nacional de TB 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 salud que trabajen en la atención de niños contacto de TB, tales como: profesionales en medicina general (dentro o por fuera de programas de TB), medicina familiar, personal de enfermería (profesionales o auxiliares), médicos pediatras, pediatría, subespecialistas en neumología e infectología pediátrica. Esta GPC también incluye la generación de material para uso por los padres así como la propuesta de implementación en el territorio nacional, enmarcada en el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

## MÉTODOS

### Registro y reporte

Esta guía fue registrada en la plataforma PREPARE (código: PREPARE-2022CN411: <http://www.guidelines-registry.org/guid/1787>), y los avances se han presentado en página web: <https://www.uniremington.edu.co/#1665005018320-5f163542-2ffa>). Preparamos este reporte fsegún recomendaciones de las listas de chequeo de AGREE (*Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation*) y RIGHT (*Reporting Items for practice Guidelines in HealThcare*) [12, 13, 14]. La tabla 1 presenta el resumen de recomendaciones (tabla 1)

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

El grupo estuvo conformado por expertos clínicos (pediatras, pediatras infectólogos y neumólogos, entre otros), y de campo, investigadores y representantes de tomadores de decisión, que eran coinvestigadores de la propuesta y delegados de las sociedades científicas. La lista completa de entidades participantes, miembros del grupo e información de capacitación del grupo se detalla en anexos, con sus afiliaciones, experticias y roles.

Declaramos y manejamos los conflictos de interés modificando el formato de la Guía metodológica Colombiana [15] adicionando montos de dinero del beneficio recibido según recomendación de la Red Internacional de Guías [16]. Estas declaraciones se analizaron por un comité interno del grupo (líder metodológico y temático) donde se tomaron decisiones de participación, participación parcial o exclusión. (Anexos). Siguiendo metodología GRADE [17] se construyeron las preguntas y se priorizaron desenlaces críticos para pacientes e importantes no críticos [18]. La lista de preguntas genéricas se presenta en tabla 2. Cada pregunta fue convertida a formato PICO y este se detalla con los resultados de cada una de estas mas abajo

### Búsquedas de literatura y criterios de selección de la evidencia

Realizamos búsquedas sistemáticas entre 17 de octubre de 2020 (para GPC) y el 14 de febrero de 2023. Para los estudios primarios y revisiones sistemáticas de literatura 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) y para identificar GPC realizamos además búsquedas en sitios de organismos desarrolladores y compiladores de GPC (Anexos). Dos evaluadores tamizaron de las referencias y seleccionaron e identificaron de forma independiente los estudios potencialmente elegibles. Luego revisamos en duplicado los textos completos de referencias consideradas elegibles por al menos un evaluador y la discordancia entre estos se resolvieron por un tercer evaluador.

En la primera etapa, identificamos GPC que potencialmente adaptables. Para ello realizamos una buscamos GPC que brindarán recomendaciones sobre pacientes con TB latente o contacto de TB en niños. Dos evaluadores de forma independiente y en duplicado aplicaron la herramienta AGREE-II [19, 20] para definir su calidad. En la segunda etapa, buscamos revisiones sistemáticas de literatura (RSL) enfocadas en ILTB o contactos de TB. Dos evaluadores independientes y en duplicado aplicaron la herramienta AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, versión 2*) [21].

Para la tercera etapa, en casos de GPC o RSL de baja calidad, desactualizadas o con diferente alcance, realizamos RSL de novo para identificar estudios primarios de diseños específicos según pregunta. En preguntas de diagnóstico, consideramos estudios de corte trasnversal o cohortes que aportaran información para calcular medidas de validez diagnóstica. En preguntas de intervenciones (tratamiento y seguimiento), consideramos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y en su defecto, estudios observacionales (cohortes prospectivas sobre las retrospectivas)

Por último, realizamos búsquedas para identificar estudios sobre valores y preferencias de pacientes/cuidadores (corte transversal o cualitativos), costo-efectividad de intervenciones, y estudios de aplicabilidad, factibilidad y equidad (cualquier diseño). Los resultados fueron resumidos dentro de las tablas del marco de la evidencia a la decisión de GRADE (del ingles: GRADE-EtD) [22] que se describe abajo. El resumen de estas búsquedaa se encuentra en los anexos.

### **Síntesis y certeza de evidencia.**

En todos los casos sintetizamos los estudios incluidos narrativamente. Para preguntas 1, 2, 3, y 5, realizamos RSL y metanálisis de novo. Realizamos metanálisis de pruebas diagnósticas (Preguntas 1 y 2) con plataforma MetaDisc® [23], siguiendo las directrices metodológicas del Cochrane Handbook [24]. (Protocolos registrados en PROSPERO; CRD42022355211, y CRD42021271512). Realizamos metanálisis de intervenciones (Pregunta 3 y 5), utilizando RevMan (versión 5.3 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, 2014) para las comparaciones directas, y el paquete R, para metanálisis en red (protocolo registrado PROSPERO: CRD42021271512, y CRD42021237928). En ambos casos evaluamos la heterogeneidad con la prueba de Chi<sup>2</sup> para el metanálisis de pruebas diagnósticas y, el estadístico I<sup>2</sup> para los metanálisis de intervenciones[25]. Para el resto de preguntas, priorizamos la búsqueda de RSL, y si estas eran de calidad se utilizaban para informar la pregunta. Si la RSL no incluía tabla GRADE estas se construían a partir de la información disponible. Actualizamos búsquedas de literatura en casos de RSL con más de dos años de búsquedas para identificar estudios primarios recientes. Si una RSL era de baja calidad o la pregunta no satisfacía nuestra pregunta, realizábamos revisiones de novo.

Evaluamos la (o calidad de la evidencia) siguiendo el enfoque GRADE. Realizamos juicios para evidencia de intervenciones con respecto al riesgo de sesgo, precisión, consistencia, evidencia directa y probabilidad de sesgo de publicación [26, 27, 28, 29, 30] para evidencia de pruebas diagnósticas [31, 32] y para metanálisis en red [33, 34, 35, 36]. Categorizamos la certeza de la evidencia en cuatro niveles: muy baja, baja, moderada y alta certeza [37]. La tabla 3 presenta los niveles de certeza de la evidencia y su significado.

### **Inclusión de valores y preferencias**

Contamos con participación de una representante quien era madre de un niño con ILTB y fue ella misma, una paciente con ILTB. Adicionalmente, desarrollamos una RSL para identificar estudios de valores de niños ILTB y sus cuidadores. Por último, realizamos una encuesta entre niños con ILTB en tres ciudades de Colombia. Todo esto se tuvo en cuenta para informar al grupo al momento de formular las recomendaciones.

### **Consideraciones de costos y recursos**

Para considerar el uso de recursos, realizamos consultas al Ministerio de Salud, que informó los costos de los regímenes de tratamiento, y realizamos consultas a distintos laboratorios e instituciones del país para evaluar los costos de la prueba de interferon 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 [37, 38]. Este formato permite recopilar la evidencia de efectividad y seguridad (perfil GRADE), balance riesgo-beneficios, la evidencia de valores y preferencias, recursos requeridos, costo-efectividad, el potencial impacto en inequidades en salud, aceptabilidad de las intervenciones y de factibilidad de su implementación. Adicionalmente, el formato EtD permite consignar el juicio que el grupo da sobre cada aspecto. Al final, todo el panel evalúa los juicios tomados para cada aspecto del marco y decide una dirección y fortaleza de la recomendación. Para esta decisión final se realizaron votaciones y se tomaron decisiones de consenso, requiriendo una votación del mas 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 EtD. La tabla 4 describe las definiciones e implicaciones de la fortaleza de las recomendaciones

### **Actualización**

Se recomienda actualizar estas recomendaciones en respuesta a nueva evidencia. En el anexo se presenta un ejercicio de adjudicación de nivel de prioridad para actualización de las recomendaciones usando los niveles sugeridos por la herramienta UpPriority [39]. Se recomienda 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**

El anexo describe la propuesta de implementación, incluyendo recomendaciones priorizadas, los indicadores de seguimiento, y análisis de barreras. Adicionalmente, se construyó un algoritmo de manejo que resume las recomendaciones de evaluación, diagnóstico y seguimiento (figura 1), y un resume los regímenes de tratamiento (Tabla 5). Adicionalmente, desarrollamos una guía para pacientes y cuidadores, en la cuál, en lenguaje común y sencillo se explica a pacientes las recomendaciones mas importantes de esta guía (Anexo).

### **Revisión externa y socialización**

Realizamos dos eventos de socialización con actores de interés (ver anexo). La versión inicial de esta GPC será evaluada por revisores externos según directriz editorial de la revista y se realizarán ajustes necesarios solicitados.

### **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). Esta guía representa el tercer proyecto de dicho programa

## RESULTADOS (RECOMENDACIONES)

### 1. Evaluación clínica y radiografía de tórax para identificar TB activa

1	<p><i>El grupo desarrollador recomienda la realización de la radiografía de tórax para la tamización de TB activa en todos los niños y adolescentes menores de 18 años que han estado en contacto con pacientes con TB activa, en lugar de usar solamente la búsqueda de signos y síntomas sospechosos de TB.</i></p> <p>(Certeza moderada. Recomendación fuerte).</p>
---	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Consideraciones:

1. El grupo desarrollador considera que es importante tener en cuenta para la implementación de esta recomendación que el Ministerio de Salud haga todos los 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 disminuirlas en áreas rurales y lejanas, tales como la telemedicina para la lectura o entrega de resultados de esta.

#### Síntesis y certeza de la evidencia

Realizamos una RSL de novo y metanálisis de prueba diagnóstica 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 [40, 41, 42, 43] y el metaanálisis mostró que los SS (tos, fiebre y pobre ganancia de peso) tuvieron sensibilidad combinada de 98% (IC95% 36 a 100%) y especificidad combinada de 65% (IC95% 58 a 71%) obteniendo razón de verosimilitud positiva (LR+) de 2.83 (IC95% 2.33 a 3.45) y negativa (LR-) de 0.02 (IC95% 0.00 a 2.51) (3 estudios; 724 niños). Por su parte, la RXT tuvo sensibilidad combinada 91% (IC95% 62 a 99%) y especificidad combinada de 96% (IC95% 83 a 99%) obteniendo razón de verosimilitud positiva (LR+) de 28.04 (IC95% 4.03 a 195.13) y negativa (LR-) de 0.09 (IC95% 0.01 a 0.47) (ver 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

El grupo desarrollador consideró que el adecuado diagnóstico de la TB en la población pediátrica colombiana es una prioridad donde la radiografía de tórax es un método diagnóstico que puede ayudar para tal fin, con grandes efectos deseables y bajos efectos no deseables en su realización. Se consideró una evidencia de moderada calidad en la evaluación de la precisión del test 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, se consideró que la realización generalizada de la radiografía de tórax en el contexto colombiano probablemente incremente la equidad y este procedimiento contaría con alta aceptabilidad y buena factibilidad de implementación. Por todo lo anterior se contempló que el balance de los efectos favorece a la prueba radiografía de tórax estimando una recomendación fuerte.

#### Consideraciones de implementación:

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

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

Recomendación 2	
2	<p><i>El grupo desarrollador recomienda la realización de pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) (específicamente, la prueba de QuantiFERON-TB test) como prueba diagnóstica para infección latente por TB en niños y adolescentes entre 2 y 18 años colombianos que han estado en contacto con pacientes con TB. En niños menores de 2 años, y mientras se implementa completamente la prueba en Colombia, se recomienda realizar la prueba de tuberculina.</i></p> <p>(Certeza baja. Recomendación fuerte).</p>
	<p><u>Consideraciones</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. La evidencia disponible y evaluada es en su totalidad sobre la prueba Quantiferon TB test®.</li><li>2. El grupo desarrollador considera que es fundamental que el Ministerio de Salud haga todos los esfuerzos para implementar la prueba en todo el territorio nacional y que todas las comunidades puedan acceder adecuadamente a esta tecnología.</li></ol>

### Síntesis y certeza de la evidencia

Realizamos una RSL de novo y metanálisis de prueba diagnóstica de estudios de validez diagnóstica de pruebas de liberación de interferón gamma (sigla en inglés: IGRA) y de tuberculina (sigla en inglés: TST). Incluimos 30 estudios de la literatura y 2 estudios no publicados realizados localmente [44, 45]. Realizamos metaanálisis de efectos aleatorios de prueba diagnóstica y evaluamos la validez diagnóstica combinada de IGRA QuantiFERON-TB ó de TST  $\geq 5\text{mm}$  ó  $> 5\text{mm}$  para detectar casos de progresión a enfermedad TB activa, para lo que incluimos 12 [44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55] y 8 estudios [44, 45, 46, 48, 49, 51, 53, 54] respectivamente.

La prueba IGRA QuantiFERON-TB con patrón de oro desarrollo de TB (12 comparaciones, 9738 casos) obtuvo una sensibilidad combinada de 0.81 (IC95% 0.56 a 0.94), y especificidad combinada de 0.84 (IC95% 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. Para la prueba TST  $> 0 \geq 5\text{ mm}$  con patrón de oro desarrollo de TB (8 comparaciones, 6430 casos) se obtuvo una sensibilidad de 0.76 IC95% 0.60 a 0,86 con una especificidad de 0.72 (IC95% 0.55 a 0.84) y LR+ 2.67 (IC95% 1.64-4.32), y LR- 0.34 (IC95% 0.20-0.56). (Ver anexos)

### **Estudio de Costo-efectividad de Quantiferon**

Desarrollamos un estudio *de novo* de costo efectividad de la prueba IGRA QuantiFERON-TB y TST en el contexto colombiano (Ver anexo). Encontramos que QFT fue rentable con una razón de costo-efectividad incremental de \$576 USD por cada caso diagnosticado correctamente (umbral de costo-efectividad para Colombia de \$6.666 USD).

### **De la evidencia a la recomendación**

El grupo desarrollador consideró que el adecuado diagnóstico de la TB en la población pediátrica colombiana es una prioridad donde QuantiFERON parece sugerir un alto índice de desempeño diagnóstico, por lo que el balance riesgo/beneficio de su aplicación parece favorecerla. Se consideró una evidencia entre muy baja y baja en la evaluación de la precisión del test y una alta certeza de la evidencia general en los efectos del test. 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 cotos en diferentes lugares de Colombia. Adicionalmente, el estudio de costo-efectividad realizado por nuestro grupo reportó que QuantiFERON probablemente se ve favorecido frente a la TST, en el contexto colombiano. Por último, la realización de QuantiFERON en el contexto colombiano probablemente incremente la equidad en salud y este procedimiento contaría con alta aceptabilidad y buena factibilidad de implementación. Por todo lo anterior se contempló que el balance de los efectos favorece a la prueba quantiFERON estimando una recomendación fuerte a favor.

### **Recomendaciones de investigación**

Se requiere más estudios de validez diagnóstica de la prueba de QuantiFERON en menores de dos años, y estudios con la nueva prueba de QuantiFERON GOLD PLUS.

### **Consideraciones de implementación**

Es fundamental que el Ministerio de Salud impementente la prueba en todo el territorio nacional y que todas las comunidades puedan acceder adecuadamente a esta tecnología.

## Tratamiento de niños sin VIH contacto de casos con TB no resistente

Recomendaciones pregunta 3	
3.1	<i>El grupo desarrollador recomienda el tratamiento de la infección latente por TB con regímenes cortos en niños menores de 5 años que han tenido contacto con TB sensible sin infección por VIH.</i> (Certeza baja. Recomendación fuerte).
3.2	<i>El grupo desarrollador sugiere el tratamiento de la infección latente por TB con regímenes cortos, en niños y adolescentes entre 5 y 18 años que han tenido contacto con TB sensible sin infección por VIH.</i> (Certeza baja. Recomendación condicional).
3.3	<i>El grupo desarrollador sugiere el tratamiento de la infección latente por TB con isoniazida por 6 meses solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años que han tenido contacto con TB sensible sin infección por VIH.</i> (Certeza baja. Recomendación condicional).
3.4	<i>El grupo desarrollador no recomienda el tratamiento de la infección latente por TB en niños y adolescentes menores de 18 años, que han tenido contacto con TB sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria como tratamiento de la infección latente sin infección por VIH.</i> (Certeza baja. Recomendación fuerte en contra).
<b>Consideraciones:</b> 1. Los regímenes cortos recomendados son: <ul style="list-style-type: none"> <li>● 3 meses de isoniazida con rifampicina</li> <li>● 3 meses de isoniazida con rifapentina administrada en 12 dosis semanales (solo en mayores de 2 años)</li> <li>● 4 meses de monoterapia con rifampicina</li> </ul> 2. La administración de estos regímenes está condicionada a pacientes que puedan tomar las formas farmacéuticas disponibles.	

### Síntesis y certeza de la evidencia

Desarrollamos RSL de novo con metanálisis en red de ECAs en niños que evaluaron regímenes en niños con contacto de TB sensible.. Incluimos 10 ECAs [56-62] 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 (6H), 9 (9H) y 12 (12H) meses y no tratamiento/placebo (NT/PB). Encontramos que la terapia 4HR probablemente puede ser superior a monoterapia de 9H (RR 0.49; IC95% 0.32-0.76; 1 estudio, certeza: baja). En cuanto a la adherencia al tratamiento, los regímenes 3HP, probablemente sean superiores a 9H (RR 1.09; IC 95% 1.03-1.15; 1 estudio, certeza: baja), 4HR (RR 1.07; IC95% 1.01 a 1.14); 1 estudio; certeza moderada), y 4R (RR 1.12; IC95% 1.05-1.20; 1 estudio; certeza moderada). Para eventos adversos, desarrollamos un metanálisis en red que sugiere que 3HP aumenta la posibilidad de cualquier evento adverso en comparación con 4HR (OR 4.56; IC95% 1.22-16.96, certeza muy baja), y 4R (OR 6.37; IC 95% 2.11 a 19.19, certeza muy baja). El metanálisis 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 efectos deseables de regímenes cortos (menos TB activa a los dos años y más adherencia al tratamiento, probablemente los favorece los por encima de los regímenes largos, a pesar de que la certeza de la evidencia fue baja debido a riesgos de sesgos en los ensayos incluidos. Este balance es mucho más claro a favor en menores de 5 años por su mayor riesgo de TB mientras que en niños mayores y adolescentes, el balance es menos claro a juicio del grupo

Adicionalmente, los costos en que se incurran con tratamientos cortos a juicio del grupo 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 contacto de TB. Adicionalmente se encontró evidencia que la implementación de un programa de evaluación y actividades de fortalecimiento para prevenir la TB puede ser costo-efectivo, en países de bajo y mediano ingreso, aun cuando se requieren costos adicionales que 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 tendrá un impacto positivo en equidad en salud, y se consideró que los regímenes cortos son una intervención aceptable y factible de implementar. Teniendo en cuenta lo anterior, y 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, de forma condicional al juicio del clínico y la discusión con los pacientes y cuidadores, el tratamiento en el grupo de niños mayores de 5 años.

### **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 de la eliminación de barreras de acceso a rifampicina y rifapentina en el país. Esta última, por ejemplo, se encuentra sujeta a disponibilidad y adquisición centralizada en el país, mientras que rifampicina ha tenido una difícil consecución en la forma farmacéutica adecuada para niños (dispersable y en jarabe). Se sugiere que el Ministerio de Salud sea garante de la adquisición de tabletas dispersables de los regímenes recomendados.

#### 4. Tratamiento de niños VIH contacto de casos con TB no resistente

Recomendaciones pregunta 4	
4.1	<i>El grupo desarrollador recomienda el tratamiento de la infección latente por TB con regímenes cortos en niños menores de 18 años que han tenido contacto con TB sensible con infección por VIH.</i> (Certeza baja. Recomendación fuerte).
4.2	<i>El grupo desarrollador sugiere el tratamiento de la infección latente por TB con isoniazida por 6 meses solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años que han tenido contacto con TB sensible con infección por VIH.</i> (Certeza baja. Recomendación condicional).
4.3	<i>El grupo desarrollador no recomienda el tratamiento de la infección latente por TB en niños y adolescentes menores de 18 años, que han tenido contacto con TB sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria como tratamiento de la infección latente sin infección por VIH.</i> (Certeza baja. Recomendación fuerte en contra).
<b>Consideraciones:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Los regímenes cortos recomendados son: <ul style="list-style-type: none"> <li>3 meses de isoniazida con rifampicina</li> <li>3 meses de isoniazida con rifapentina administrada en 12 dosis semanales (solo en mayores de 2 años)</li> <li>4 meses de monoterapia con rifampicina</li> </ul> </li> <li>La administración de estos regímenes está condicionada a pacientes que puedan tomar las formas farmacéuticas disponibles.</li> <li>En niños con 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 a aplicar según la posibilidad de interacciones medicamentosas (mayor información en la Guía de infección por VIH en niños: <a href="https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/gpc-atencion-infeccion-vih-ninos-ninas-adolescentes-para-padres-cuidadores.pdf">https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/gpc-atencion-infeccion-vih-ninos-ninas-adolescentes-para-padres-cuidadores.pdf</a>).</li> </ol>	

#### Síntesis de la evidencia

Identificamos 3 RSL potencialmente elegibles para responder esta pregunta. Excluimos dos RSL por ser de calidad metodológica muy e incluir pacientes de todas las edades [63] ó por tener búsquedas de más de 10 años de antigüedad [64]. La RSL de Zunza [65] (calidad metodológica alta) incluyó tres ECAs [66, 67, 68]. Un estudio publicado posteriormente, no se incluyó por heterogeneidad clínica [69].

En niños con 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% 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 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 es muy improbable en Colombia por tener un acceso a antirretrovirales relativamente bueno. Adicionalmente, la evidencia encontrada en niños en terapia antirretroviral no es la que se requeriría porque aporta información de niños contacto con TB. Por lo tanto, el grupo consideró era preferible utilizar la evidencia aportada para niños sin 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 literatura de estudios sobre los valores, por lo que se considera que parecen ser a favor regímenes cortos sin importante incertidumbre o variabilidad como en paciente no 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, el grupo consideró que los regímenes cortos son una intervención aceptable y factible de implementar. Por todo lo anterior y de forma similar a la pregunta 3 y el balance riesgo beneficio mayor en niños con VIH el grupo decidió recomendar fuertemente el tratamiento ILTB en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por el VIH, contactos de 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 VIH, contactos de TB sensible, que se encuentren recibiendo terapia antirretroviral. También se necesitan estudios de costo-efectividad y de valores y preferencias de regímenes cortos en el contexto colombiano y 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 en el país, mientras que rifampicina ha tenido una difícil consecución en la forma farmacéutica dispersable y en jarabe para administración en población pediátrica. Se sugiere que el Ministerio de Salud sea garante de la adquisición de tabletas dispersables de los regímenes recomendados.

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

Recomendaciones pregunta 5	
5.1	<i>El grupo desarrollador sugiere el uso del régimen corto isoniazida y rifapentina en 12 dosis semanales en lugar del régimen largo de isoniazida sola en niños y adolescentes menores de 18 años con infección latente por TB y alguna condición de inmunosupresión especial no VIH. (Certeza muy baja. Recomendación condicional).</i>
5.2	<i>El grupo desarrollador no sugiere el uso de otros regímenes diferentes a isoniazida y rifapentina por no existir evidencia de eficacia o seguridad en niños o adultos con inmunosupresión no VIH, excepto en niños menores de 2 años en quienes no se encuentra aprobada el uso de rifapentina. Es este último grupo se sugiere el uso de isoniazida por 6 meses mientras se logra aprobación o emerge nueva evidencia de otros regímenes. (Certeza muy baja. Recomendación condicional).</i>
<b>Consideraciones:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>Condición especial se refiere a tratamiento inmunosupresor, trasplante de órgano sólido, inmunodeficiencia primaria, diabetes u otros.</li><li>La evidencia disponible es indirecta por provenir exclusivamente de población adulta.</li><li>El grupo recomienda la conducción de ensayos clínicos en niños para confirmar la eficacia en esta población.</li></ol>	

### Síntesis de la evidencia

No se encontraron GPC o RSI 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 reumatoidea [70], diabetes mellitus mal controlada [71] e insuficiencia renal crónica en diálisis [72] en todos los casos comparando el régimen de isoniazida con rifapentina en comparación con isoniazida sola 9 meses. 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 desenlaces.

### 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) en comparación con régimen largo (isoniazida 9 meses). 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 todo lo anterior, y a pesar de la muy baja calidad de evidencia, el grupo recomienda fuertemente el tratamiento con la misma recomendación para el tratamiento de TB latente en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, contactos de TB sensible, que aquellos sin infección por el virus de inmunodeficiencia humana, contactos de TB sensible.

## 6. Tratamiento en niños no infectados por VIH contacto de casos con TB resistente

Recomendaciones pregunta 6	
6.1	<p><i>El grupo desarrollador sugiere tratar para ILTB a niños menores de 5 años que han estado en contacto con TB resistente según el perfil de susceptibilidad del caso índice.</i></p> <p>(Consenso de expertos. Recomendación condicional)</p>
6.2	<p><i>El grupo desarrollador sugiere tratar para infección latente por TB a niños y adolescentes entre 5 y 18 años que han estado en contacto con TB resistente según el perfil de susceptibilidad del caso índice, y de acuerdo con los factores de riesgo que tenga para desarrollar TB activa.</i></p> <p>(Consenso de expertos. Recomendación condicional)</p> <p><b>Consideraciones:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Estas recomendaciones están condicionadas a futura evidencia, dado que se encuentran en curso o en espera de publicación de ensayos clínicos aleatorizados evaluando la efectividad de algunos regímenes para niños contacto de TB resistente.</li><li>2. El grupo desarrollador considera 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 Ministerio de Salud y al INVIMA a gestionar el proceso de autorización para dicho uso en niños con TB activa o latente resistente.</li></ol>

### 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. No encontramos ensayos clínicos, e incluimos 7 estudios observacionales [73-79]. Tres de estos incluyeron adultos y niños, y cuatro solo niños. Solo un estudio comparó tratamiento adecuado vs no tratamiento [79], ningún estudio realizó análisis multivariado, fueron todos de muy alto riesgo de sesgos, y todos reportaron diferentes esquemas en su mayoría con levofloxacina. Vale la pena anotar que identificamos tres ensayos clínicos en curso. El estudio de Shaaf [79] reportó 6 casos de enfermedad activa 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 en niños contacto de casos de TB resistente. La muy escasa evidencia sugiere que el esquema podría basarse en tratamiento con levofloxacina, pero la certeza es muy baja y por lo tanto hay gran incertidumbre al respecto. No se encontró evidencia sobre valores, costos o aplicabilidad, y factibilidad. El impacto en los recursos de la levofloxacina parecen 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 probablemente es 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 recomendar condicional el tratamiento de estos pacientes. El grupo considera que dada la ausencia de evidencia, el tratamiento debería basarse en el patrón de susceptibilidad del caso índice y de acuerdo a los factores de riesgo que el paciente tenga para la TB. La evidencia debe revisarse una vez se tengan resultados de los ensayos en curso

### ***Recomendaciones de investigación futuras***

Se necesitan estudios de costo-efectividad una vez se tengan resultados de los ensayos clínicos en curso pueden resolver la duda de la eficacia de los esquemas con levofloxacin en estos niños. Estudios de valores y preferencias de pacientes y cuidadores sobre los tratamientos en esta población también se requieren.

### ***Necesidades de implementación***

Se sugiere eliminar barreras de acceso a fluoroquinolonas en niños, 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. El grupo exhorta al Ministerio de Salud y al INVIMA a gestionar el proceso de autorización para dicho uso en niños con TB activa o latente resistente.

## 7. Tratamiento en niños que consultan más de un año posterior al contacto

Recomendaciones pregunta 7	
7.1	<i>El grupo desarrollador considera que la observación clínica estrecha sola no es suficiente para manejar los casos que se benefician de tratamiento, por lo tanto, el grupo recomienda dar tratamiento para infección latente por TB a los niños menores de 5 años que han tenido contacto con TB sensible cuando el periodo de infección es superior a un año. Mientras el niño sea menor de 5 años no importa cuánto tiempo haya transcurrido desde la exposición.</i> (Certeza baja. Recomendación fuerte)
7.2	<i>El grupo desarrollador considera que la observación clínica estrecha sola no es suficiente para manejar los casos que se benefician de tratamiento, por lo tanto, el grupo sugiere dar tratamiento para infección latente por TB a los niños y adolescentes entre 5 y 18 años que han tenido contacto con TB sensible cuando el periodo de infección es superior a un año, según los factores de riesgo que tenga para desarrollar TB activa.</i> (Certeza moderada. Recomendación condicional).
7.3	<i>El grupo desarrollador no sugiere tratar para infección latente por TB a los niños y adolescentes menores de 18 años que han tenido contacto con TB resistente cuando el periodo de infección es superior a un año.</i> (Consenso de expertos. Recomendación condicional).

### Síntesis y certeza de la evidencia

Solo una RSL y metanálisis de datos individuales [80] fue incluida. 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 Martinez 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) [80].

El grupo discutió el estudio local de Benjumea et al. [81], que encontró que un riesgo anual de infección 17% (IC95%: 11.8-22.2), 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 conforme el aumento del resultado de la TST inicial (TST 5-9 mm HR= 8,55, IC 95%: 2,5-29,2; TST  $\geq 10$  mm HR= 8.16, IC 95%: 2,0-32,9) [81]. La certeza en la evidencia fue moderada.

### De la evidencia a la recomendación

El grupo considera que el tema de los niños que consultan luego del año de infección es importante porque existe la idea que el riesgo después de este periodo es muy bajo y se pudiese considerar vigilancia sin tratamiento. Sin embargo, la evidencia muestra que el riesgo no es despreciable. Adicionalmente, el grupo 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 del Ministerio de Salud 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 ocurren como reactivación de una ILTB o lo que se conoce como TB posprimaria. Por lo tanto, 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 a considerar de la evidencia a la recomendación, dado que el tratamiento sería el mismo para niños que consulta antes de dicho año. Por todo lo anterior, el grupo consideró que el balance parece favorecer el tratamiento en niño que consulta un año luego 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 contacto y estos sean rápidamente evaluados en un centro de salud para que los niños sean estudiados y el tratamiento sea iniciado según su edad y riesgos de acuerdo a las recomendaciones de la pregunta 3. La eliminación de barreras de acceso para estos niños traerá consigo ausencia total de casos que consultan luego de un año de infección.



## 8. Tratamiento durante periodo de ventana inmunológica

Recomendaciones pregunta 8	
8.1	<i>El grupo desarrollador recomienda suministrar tratamiento preventivo de TB a los niños menores de 5 años que han estado expuestos a TB y se encuentran en el periodo de ventana inmunológica.</i> (Certeza muy baja. Recomendación fuerte).
8.2	<i>El grupo desarrollador sugiere suministrar tratamiento preventivo de TB a los niños y adolescentes entre 5 y 18 años que han estado expuestos a TB y se encuentran en el periodo de ventana inmunológica, según el riesgo que se tenga de desarrollar TB activa.</i> (Certeza muy baja. Recomendación condicional).
PBC	<b>Punto de Buena Práctica</b> <i>El grupo desarrollador considera que es conveniente repetir la prueba inmunológica según la disponibilidad que se tenga (prueba de tuberculina o IGRA) entre 8 y 12 semanas luego de iniciado el tratamiento, y que se defina su continuidad. Si la segunda prueba es negativa suspender el tratamiento y si es positiva, terminarlo.</i>

### Síntesis y certeza de la evidencia

Realizamos búsqueda de estudios primarios e incluimos 8 estudios[82-89]. 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 tratamiento [83]. Los 8 estudios tuvieron alto riesgo de sesgos, y fueron heterogéneos respecto a desenlaces y periodos 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 entre el 1-11%. Hubo heterogeneidad en la definición del desenlace cumplimiento del tratamiento y reportaron cumplimiento entre el 20-95%. En los 3 estudios que realizaron segunda TST se reportan proporciones de conversión de la prueba (segunda TST positiva) entre el 1% y el 63%.

El estudio mas 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) [82]. El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en periodo 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.

El grupo desarrollador tuvo en cuenta evidencia indirecta de estudios informando la pregunta 7. El riesgo de enfermar por TB en contactos de TB con TST y/o IGRA negativos, se obtuvo de la RSL [80] que encontró riesgo de desarrollar TB a dos años fue 0.8%, y 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 en el estudio de Benjumea et al. en Antioquia, Colombia [44], que reporta un riesgo anual de infección de 17% (IC 95%: 11,8-22,2). (ver pregunta 7). Finalmente se tuvieron resultados de otro estudio local en curso, 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 que se encontraban en periodo de ventana inmunológica. De 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. 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 que 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. Sin embargo, considerando que el grupo ha recomendado tratamientos cortos y que esto mejor 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 la 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 a considerar de la evidencia a la recomendación, dado que el tratamiento sería el mismo para niños que consultan en un periodo diferente al de ventana inmunológica. Por todo lo anterior, 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 9	
9.1	<i>El grupo desarrollador recomienda 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 encuentran recibiendo tratamiento para infección latente por TB.</i> (Consenso de expertos. Recomendación fuerte).
9.2	<i>El grupo desarrollador sugiere no realizar pruebas de laboratorio rutinarias a niños y adolescentes menores de 18 años que van a recibir o se encuentran recibiendo tratamiento para infección latente por TB, a excepción de pacientes con hepatopatías o que estén recibiendo medicación hepatotóxica en quienes si se recomienda el seguimiento de laboratorio mensual</i> (Consenso de expertos. Recomendación condicional).
PBP	<b>Punto de buena práctica</b> <i>El grupo considera que el seguimiento clínico de niños en tratamiento para infección latente por TB debe darse de forma mensual por médico entrenado.</i>

### Síntesis y certeza 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. Información indirecta no principalmente derivada de ensayos clínicos de tratamientos que informaron la pregunta 3, donde se reportó eventos adversos importantes como hepatotoxicidad u otros.

Como se describió en la pregunta 3, en la evaluación ninguno de los ensayos que evaluaron regímenes terapéuticos en niños, no se reportó ningún caso de hepatotoxicidad en niños. El no uso de pirazinamida, y los reportes indican que la hepatotoxicidad es muy rara en niños en comparación a 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 serán insignificantes en comparación con las pruebas de laboratorio, incluso sin considerar los costos indirectos que recaería sobre los pacientes y sus familias al muy probablemente 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, probablemente no tendría un impacto en equidad en salud y sería aceptable por los actores. Con todo lo anterior, el balance favorece al seguimiento clínico sobre el seguimiento de laboratorio mensual. Además, el grupo considera que para esto el paciente debe no tener antecedente de enfermedad hepática ni debe 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 10	
10.1	<i>El grupo desarrollador recomienda el uso de tratamientos cortos sobre los tratamientos largos para mejorar la adherencia al tratamiento para infección latente por TB en niños y adolescentes menores de 18 años.</i> (Certeza baja. Recomendación fuerte)
10.2	<i>El grupo desarrollador recomienda 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 infección latente por TB en niños y adolescentes menores de 18 años</i> (Certeza muy baja. Recomendación fuerte).
10.3	<i>El grupo desarrollador sugiere 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 infección latente por TB en niños y adolescentes menores de 18 años.</i> (Certeza. Recomendación condicional).

### Síntesis y certeza de la evidencia

No se identificaron GPC o RSL que ayudaran a responder la pregunta. Seis 6 RSL fueron potencialmente elegibles (4 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 infección tuberculosa activa. El grupo decidió realizar una RSL de novo, encontrando 14 ensayos clínicos que podrían responder la pregunta, no fue posible sintetizar la evidencia en metanálisis dada la heterogeneidad de las intervenciones y comparadores evaluados en los estudios encontrados. Los estudios se analizaron según tipo de intervención.

Ocho estudios evaluaron tratamientos cortos para mejorar la adherencia. De estos, tres evaluaron regímenes de rifampicina o rifapentina vs isoniazida 9 meses. El resto, no evaluaron adherencia, compararon régimen corto con no tratamiento, evaluaron tratamientos supervisado, o usaron un régimen ultra corto (1 mes), por lo que no los consideramos. Los tres estudios fueron los mismos que informaron pregunta 3, en desenlace de adherencia. Los tres estudios [60-62] 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 [90-92]. 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 recordatorios [93-94] 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) para evaluar la capacidad de una estrategia de cuidado integral de niños contacto de TB (REF) que comparó la cohorte retrospectiva que recibió tratamiento habitual (isoniazida) con un cohorte posterior 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), y disponibilidad de ayudas diagnósticas sin mediación de autorizaciones dentro del sistema de salud y valoración por equipo multidisciplinario[45]. El cumplimiento del tratamiento fue 59% en grupo de isoniazida y 90.7% en el grupo intervenido (Diferencia absoluta: 31%;  $P < 0,001$ ). Certeza de la evidencia 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 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. 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.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [citado el 15 de octubre de 2018]. 265 p. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
3. 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.
4. 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/tb/post2015\\_strategy/en/](https://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/)
5. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud. Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015. 2009.
6. 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.
7. 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.
8. Schaaf HS, Zumla AI, editores. Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference. Europa: Saunders; 2009. 1046 p.
9. 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: <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
10. 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: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>
11. 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>
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. 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
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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>
24. Bossuyt PM, Deeks JJ, Leeftang 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.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeftang 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.
32. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeftang 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.
33. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochwerf 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.
34. 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.
35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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. 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.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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

48. 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.

49. 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- $\gamma$  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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- $\gamma$  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.

54. Mahomed H, Hawkridge 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.

55. 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.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. 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.

69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesseling 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.
79. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesseling 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.

80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Bekker A, Slogrove AL, Schaaf HS, Du Preez K, Hesselning 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.
85. 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.
86. Bonnet M, Kyakwa C, Kyomugasho N, Atwine D, Mugabe F, Nansumba M, Ii YB, Mwanga-Amumpaire 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.
87. Perry A, Angoulvant F, Chadelat K, De Lauzanne A, Houdouin V, Kheniche A, Lorrot M, Mesplès B, Nouyrigat V, Aujard Y, Gaudelus J, Grimpel 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.
88. 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.
89. 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.
90. Semitala FC, Kadota JL, Musinguzi A, Nabunje J, Welishe F, Nakitende A, Akello L, Bishop O, Patel D, Sammann A, Nahid P, Belknap R, Kamya 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.
91. 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.

92. 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.

93. 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.

94. 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.

**Tabla 1. Resumen de Recomendaciones**

1	El grupo desarrollador recomienda la realización de la radiografía de tórax para la tamización de TB activa en todos los niños y adolescentes menores de 18 años que han estado en contacto con pacientes con TB activa, en lugar de usar solamente la búsqueda de signos y síntomas sospechosos de TB. (Certeza moderada. Recomendación fuerte).
2	El grupo desarrollador recomienda la realización de pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) (específicamente, la prueba de QuantiFERON-TB test) como prueba diagnóstica para infección latente por TB en niños y adolescentes entre 2 y 18 años colombianos que han estado en contacto con pacientes con TB. En niños menores de 2 años, y mientras se implementa completamente la prueba en Colombia, se recomienda realizar la prueba de tuberculina. (Certeza baja. Recomendación fuerte).
3.1	El grupo desarrollador recomienda el tratamiento de la infección latente por TB con regímenes cortos en niños menores de 5 años que han tenido contacto con TB sensible sin infección por VIH. (Certeza baja. Recomendación fuerte).
3.2	El grupo desarrollador sugiere el tratamiento de la infección latente por TB con regímenes cortos, en niños y adolescentes entre 5 y 18 años que han tenido contacto con TB sensible sin infección por VIH. (Certeza baja. Recomendación condicional).
3.3	El grupo desarrollador sugiere el tratamiento de la infección latente por TB con isoniazida por 6 meses solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años que han tenido contacto con TB sensible sin infección por VIH. (Certeza baja. Recomendación condicional).
3.4	El grupo desarrollador no recomienda el tratamiento de la infección latente por TB en niños y adolescentes menores de 18 años, que han tenido contacto con TB sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria como tratamiento de la infección latente sin infección por VIH. (Certeza baja. Recomendación fuerte en contra).
4.1	El grupo desarrollador recomienda el tratamiento de la infección latente por TB con regímenes cortos en niños menores de 18 años que han tenido contacto con TB sensible con infección por VIH. (Certeza baja. Recomendación fuerte).
4.2	El grupo desarrollador sugiere el tratamiento de la infección latente por TB con isoniazida por 6 meses solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años que han tenido contacto con TB sensible con infección por VIH. (Certeza baja. Recomendación condicional).
4.3	Recomendación 4.3. El grupo desarrollador no recomienda el tratamiento de la infección latente por TB en niños y adolescentes menores de 18 años, que han tenido contacto con TB sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria como tratamiento de la infección latente sin infección por VIH. (Certeza baja. Recomendación fuerte en contra).
5.1	Recomendación 5.1. El grupo desarrollador sugiere el uso del régimen corto isoniazida y rifapentina en 12 dosis semanales en lugar del régimen largo de isoniazida sola en niños y adolescentes menores de 18 años con infección latente por TB y alguna condición de inmunosupresión especial no VIH. (Certeza baja. Recomendación condicional).
5.2	Recomendación 5.2. El grupo desarrollador no sugiere el uso de otros regímenes diferentes a isoniazida y rifapentina por no existir evidencia de eficacia o seguridad en niños o adultos con inmunosupresión no VIH. (Certeza baja. Recomendación condicional).
6.1	Recomendación 6.1. El grupo desarrollador sugiere tratar para infección latente por TB a niños menores de 5 años que han estado en contacto con TB resistente según el perfil de susceptibilidad del caso índice. (Certeza baja. Recomendación condicional)
6.2	Recomendación 6.2. El grupo desarrollador sugiere tratar para infección latente por TB a niños y adolescentes entre 5 y 18 años que han estado en contacto con TB resistente según el perfil de susceptibilidad del caso índice, y de acuerdo con los factores de riesgo que tenga para desarrollar TB activa. (Certeza baja. Recomendación condicional)
7.1	Recomendación 7.1. El grupo desarrollador considera que la observación clínica estrecha sola no es suficiente para manejar los casos que se benefician de tratamiento, por lo tanto, el grupo recomienda dar tratamiento para infección latente por TB a los niños menores de 5 años que han tenido contacto con TB sensible cuando el periodo de infección es superior a un año. Mientras el niño sea menor de 5 años no importa cuánto tiempo haya transcurrido desde la exposición. (Certeza moderada. Recomendación fuerte)
7.2	Recomendación 7.2. El grupo desarrollador considera que la observación clínica estrecha sola no es suficiente para manejar los casos que se benefician de tratamiento, por lo tanto, el grupo sugiere dar

	tratamiento para infección latente por TB a los niños y adolescentes entre 5 y 18 años que han tenido contacto con TB sensible cuando el periodo de infección es superior a un año, según los factores de riesgo que tenga para desarrollar TB activa. (Certeza moderada. Recomendación condicional).
7.3	Recomendación 7.3. El grupo desarrollador no sugiere tratar para infección latente por TB a los niños y adolescentes menores de 18 años que han tenido contacto con TB resistente cuando el periodo de infección es superior a un año. (Consenso de expertos. Recomendación condicional).
8.1	<i>El grupo desarrollador recomienda suministrar tratamiento preventivo de TB a los niños menores de 5 años que han estado expuestos a TB y se encuentran en el periodo de ventana inmunológica.</i> (Certeza muy baja. Recomendación fuerte).
8.2	<i>El grupo desarrollador sugiere suministrar tratamiento preventivo de TB a los niños y adolescentes entre 5 y 18 años que han estado expuestos a TB y se encuentran en el periodo de ventana inmunológica, según el riesgo que se tenga de desarrollar TB activa.</i> (Certeza muy baja. Recomendación condicional).
PBPC	<b>Punto de Buena Práctica</b> <i>El grupo desarrollador considera que es conveniente repetir la prueba inmunológica según la disponibilidad que se tenga (prueba de tuberculina o IGRA) entre 8 y 12 semanas luego de iniciado el tratamiento, y que se defina su continuidad. Si la segunda prueba es negativa suspender el tratamiento y si es positiva, terminarlo.</i>
9.1	<i>El grupo desarrollador recomienda 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 encuentran recibiendo tratamiento para infección latente por TB.</i> (Consenso de expertos. Recomendación fuerte).
9.2	<i>El grupo desarrollador sugiere no realizar pruebas de laboratorio rutinarias a niños y adolescentes menores de 18 años que van a recibir o se encuentran recibiendo tratamiento para infección latente por TB, a excepción de pacientes con hepatopatías o que estén recibiendo medicación hepatotóxica en quienes si se recomienda el seguimiento de laboratorio mensual</i> (Consenso de expertos. Recomendación condicional).
PBPC	<b>Punto de buena práctica</b> <i>El grupo considera que el seguimiento clínico de niños en tratamiento para infección latente por TB debe darse de forma mensual por médico entrenado.</i>
10.1	<i>El grupo desarrollador recomienda el uso de tratamientos cortos sobre los tratamientos largos para mejorar la adherencia al tratamiento para infección latente por TB en niños y adolescentes menores de 18 años.</i> (Certeza baja. Recomendación fuerte)
10.2	<i>El grupo desarrollador recomienda 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 infección latente por TB en niños y adolescentes menores de 18 años</i> (Certeza muy baja. Recomendación fuerte).
10.3	<i>El grupo desarrollador sugiere 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 infección latente por TB en niños y adolescentes menores de 18 años.</i> (Certeza. Recomendación condicional).



**Tabla 2. Preguntas genéricas**

1	<i>¿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?</i>
2	<i>¿Qué validez diagnóstica tiene la prueba de liberación de interferón gamma como opción en vez 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 activa (en niños con o sin VIH u otro inmunocompromiso)?</i>
3	<i>¿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, contacto de TB sensible?</i>
4	<i>¿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, contactos de TB sensible?</i>
5	<i>¿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 alguna condición especial (inmunocompromiso -trasplante de órgano sólido, oncológico, inmunodeficiencia primaria (IDP), desnutrición grave-, enfermedad hepática, enfermedad renal, diabetes)?</i>
6	<i>¿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 diagnóstico de TB latente contacto de TB resistente (monoresistencia, MDR, ó XDR)?</i>
7	<i>¿Cuál es la utilidad de la observación clínica estrecha sin tratamiento farmacológico a los contactos de TB cuando el periodo de infección es superior a un año de acuerdo con la edad?</i>
8	<i>¿En el periodo de ventana inmunológica de exposición a TB se debe suministrar tratamiento preventivo a los niños y adolescentes menores de 18 años contacto de TB?</i>
9	<i>¿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?</i>
10	<i>¿Qué intervenciones se pueden implementar para mejorar el cumplimiento del tratamiento para TB latente en niños y adolescentes menores de 18 años?</i>

**Tabla 3. Certeza de la evidencia y su interpretación**

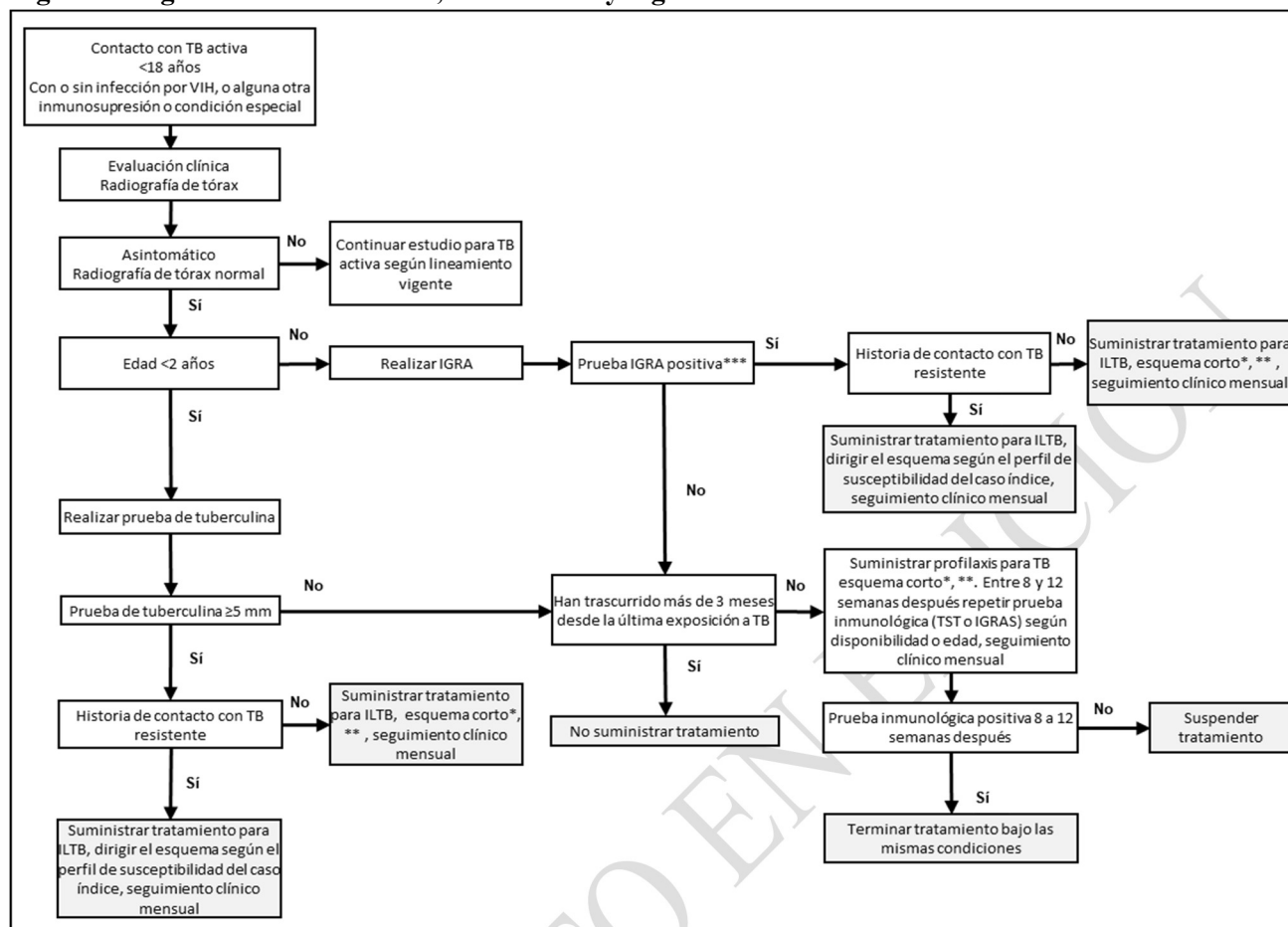
<i>Nivel de Certeza</i>	<i>Interpretación</i>
Alto	Los autores tienen mucha confianza en que el efecto real es similar al efecto estimado.
Moderado	Los autores creen que el efecto real probablemente se acerque al efecto estimado
Bajo	El efecto real probablemente sea marcadamente diferente del efecto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

**Tabla 4. Implicaciones de la fortaleza de las recomendaciones según diferentes usuarios de las guías**

<b>Fortaleza de la recomendación</b>	<b>Fuerte</b>	<b>Condicional</b>
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 ayudar 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 paciente a llegar a una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias. Las ayudas para la toma de decisiones pueden resultar útiles para ayudar a las personas a tomar decisiones coherentes 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 sólo una pequeña proporción no.	La mayoría de las personas en esta situación querrían el curso de acción sugerido, pero muchos no.
Responsables de políticas en sistemas de salud	La recomendación puede adaptarse como política en la mayoría de situaciones, incluso para su uso como indicadores de desempeño.	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.

Traducción libre de GRADE Handbook (2014). Disponible en [enlace](#).

**Figura 1. Algoritmo de evaluación, tratamiento y seguimiento de niños contacto de TB**



**\*\***

- El grupo desarrollador recomienda dar tratamiento a los niños <5 años con ILTB.
- El grupo desarrollador sugiere dar tratamiento a los niños y adolescentes con ILTB según factores de riesgo para desarrollar TB activa

- Se considera tratamiento para ILTB 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 (periodo de ventana inmunológica)

**\*\*\***

*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 tomar conducta según el algoritmo*

**Siglas:**

TB: tuberculosis  
 ILTB: infección latente por tuberculosis  
 PPD: Prueba de Tuberculina  
 IGRA: prueba de liberación de interferón gamma

**Tabla 5: Esquemas de tratamiento según población**

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

## Anexos

### Tabla de Contenido

<b>Grupo Desarrollador</b>	<b>4</b>
Instituciones participantes	4
<b>Composición del grupo desarrollador de la guía (GDG)</b>	<b>4</b>
<b>Declaración, reporte y manejo de los conflictos de interés del GDG</b>	<b>8</b>
<b>Definición de preguntas clínicas, graduación de los desenlaces y resultados de las votaciones iniciales</b>	<b>9</b>
Preguntas genéricas	9
<b>Búsquedas y evaluación de Guías de práctica clínica</b>	<b>11</b>
Estrategia de búsqueda de las Guías de Práctica Clínica	11
Búsquedas adicionales de guías de práctica clínica	12
Calidad de las GPC	12
<b>Búsquedas y evaluación de revisiones sistemáticas de la literatura</b>	<b>13</b>
Estrategias de búsqueda de las Revisiones Sistemáticas de Literatura	13
Evaluación de Calidad de las RSL	13
<b>Búsqueda y síntesis de estudios para informar marco EtD</b>	<b>14</b>
Estrategia de búsqueda para informar el EtD framework	14
Síntesis de hallazgos del EtD framework	18
<b>Síntesis de evidencia pregunta 1</b>	<b>19</b>
PICO pregunta 1	19
Búsqueda Pregunta 1	19
PRISMA pregunta 1	21
Estudios incluidos pregunta 1	22
Forest Plot Metanálisis Pregunta 1	23
Tabla EtD pregunta 1	25
<b>Síntesis de evidencia pregunta 2</b>	<b>31</b>
PICO pregunta 2	31
Búsqueda Pregunta 2:	31
PRISMA pregunta 2	32
Metanálisis de IGRA y TST	33

Resumen del estudio de costo efectividad de la prueba QuantiFERON® (QFT) versus la prueba cutánea de tuberculina (TST)	35
Tabla EtD pregunta 2	36
<b>Síntesis de evidencia Pregunta 3</b>	<b>42</b>
PICO pregunta 3	42
Búsqueda Pregunta 3	42
PRISMA pregunta 3	43
Estudios incluidos pregunta 3	44
Tablas GRADE pregunta 3 de las comparaciones directas	46
Resultados y certeza GRADE del metanálisis en Red	48
Eventos adversos	48
Adherencia al tratamiento	49
Tuberculosis al año	49
Tabla EtD pregunta 3	50
<b>Síntesis de evidencia Pregunta 4</b>	<b>57</b>
PICO pregunta 4	57
Búsqueda Pregunta 4	57
PRISMA pregunta 4	58
Estudios incluidos pregunta 4	58
Forest plots pregunta 4	61
Tabla GRADEpregunta 4	62
Tabla EtD pregunta 4	63
<b>Síntesis de evidencia Pregunta 5</b>	<b>69</b>
PICO pregunta 5	69
Búsqueda Pregunta 5	69
PRISMA pregunta 5	70
Estudios incluidos pregunta 5	70
Tabla EtD pregunta 5	71
<b>Síntesis de evidencia Pregunta 6</b>	<b>79</b>
PICO pregunta 6	79
Búsqueda Pregunta 6	79
PRISMA pregunta 6	80
Estudios incluidos pregunta 6	80
Tabla EtD pregunta 6	83
<b>Síntesis de evidencia Pregunta 7</b>	<b>88</b>
PICO pregunta 7	88
Búsqueda Pregunta 7	88

PRISMA pregunta 7	89
Estudios incluidos pregunta 7	89
Tabla EtD pregunta 7	90
<b>Síntesis de evidencia Pregunta 8</b>	<b>96</b>
PICO pregunta 8	96
Búsqueda Pregunta 8	96
PRISMA pregunta 8	97
Estudios incluidos pregunta 8	97
EtD pregunta 8	98
<b>Síntesis de evidencia Pregunta 9</b>	<b>103</b>
PICO pregunta 9	103
Búsqueda Pregunta 9	103
PRISMA pregunta 9	104
Estudios incluidos pregunta 9	104
Tabla EtD pregunta 9	105
<b>Síntesis de evidencia Pregunta 10</b>	<b>110</b>
PICO pregunta 10	110
Búsqueda Pregunta 10	110
PRISMA pregunta 10	112
Estudios incluidos pregunta 10	112
Tabla EtD pregunta 10	121
<b>Resumen de estudio de encuesta a padres y cuidadores sobre valores y preferencias</b>	<b>127</b>
<b>Resumen del estudio que informó el EtD framework</b>	<b>128</b>
<b>Definiciones</b>	<b>129</b>
<b>Validación y socialización de la guía de práctica clínica</b>	<b>132</b>
<b>Actualización de la Guía de Práctica Clínica</b>	<b>133</b>



## Grupo Desarrollador

La última guía de tuberculosis disponible en Colombia es del año 2007 (1) y desde entonces se han producido varios cambios en abordajes diagnósticos y terapéuticos, muy especialmente en TB latente. Desarrollamos la presente Guía de Práctica Clínica de evaluación, tratamiento y seguimiento de niños contacto de pacientes con TB pulmonar luego de la formulación clara de la guía de práctica clínica, la definición de sus alcances y objetivos con un equipo definido de coordinación general del proyecto con su respectivo grupo desarrollador para unos usuarios y población blanco claros. El desarrollo de las preguntas, protocolos, publicaciones e información relevante para la preparación de la presente guía está disponible en:

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

## Instituciones participantes

Rol de las instituciones en la GPC 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 Universidad Pontificia Bolivariana 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
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
Entidades y Asociaciones Científicas participantes en el desarrollo de la Guía de Práctica Clínica	Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia Instituto Nacional de Salud de Colombia Secretaría Distrital de Salud de Bogotá Sociedad Colombiana de Pediatría Asociación Colombiana de Infectología Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica

:  
:

## Composición del grupo desarrollador de la guía (GDG)

Nombre	Rol	Profesión/ ocupación	Afiliaciones
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, Medellín, Colombia
Ivan Dario Florez	Líder metodológico de la GPC	Pediatra Epidemiólogo	Grupo PEDIACIENCIAS, 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
Andres Felipe Estupiñán Bohorquez	Equipo metodológico	Médico Epidemiólogo Clínico	Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia
Javier Mauricio Sierra Abaunza	Equipo metodológico	Pediatra Epidemiólogo	Grupo PEDIACIENCIAS, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
Claudia Marcela Vélez	Equipo metodológico	Médica Magíster en Ciencias Clínicas	Grupo PEDIACIENCIAS, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
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, Medellín, Colombia
Sebastián Guzmán Cano	Equipo metodológico	Médico Epidemiólogo (participó hasta 31-01-2021)	Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia
Jorge Humberto Botero Garcés	Equipo metodológico	Médico Estadístico	Grupo de Parasitología, Departamento de Microbiología y parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
Yenifer Carime Hoyos Mendez	Equipo metodológico	Médica Estudiante Maestría Epidemiología Clínica (participó hasta 31-01-2021)	Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
Vanessa Sofia Sabella Jimenez	Equipo metodológico	Médica Estudiante Maestría Epidemiología Clínica	Departamento de Salud Pública, División de Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia
Esteban Villegas Arbelaez	Equipo metodológico	Médico Epidemiólogo	Clínica CES, Medellín, Colombia
Jhon Henry Osorio Castano	Equipo metodológico	Enfermero Epidemiólogo (participó entre 06-03-2021 y 30-12-2022)	Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia

David Castaño Osorio	Equipo metodológico	Médico Epidemiólogo	Fundación Clínica del Norte, Medellín, Colombia
Isabel Cristina Hurtado Palacios	Experto clínico y de campo	Médica Pediatra Infectóloga	Asociación Colombiana de Infectología - ACIN
Jairo Bedoya Giraldo	Experto clínico y de campo	Médico Pediatra Neumólogo	Sociedad Colombiana de Pediatría - SCP
Jurg Niederbacher Velasquez	Experto clínico y de campo	Médico Pediatra Neumólogo	Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica - ACNP
Maribel Murillo Tenorio	Experto clínico y de campo	Psicóloga experiencia en programa de TB	Secretaría Departamental de Salud del Valle del Cauca
Victor Hugo Andrade Agudelo	Experto clínico y de campo	Médico asistencial programa TB IPS	Secretaría de Salud de Medellín, Medellín, Antioquia, Colombia
Lina Maria Pedraza Moreno	Experto clínico y de campo	Enfermera, Referente Técnico Programa Distrital de TB	Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, Bogotá, Colombia
Dora Elena Vanegas Rojas	Representante de pacientes	Paciente de tuberculosis y madre de niño con ILTB	No aplica
Oscar Andrés Cruz Martínez	Experto clínico y de campo	Enfermero Magíster en Salud y Seguridad Laboral, Referente Programa Nacional de TB ( <i>participó hasta 30-06-2023</i> )	Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, Bogotá, Colombia
Claudia Llerena Polo	Experto clínico y de campo	Bacterióloga Magíster en Ciencias Biológicas, Representante INS-LNR	Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Medellín, Colombia
Claudia Patricia Beltran Arroyave	Experto clínico y de campo	Pediatra Infectóloga	Grupo PEDIACIENCIAS, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
Andrea Victoria Restrepo Gouzy	Experto clínico y de campo	Pediatra Infectóloga	Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
Fernando Nicolas Montes Zuluaga	Experto clínico y de campo	Médico Programa Municipal de TB Medellín	Secretaría de Salud de Medellín, Medellín, Colombia
Lina Marcela Cadavid Álvarez	Experto clínico y de campo	Radióloga infantil	Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
Maria Patricia Arbelaez Montoya	Experto clínico y de campo	Médica Epidemióloga, investigadora en TB	Grupo de Epidemiología, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, 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, Medellín, Colombia
Lizeth Andrea Paniagua Saldarriaga	Experto clínico y de campo	Médica experta en programa departamental de TB	Fundación Ancla, Medellín, Colombia
Andrea Juliana Gómez	Equipo metodológico	Médica Pediatra Epidemióloga	Universidad CES, Medellín, Colombia
Monica Gil	Equipo metodológico	Médica Pediatra Epidemióloga	Universidad Libre, Cali, Valle del Cauca, Colombia
Roberto Bejarano Rojas	Experto clínico y de campo	Médico, Referente Encargado Programa Nacional de Tuberculosis (participó entre 01-09-2023 y 30-10-2023)	Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, Bogotá, Colombia
Sandra Marina Ariza Matiz	Experto clínico y de campo	Enfermera, Referente Programa Nacional de Tuberculosis (participó desde 01-10-2023)	Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, Bogotá, Colombia

#### Notas:

- 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 TST vs IGRAS que se empleó en la evidencia que soporta la recomendación de la pregunta 2 sobre diagnóstico de ILTB.
- Agradecimientos especiales a la Dra. María Lucía Cataño Jaramillo, Médica, Pediatra Intensivista (Hospital General de Medellín, Medellín, Colombia), por sus aportes en la tamización de información que aportó a la evidencia de las preguntas 9 y 10 de la presente guía, sobre monitoreo durante el tratamiento y estrategias para mejorar adherencia respectivamente.

## **Declaración, reporte y manejo de los conflictos de interés del GDG**

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 Colombiano (2) 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 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 21 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 periodo 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 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 declaró intereses económicos de importancia con Biomerieux que produce una prueba diagnóstica tipo IGRAS), con conflicto con la industria que produce IGRAS.

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, adicionalmente se limitó la participación del Dr. Jaime Robledo en la votación de la pregunta que tiene que ver con diagnóstico de ILTB con IGRAS. No se tuvieron otras limitaciones de los participantes del GDG para el desarrollo de la Guía de Práctica Clínica.

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

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

### 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 vez 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 activa (en niños con o sin VIH u otro inmunocompromiso)?
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, contacto de 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, contactos de TB sensible?
5	¿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 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 para tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años con diagnóstico de TB latente contacto de TB resistente (monoresistencia, MDR, ó XDR)?
7	¿Cuál es la utilidad de la observación clínica estrecha sin tratamiento farmacológico a los contactos de TB cuando el periodo de infección es superior a un año de acuerdo con la edad?
8	¿En el periodo de ventana inmunológica de exposición a TB se debe suministrar tratamiento preventivo a los niños y adolescentes menores de 18 años contacto de 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 23 miembros del GDG se reunieron el día 12 de noviembre de 2020 para discutir y votar la pertinencia del abordaje de las 10 preguntas de la Guía de Práctica Clínica. Se votó de manera individual, por cada pregunta y desenlace, en una escala numérica del 0 al 10 siendo 0 nada de acuerdo y 10 totalmente de acuerdo, o 0 nada importante y 10 extremadamente importante respondiendo a:

- ¿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 (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 Guía de Práctica Clínica, 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 el siguiente enlace:

[https://docs.google.com/spreadsheets/d/1TGF7MunhF6KI711ja9Hr80Tcvkf2Awp4/edit?usp=drive\\_link](https://docs.google.com/spreadsheets/d/1TGF7MunhF6KI711ja9Hr80Tcvkf2Awp4/edit?usp=drive_link)

DOCUMENTO EN EDICION

## Búsquedas y evaluación de Guías de práctica clínica

Realizamos 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 seguimiento y tratamiento de los niños contacto de 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-II (3) y del análisis conjunto entre los expertos metodológicos y los expertos temáticos, no se encontraron guías potencialmente adaptables tras de 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

MEDLINE (Ovid)	EMBASE (Ovid)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. exp clinical pathway/</li> <li>2. exp clinical protocol/</li> <li>3. exp consensus/</li> <li>4. exp consensus development conference/</li> <li>5. exp consensus development conferences as topic/</li> <li>6. critical pathways/</li> <li>7. exp guideline/</li> <li>8. guidelines as topic/</li> <li>9. exp practice guideline/</li> <li>10. practice guidelines as topic/</li> <li>11. health planning guidelines/</li> <li>12. (guideline or practice guideline or consensus development conference or consensus development conference, NIH).pt.</li> <li>13. (position statement* or policy statement* or practice parameter* or best practice*).ti,ab,kf,kw.</li> <li>14. (standards or guideline or guidelines).ti,kf,kw.</li> <li>15. (standards or guideline or guidelines).ti,kf,kw.</li> <li>16. ((practice or treatment* or clinical) adj guideline*).ab.</li> <li>17. (CPG or CPGs).ti.</li> <li>18. consensus*.ti,kf,kw.</li> <li>19. consensus*.ab. /freq=2</li> <li>20. ((critical or clinical or practice) adj2 (path or paths or pathway or pathways or protocol)).ti,ab,kf,kw.</li> <li>21. recommendat*.ti,kf,kw.</li> <li>22. (care adj2 (standard or path or paths or pathway or pathways or map or maps or plan or plans)).ti,ab,kf,kw.</li> <li>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.</li> <li>24. (algorithm* adj2 (pharmacotherap* or chemotherap* or chemotreatment* or therap* or treatment* or intervention*)).ti,ab,kf,kw.</li> <li>25. or/1-24</li> <li>26. exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp.</li> <li>27. latent tuberculosis.mp. or exp Latent Tuberculosis/</li> <li>28. exp Extensively Drug-Resistant Tuberculosis/</li> <li>29. exp Tuberculosis, Multidrug-Resistant/</li> <li>30. exp Mycobacterium tuberculosis/</li> <li>31. mycobacterium tuberculosis.mp.</li> <li>32. exp Antitubercular Agents/ or exp Antibiotics,</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. exp clinical pathway/</li> <li>2. exp clinical protocol/</li> <li>3. exp consensus/</li> <li>4. exp consensus development conference/</li> <li>5. exp consensus development conferences as topic/</li> <li>6. exp critical pathways/</li> <li>7. exp practice guideline/</li> <li>8. exp practice guidelines as topic/</li> <li>9. (position statement\$ or policy statement\$ or practice parameter\$ or best practice\$).ti,ab,kw</li> <li>10. ((practice or treatment\$ or clinical) adj standards).tw,kw.</li> <li>11. ((practice or treatment\$ or clinical) adj guideline\$).tw,kw.</li> <li>12. CPG\$.tw.</li> <li>13. consensus.ti.</li> <li>14. ((critical or clinical or practice) adj2 (path or paths or pathway or pathways or protocol\$)).tw,kw.</li> <li>15. or/1-14</li> <li>16. exp tuberculosis/ or tuberculosis.tw,kw.</li> <li>17. mycobacterium tuberculosis.mp. or exp Mycobacterium tuberculosis/</li> <li>18. exp tuberculostatic agent/</li> <li>19. exp drug resistant tuberculosis/</li> <li>20. or/16-19</li> <li>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.</li> <li>22. 15 and 20 and 21</li> <li>23. limit 22 to yr="2000 -Current"</li> <li>24. limit 23 to humans</li> </ol>



<p>Antitubercular/ or <a href="#">antitubercular.mp</a>.</p> <p>33. TB.mp.</p> <p>34. MDR TB.mp.</p> <p>35. or/26-34</p> <p>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 <a href="#">schoolchild.tw</a>. 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 <a href="#">school.tw</a>. or school\$.tw. or prematur\$.mp. or preterm\$.mp.</p> <p>37. 25 and 35 and 36</p> <p>38. limit 37 to yr="2000 -Current"</p> <p>39. limit 38 to humans</p>	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

## 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 GPC

El juicio final de las evaluaciones AGREE se encuentra disponible en el siguiente enlace:

[https://drive.google.com/file/d/1ARf1pzAS90GPd9DisZ8fdjSPbNZ843Yx/view?usp=drive\\_link](https://drive.google.com/file/d/1ARf1pzAS90GPd9DisZ8fdjSPbNZ843Yx/view?usp=drive_link)

## Búsquedas y evaluación de revisiones sistemáticas de la literatura

Realizamos una búsqueda sistemática de literatura documentada, reproducible, dirigida y orientada a la identificación de las revisiones sistemáticas de literatura relacionadas con la evaluación seguimiento y tratamiento de los niños contacto de 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 2 (4) 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 la respuestas a cada una de las preguntas de la guía de práctica clínica.

### Estrategias de búsqueda de las Revisiones Sistemáticas de Literatura

MEDLINE (Ovid)	EMBASE (Ovid)
<ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>3. Cochrane database of systematic reviews.jn. or search.tw. or meta-analysis.pt. or MEDLINE.tw. or systematic review.tw.</li> <li>4. and/1-3</li> <li>5. Animals/ not humans/</li> <li>6. 4 not 5</li> <li>7. limit 6 to humans</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>3. Cochrane database of systematic reviews.jn. or search.tw. or meta-analysis.pt. or MEDLINE.tw. or systematic review.tw.</li> <li>4. and/1-3</li> <li>5. Animals/ not humans/</li> <li>6. 4 not 5</li> <li>7. limit 6 to humans</li> </ol>

### Evaluación de Calidad de las RSL

Utilizamos la herramienta AMSTAR 2 en duplicado por dos evaluadores. El resultado de las evaluaciones se encuentran disponibles en el siguiente enlace: [https://drive.google.com/file/d/1b1HUGXOBr-76hD\\_ukUTLyLsIxvmCH1D/view?usp=drive\\_link](https://drive.google.com/file/d/1b1HUGXOBr-76hD_ukUTLyLsIxvmCH1D/view?usp=drive_link)

## Búsqueda y síntesis de estudios para informar marco EtD

Se realizaron búsquedas individualizadas para cada pregunta de la guía de práctica clínica 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 EtD (5) con el fin de generar recomendaciones y decisiones basadas en evidencia.

### Estrategia de búsqueda para informar el EtD framework

MEDLINE (Ovid)	EMBASE (Ovid)
<p>1. exp Latent Tuberculosis/ or exp Tuberculosis/</p> <p>2. 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.</p> <p>3. Health Status Disparities/ or Health Services Accessibility/ or Health Equity/ 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 equity.mp. or health*care equity.mp. or health care equity.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 Interpersonal Relations/ 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</p>	<p>1. exp Latent Tuberculosis/ or (LTBI or latent tuberculosis).tw.</p> <p>2. exp Contact Tracing/ and tuberculosis.tw.</p> <p>3. tuberculosis/</p> <p>4. ((contact\$ or prophylaxis or prevention or tracing) adj2 tuberculosis).tw.</p> <p>5. or/1-4</p> <p>6. 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 peadiatric\$ 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.</p> <p>7. Health Status Disparities/ or Health Services Accessibility/ or Health Equity/ 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 equity.mp. or health\$care equity.mp. or health care equity.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 Interpersonal Relations/ 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</p>

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 values.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 financed).ti,kf. or (cost\* adj2 (effective\* or utilit\* or benefit\* or minimi\* or analy\* or outcome or outcomes).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 analy\* 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

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 values.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

<p>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 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.</p> <p>4. and/1-4</p> <p>5. 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))</p> <p>6. exp "costs and cost analysis"/ or costs.tw. or</p>	<p>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.</p> <p>9. and/5-8</p> <p>10. Case-Control Studies/ or Control Groups/ or Matched-Pair Analysis/ or ((case\$ adj5 control\$) or (case adj3 comparison\$) or control group\$).ti,ab.</p> <p>11. Cross-Sectional Studies/ or Prevalence/ or (cross-sectional or prevalence or transversal).ti,ab,kw.</p> <p>12. cohort studies/ or longitudinal studies/ or follow-up studies/ or prospective studies/ or retrospective studies/</p> <p>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.</p> <p>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/</p> <p>15. randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.</p> <p>16. (MEDLINE or systematic review).tw. or meta analysis.pt.</p> <p>17. exp "costs and cost analysis"/ or costs.tw. or cost effective:.tw.</p> <p>18. or/10-17</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

cost effective:.tw. 7. 1 and 2 and 7 8. 6 or 8 9. Animals/ not humans/ 10. 9 not 10 11. limit 11 to humans	19. 9 and 18 20. limit 19 to humans
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------

DOCUMENTO EN EDICION

## Síntesis de hallazgos del EtD framework

Autores	Año	Título	Aspectos	Utilidad						
				Diagnóstico	Tratamiento				Seguimiento	
Beltran, Briana	2022	affecting the	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad y/o factibilidad	X	X		X			X
Hirsch-Moverr	2021	tuberculosis	Combinación	X		X				
Hirsch-Moverr	2021	child	Combinación	X		X				
Ekuka, Godfrey	2020	diagnostic	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	X						
Ketema, Land I	2020	the	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	X		X				X
Oo, May Chan	2020	seeking and	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	X						
Abdu, Muhamr	2020	in Initiating	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	X						
Christy, C and f	1996	tuberculosis	Costos, económicos		X					
Cheng, T L and	1996	testing	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X					
Onozaki, I and	1995	study of a	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	X		X				
Bailey, P and Cr	1991	surveillance	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X					
Wurtele, S K an	1980	return	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X					
Koplan, J P and	1980	preventive	Costos, económicos				X			
Matiru, Robert	2007	Drug Facility:	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				
Rennie, T W an	2007	promotes	Valores y preferencias			X				X
Nyamathi, Ade	2007	variable	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X	X				X
Corless, I B and	2006	meaning in	Valores y preferencias			X				X
Stout, J E and C	2006	knowledge	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X	X				
Brewin, P and J	2006	for	Valores y preferencias	X						
Dewan, Puneet	2006	acceptability,	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X					
Currie, Christin	2005	affordability	Costos, económicos	X		X	X			
Cass, A D and T	2005	behavioral	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Lobato, Mark A	2005	events and	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X	X			X	
Jack, Christoph	2004	of once-daily	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility				X			X
Coly, A and Mo	2004	completion of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Kandula, Namr	2004	prevention in	Combinación		X	X				X
Novelli, Melbou	2003	Latino	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Morisky, Donal	2003	of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Edgington, M E i	2002	beliefs: do	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Bibi, Haim and	2002	to treatment	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	X	X	X				X
de Lima, M B ai	2001	adherence to	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Liefoghe, R an	2001	of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Gomes, V F anc	2011	isoniazid	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Garie, Kefyalew	2011	adherence to	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X	X				X
Bark, C M and I	2010	of treatment	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X	X				X
Wademan D.T.	2022	psychosocial	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X		X			
Tiendrebeogo f	2022	a randomized	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility				X	X		
Hussain H. and	2021	effectiveness	Costos, económicos	X		X				X
Zeladita-Huam	2021	knowledge	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Yang H. and Ya	2021	completion	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X	X			X	X
Zegarra-Chapo	2021	on of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X	X				X
Buck W.C. and	2021	and HIV care	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility				X			X
Oxlade O. and	2021	and cost-	Costos, económicos			X				X
Sekandi J.N. an	2021	Perceptions	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Reddy M.M. ar	2020	complete? -	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility				X			X
Olivia J.N. and	2020	and practices	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility							
Aksenova V.A.	2020	Tuberculosis	Combinación				X			X
Hunter O.F. an	2020	implementati	Valores y preferencias				X			X
Chen S.-H. and	2020	privacy	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Kumar R. and k	2020	Poshan	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Robsky K.O. an	2020	associated	Combinación			X				
Sentis A. and V	2020	complete	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				
LaCourse S. an	2020	assessment	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility				X			X
Narayanan N. i	2019	Tuberculosis	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	X	X	X				
Gafar F. and va	2019	analysis of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X					
Bonvicini F. anr	2019	with	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		X					
Senanayake M.	2018	the social	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				
Rakesh P.S. anr	2017	perception	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				
Chimbata N.I	2017	prompt TB	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	X	X					
Claassens M.M	2017	smears	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				
Kumboyono	2017	message	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Chukwu J.N. ar	2016	of current	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	x	x	x	x	x	x	x
Iberico M.M. a	2016	utilization of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		x	x				x
Sharma S.K. an	2014	(rifampicin,	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			x				x
Vieira F. and Sa	2014	advantages of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	x	x			x		x
Tomas B.A. anr	2013	in migrant	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			x	x	x	x	x
Turk T. and Ne	2013	the efficacy of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			x	x	x	x	x
Paz-Soldan V.A	2013	of and need	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			x	x	x	x	x
Martinez V.N. i	2012	health:	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			x				x
Wade V.A. and	2012	Videophones	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			x				
Cramm J.M. an	2011	relationship	Costos, económicos			x				
Mve M.T. and I	2010	stopping and	Combinación			x				
Tuyisenge L. an	2010	latent class	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	x	x					
Thomas C. and	2007	contribution	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			x	x	x	x	x
Ten Asbroek A.	2008	tuberculosis	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility		x					x
Bieberly J. and	2008	adherence of	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	x	x	x				x
Kominski G.F. a	2007	Cost-	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			x				x
Parsyan A.E. ar	2007	failure to	Costos, económicos			x				x
Simwaka B.N. i	2007	National	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			x				x
Aillinger R.L. an	2006	latent	Costos, económicos			x				x
Ouedraogo M.	2006	the	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			x				x
Cheng T.L. and	1997	increase	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility	x	x					
Tan, Michael ai	2008	screening of	Costos, económicos	X	X?					
Mandalakas, A.	2013	cost-	Costos, económicos		X					
del Campo, M	2012	effectiveness	Costos, económicos		X					
Auguste, Peter	2016	review of	Costos, económicos		X					
Spruij, Ineke a	2019	on of latent	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Doan, Tan N ar	2019	effectiveness	Costos, económicos			X				
Hirsch-Moverr	2018	preventive	Valores y preferencias			X				
Gao J. and Coo	2018	Tuberculosis	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				X
Belgaumkar V.	2018	screening and	Aceptabilidad, equidad, implementabilidad and/or feasibility			X				

## 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 pregunta 1

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Outcomes
¿Qué exactitud tiene la detección de signos y síntomas y la radiografía de tórax en todos los niños y adolescentes menores de 18 años, sin infección por VIH, 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	1. La detección de signos y síntomas en el abordaje inicial. 2. Radiografía de tórax	Diagnóstico de tuberculosis por seguimiento	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)

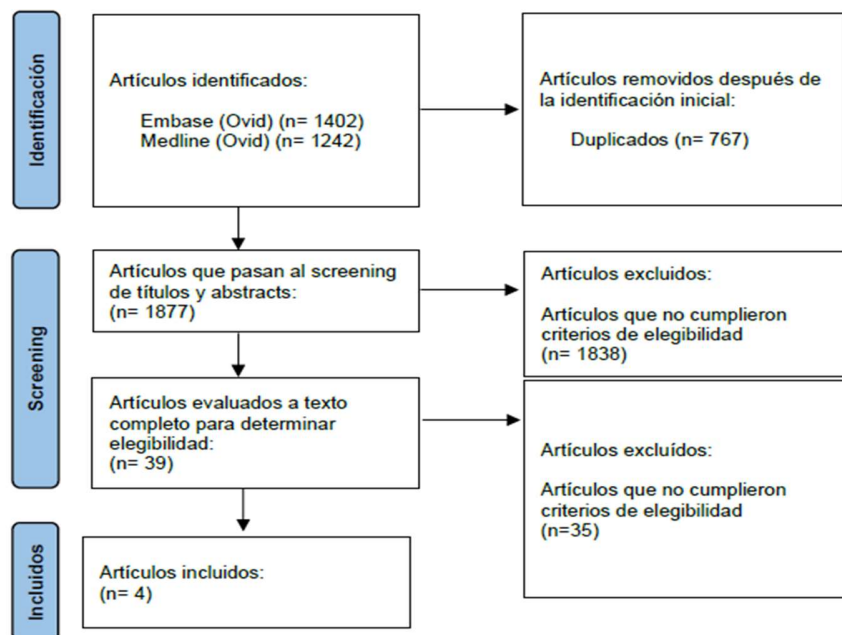
### Búsqueda Pregunta 1

MEDLINE (Ovid)	EMBASE (Ovid)
<p>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.</p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p>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</p>



<p>(tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab.</p> <p>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.</p> <p>4. "prevalence.mp. or exp Prevalence/ or exp Cross-Sectional Studies/ or cross sectional.mp."</p> <p>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</p> <p>6. and/1-5</p> <p>7. Animals/ not humans/</p> <p>8. 6 not 7</p> <p>9. limit 8 to humans</p>	<p>or tuberculosis, pulmonary/ or tuberculosis, splenic/ or tuberculosis, urogenital/ or (tuberculo* or TB or scrofuloderma).ti,ab.</p> <p>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.</p> <p>4. "prevalence.mp. or exp Prevalence/ or exp Cross-Sectional Studies/ or cross sectional.mp."</p> <p>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</p> <p>6. and/1-5</p> <p>7. Animals/ not humans/</p> <p>8. 6 not 7</p> <p>9. limit 8 to humans</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## PRISMA pregunta 1

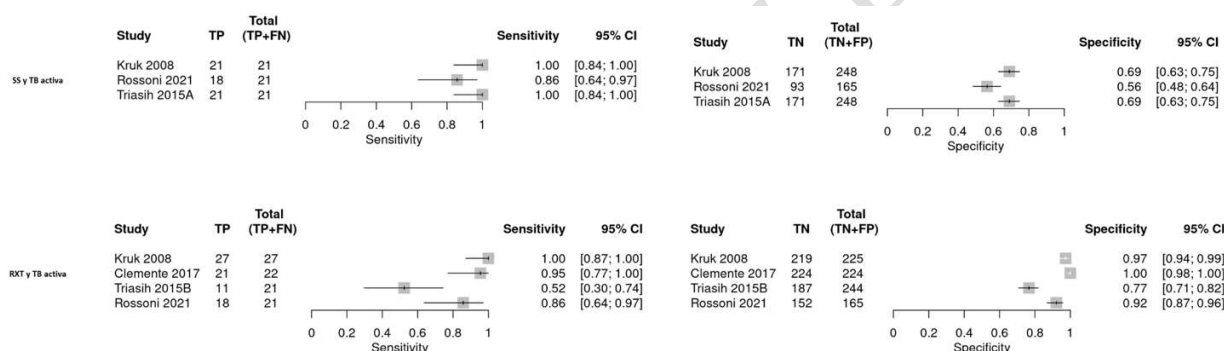


## Estudios incluidos pregunta 1

Primer autor	Triasih 2015 a	Triasih 2015 b	Kruk 2008	Clemente 2017	Rossoni 2020
<b>País</b>	Indonesia	Indonesia	Sur África	Italia	Brasil
<b>Burden</b>	High	High	High	Low	High
<b>Diseño</b>	Prospective cohort study	Prospective cohort study	Prospective observational study	observational retrospective study	descriptive, survey of a cohort
<b>Número de centros</b>	Children contacts of adults from 2 lung clinics and 3 hospitals of treated in Yogyakarta district during the study period	Children contacts of adults from 2 lung clinics and 3 hospitals of treated in Yogyakarta district during the study period	3 local clinics	1	Clinical Hospital of the Federal University of Paraná
<b>Recruitment dates</b>	August 2010 to December 2012	August 2010 to December 2012	January 2004 through December 2004	2009-2014	January 2005 and July 2010
<b>Conflictos de interés</b>	No reported conflicts.	No reported conflicts.	No dice	None	The authors declare that there is no conflict of interest.
<b>Financiación</b>	This work was supported by AusAID to the Centre for International Child Health and by the Tuberculosis Operational Research Group, Indonesia.	This work was supported by AusAID to the Centre for International Child Health and by the Tuberculosis Operational Research Group, Indonesia.	No dice	Autonomous Region of Sardinia.	This work was supported by Project ICOHRTA (International Clinical, Operational, and Health Services Research and Training Award) and Fogarty International Center grants # U2RTW006885 ICOHRTA and #R25TW009338. Dr Isabela Almeida, received funds for this work under the post-doc scholarship. Process – CNPq /INCT 465318/2014-2.
<b>Evaluación QUADAS 2</b>	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso
<b>Población</b>	Children aged ≤15 years who were in close contact with an index case	Children aged ≤15 years who were in close contact with an index case	Children < 5 years of age living and sleeping in the same house, or group of clustered houses on the same plot, as a newly diagnosed tuberculosis source case.	de novo active TB children and children identified because of close or occasional contacts with TB index cases	Children of 14 years of age and under, evaluated for pulmonary TB
<b>Intervención</b>	Proportion of children diagnosed with tuberculosis at baseline (on basis of clinical and/or radiological findings)	Antero-posterior (AP) and lateral CXR	Use any current symptom to screen for active tuberculosis	Symptoms, TST, IGRA, CXR	BMoH and IUATLD Score
<b>Comparación</b>	symptomatic and asymptomatic children	CXRs were read independently by four reviewers, comprising two paediatricians (reviewer 1 and reviewer 3) and two radiologists (reviewer 2 and reviewer 4)	Radiologic grounds or CXRs	Standard microbiological culture and molecular genetic assays	A panel of experts (consisting of an infectious disease specialist and a pulmonologist, both specializing in pediatric TB)

Outcomes	Proportion of children who developed tuberculosis disease at follow-up among those who were not diagnosed with tuberculosis at baseline. Of this group, the numbers of children who developed tuberculosis disease during follow-up could be determined for those receiving IPT (<5 years) and for the older children who did not receive IPT (as per guidelines).	Agreement between reviewers on the quality of CXR as 'good', 'moderate' or 'poor'.	Sensitivity, specificity, and negative predictive value	Clinical characteristics and outcomes, and the potential role of immigration as a risk factor	Performance of single and combinations tests used in the diagnosis of pediatric TB
Diseño	Prospective cohort study	Prospective cohort study	Prospective observational study	observational retrospective study	Descriptive, survey of a cohort

## Forest Plot Metanálisis Pregunta 1



El metaanálisis mostró que los SS tuvieron una sensibilidad del 98% (IC95% 36-100%) y una especificidad de 65% (IC95% 58-71%) para identificar TB (3 estudios, 724 niños) con un LR+ 2.83 (IC95% 2.33-3.45) y un LR- 0.02 (IC95% 0.00-2.51). La RXT tuvo una sensibilidad del 91% (IC95% 62-99%) y una especificidad de 96% (IC95% 83-99%) para identificar TB (4 estudios, 949 niños) (Figura 1) con un LR+ 28.04 (4.03-195.13) y un LR- de 0.09 (IC95% 0.01-0.47). 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.

Las referencias incluidas en los metanálisis finales son:

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. 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.

DOCUMENTO EN EDICION

**Tabla EtD pregunta 1**

<b>Problem</b> Is the problem a priority?		
<b>Judgement</b> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<b>Test accuracy</b> How accurate is the test?		
<b>Judgement</b> <input type="radio"/> Very inaccurate <input type="radio"/> Inaccurate <input type="radio"/> Accurate <input checked="" type="radio"/> Very accurate <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<b>Desirable Effects</b> How substantial are the desirable anticipated effects?		
<b>Judgement</b> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?		
<b>Judgement</b> <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b> No es costoso? Si es parte de un proceso diagnóstico?
<b>Certainty of the evidence of test accuracy</b> What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?		
<b>Judgement</b> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>

○ No included studies		
<b>Certainty of the evidence of test's effects</b> What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		
<b>Certainty of the evidence of management's effects</b> What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		
<b>Certainty of the evidence of test result/management</b> How certain is the link between test results and management decisions?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		
<b>Certainty of effects</b> What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability		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% vs 32,1% (Per.Salud) y 59,8% vs 37,1% (Pad/Cuid)
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>● Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>Resources required</b> How large are the resource requirements (costs)?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Precio (COP)  Rx. de tórax: 37.658  Rx. de tórax 3er nivel: 75.000 (alta calidad equipo + lectura)  90% moderado	¿Y si se compara con la TAC resulta muy barato? ¿Contra qué estoy comparando? ¿Gasto individual o para el sistema?
<b>Certainty of evidence of required resources</b> What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>● High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		
<b>Cost effectiveness</b> Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● No included studies</li> </ul>	No se encontró	
<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>● Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>No se encontró evidencia exclusiva en población pediátrica no 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 desmejorar la equidad si los niños no pueden tener el acceso por su inequidad misma del sistema</p>	<p>Acceso a radiografía de tórax</p> <p>Uso de Rx portátil??? Podría no ser buena</p> <p>Dejar de recomendar la Rx?</p>
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	No se encontró	
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	No se encontró	

## Summary of judgements

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Test accuracy	Very inaccurate	Inaccurate	Accurate	Very accurate		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Certainty of the evidence of test accuracy	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of test's effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of management's effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of test result/management	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

## Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b> ●
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

DOCUMENTO EN EDICION

## Síntesis de evidencia pregunta 2

Realizamos una revisión sistemática de literatura y metanálisis de pruebas diagnósticas. Buscamos en 2 bases de datos y literatura gris. Incluimos estudios prospectivos que reportaran el rendimiento diagnóstico de IGRA y TST en <18 años contacto de TB no infectados con VIH. El cribado, extracción y evaluación del riesgo de sesgo (herramienta QUADAS-2) fue duplicado por dos revisores. Estimamos sensibilidades, especificidades y cocientes de probabilidades combinados con modelo bivariado de efectos aleatorios con software Meta-DiSc.

## PICO pregunta 2

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Outcomes
¿Se podría usar la prueba de liberación de interferón gamma como opción en vez 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 activa (en niños con o sin VIH u otro inmunocompromiso)?	En niños y adolescentes menores de 18 años en contacto con pacientes con TB pulmonar activa	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, cumulative incidence ratio)

## Búsqueda Pregunta 2:

MEDLINE (Ovid)	EMBASE
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>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</p> <p>2. (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/</p> <p>3. (Mantoux or tuberculin* or skin test or TST or ppd\$ or purified protein derivative or intradermal).tw. or exp Tuberculin/</p> <p>4. 2 and 3</p> <p>5. 1 and 4</p> <p>6. di.fs. or predict:.tw. or specificity.tw.</p> <p>7. 5 and 6</p> <p>8. Animals/ not humans/</p> <p>9. 7 not 8</p> <p>10. limit 9 to human</p>

<p>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/</p> <p>4. (sensitiv: or diagnos:).mp. or di.fs.</p> <p>5. and/1-4</p> <p>6. Animals/ not humans/</p> <p>7. 5 not 6</p> <p>8. limit 7 to humans</p>	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

## PRISMA pregunta 2

## Metanálisis de IGRA y TST

### Incluimos 15 estudios:

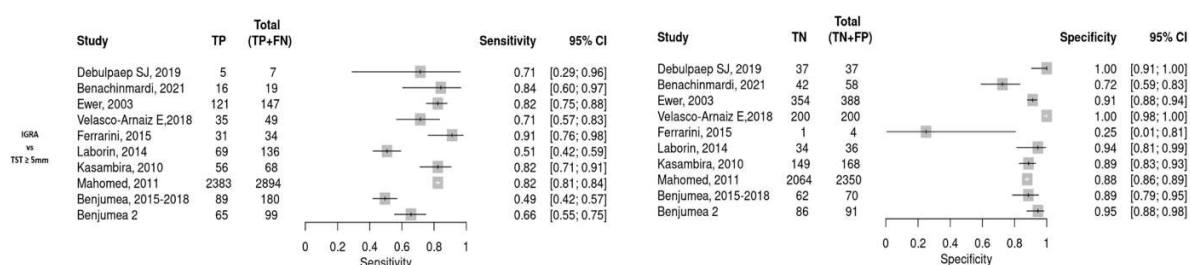
1. Debulpaep 2019
2. Benachinmardi 2021
3. Ewer 2003
4. Velasco Arnaiz 2018
5. Ferrarini 2015
6. Loborin 2014
7. Kasambira 2010
8. Mahomed 2011
9. Benjumea 1
10. Benjumea 2
11. Diel 2011
12. Choi 2013
13. Song 2014
14. B. Thomas 2011
15. Noorbakhsk 2011

### Desarrollo de tuberculosis latente (síntesis 10 estudios)

1. IGRA QuantiFERON-TB
2. TST  $\geq 5\text{mm}$  ó  $> 5\text{mm}$

Prueba índice	Gold Standard	Estudios/niños	Metanálisis (IC95%)		Razón de verosimilitud (IC95%)	
			Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
IGRA	TST $\geq 5\text{mm}$	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 $\geq 5\text{mm}$	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 Gold Standard se contrastaron TST e IGRA de manera independiente como Gold Standard para tuberculosis latente



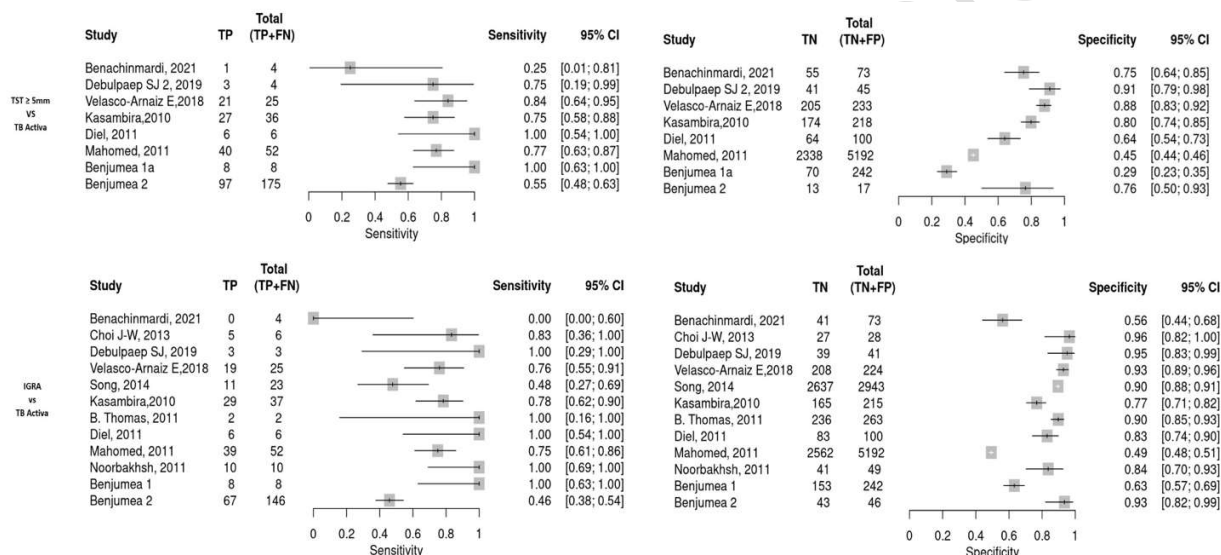
**Conclusión de los dos metanálisis:** Con prueba índice IGRA QuantiFERON-TB y prueba de referencia TST  $\geq 5\text{mm}$  ó  $> 5\text{mm}$ , el metaanálisis mostró que QuantiFERON tuvo sensibilidad 74% (IC95% 64-82%) y especificidad 94% (IC95% 81-97%) para identificar ILTB (10 estudios, 7035 niños), y sensibilidad 81% (IC95% 56-94%) y especificidad 84% (IC95% 75-90%) para TB activa (12 estudios, 9738 niños).

## Desarrollo de tuberculosis activa (Síntesis de 8 y 12 estudios)

1. IGRA QuantiFERON-TB
2. TST  $\geq 5\text{mm}$  ó  $> 5\text{mm}$

Prueba índice	Gold Standard	Estudios/niños	Metanálisis (IC95%)		Razón de verosimilitud (IC95%)	
			Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
TST $\geq 5\text{mm}$	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 proxy de ILTB



**Conclusión de los dos metanálisis:** Con prueba índice TST  $\geq 5\text{mm}$  ó  $> 5\text{mm}$  (8 estudios, 6430 niños), o IGRA QuantiFERON-TB (12 estudios, 9738 niños) y prueba de referencia desarrollo de TB activa, la prueba IGRA QuantiFERON-TB tuvo mejor rendimiento en la detección de TB activa en comparación a TST en cualquier punto de corte.

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

Artículo sometido a *Plos Neglected Diseases* (diciembre de 2023)

**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

### **Introducción:**

Para diagnosticar la infección tuberculosa latente (ITBL) se utilizan pruebas indirectas, estas varían en su sensibilidad y especificidad y tienen baja concordancia.

**Objetivo:** Determinar la costo-efectividad de la prueba QuantiFERON® (QFT) versus la prueba cutánea de tuberculina (TST) en el diagnóstico de infección tuberculosa latente (ITBL) en niños menores de 15 años inmunocompetentes que están en contacto con tuberculosis activa (TB). ) 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 (RICEI) 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 ICER 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 LTBI no afectó a la RCEI. 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 PT en el diagnóstico de ITBL 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.



Tabla EtD pregunta 2

Problem																																														
Is the problem a priority?																																														
Judgement	Research evidence			Additional considerations																																										
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know																																														
Test accuracy																																														
How accurate is the test?																																														
Judgement	Research evidence			Additional considerations																																										
<input type="radio"/> Very inaccurate <input type="radio"/> Inaccurate <input checked="" type="radio"/> Accurate <input type="radio"/> Very accurate <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Resultado del test</th> <th>Número de resultados por 1000 pacientes evaluados (IC 95%)</th> <th rowspan="2">Nº de participantes (estudios)</th> <th rowspan="2">Certeza de la evidencia (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Prevalencia 0%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>verdaderos positivos pacientes con LTBI</td> <td>0 (0 a 0)</td> <td>8875 (7)</td> <td>⊕○○○ Muy baja</td> </tr> <tr> <td>Falsos negativos pacientes incorrectamente clasificados de no tener LTBI</td> <td>0 (0 a 0)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Verdaderos negativos pacientes sin LTBI</td> <td>871 (702 a 951)</td> <td>(7)</td> <td>⊕⊕○○ Baja</td> </tr> <tr> <td>Falsos positivos pacientes clasificados incorrectamente como LTBI</td> <td>129 (49 a 298)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlace</th> <th>Diseño de estudio</th> <th>QoE de precisión del test</th> <th>Efecto por 1000 pacientes/año para probabilidad pre-test de 0%</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>verdaderos positivos</td> <td rowspan="2">corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Muy baja</td> <td>0 (0 a 0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Falsos negativos</td> <td>0 (0 a 0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Verdaderos negativos</td> <td rowspan="2">corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Baja</td> <td>871 (702 a 951)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Falsos positivos</td> <td>129 (49 a 298)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Resultado del test	Número de resultados por 1000 pacientes evaluados (IC 95%)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Prevalencia 0%	verdaderos positivos pacientes con LTBI	0 (0 a 0)	8875 (7)	⊕○○○ Muy baja	Falsos negativos pacientes incorrectamente clasificados de no tener LTBI	0 (0 a 0)			Verdaderos negativos pacientes sin LTBI	871 (702 a 951)	(7)	⊕⊕○○ Baja	Falsos positivos pacientes clasificados incorrectamente como LTBI	129 (49 a 298)			Desenlace	Diseño de estudio	QoE de precisión del test	Efecto por 1000 pacientes/año para probabilidad pre-test 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)		
Resultado del test	Número de resultados por 1000 pacientes evaluados (IC 95%)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)																																											
	Prevalencia 0%																																													
verdaderos positivos pacientes con LTBI	0 (0 a 0)	8875 (7)	⊕○○○ Muy baja																																											
Falsos negativos pacientes incorrectamente clasificados de no tener LTBI	0 (0 a 0)																																													
Verdaderos negativos pacientes sin LTBI	871 (702 a 951)	(7)	⊕⊕○○ Baja																																											
Falsos positivos pacientes clasificados incorrectamente como LTBI	129 (49 a 298)																																													
Desenlace	Diseño de estudio	QoE de precisión del test	Efecto por 1000 pacientes/año para probabilidad pre-test 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)																																											
Desirable Effects																																														
How substantial are the desirable anticipated effects?																																														
Judgement	Research evidence			Additional considerations																																										

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>● Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		Si se agrega tuberculina mejora la prueba cuando detecta mal
<b>Certainty of the evidence of test accuracy</b> What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		
<b>Certainty of the evidence of test's effects</b> What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>● High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		
<b>Certainty of the evidence of management's effects</b> What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● No included studies</li> </ul>		
<b>Certainty of the evidence of test result/management</b> How certain is the link between test results and management decisions?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> </ul>		

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ High</li> <li>● No included studies</li> </ul>		
<b>Certainty of effects</b> What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● No included studies</li> </ul>		
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>● No important uncertainty or variability</li> </ul>	Ningun estudio describe los valores y preferencias de los pacientes frente a las pruebas TST o IGRA. Solo en 1 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, niñas y adolescentes) objeto de la intervención., personal de salud y cuidadores prefieren IGRA (Antioquia)	
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>Resources required</b> How large are the resource requirements (costs)?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Precios (COP)- aproximados  TST: 54.654 IGRA QTF: 397.153 (260.000-702.000)	
<b>Certainty of evidence of required resources</b> What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>● High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		
<b>Cost effectiveness</b> Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>913: Screening for M tuberculosis infection and provision of IPT in young children is a highly costeffective intervention. Screening without testing for M tuberculosis infection is the most cost-effective strategy in 0–2-year-old children and the preferred strategy in 3–5-year-old children.</p> <p>1052: The QFT strategy provided the greatest benefits at the lowest cost for school-based TB screening.</p> <p>Se encontraron 2 estudios de C/E, con resultados diferentes. Un estudio del 2012 determinó la C/E de usar IGRA (QFT-GIT) vs 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 costoefectiva (medida en QALYs) en comparación con las otras dos. Por su parte, un estudio de 2015 que incluyó 5 posibles escenarios (no prueba, solo TST, solo IGRA, IGRA despues de TST negativa, IGRA despues de TST positiva) en 2 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 despues de TST negativa PERO más costosa (según ranking de costos, la 4ta 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 valoró ambas opciones de IGRA tanto QFT-GIT como T.SPOT y los resultados son esencialmente iguales para ambos grupos.</p>	
<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>● Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Ningun estudio aborda lo relativo a equidad frente a las pruebas TST o IGRA.</p>	
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Ningun estudio describe la aceptabilidad desde ninguna perspectiva frente a las pruebas TST o IGRA.	
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		

### Summary of judgements

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Test accuracy	Very inaccurate	Inaccurate	Accurate	Very accurate		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Certainty of the evidence of test accuracy	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of test's effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of management's effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of test result/management	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

	Judgement						
Resources required	Large costs	<b>Moderate costs</b>	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	<b>High</b>			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	<b>Probably increased</b>	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

Strong recommendation against the intervention  ○	Conditional recommendation against the intervention  ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison  ○	Conditional recommendation for the intervention  ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b>  ●
---------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------

## Síntesis de evidencia Pregunta 3

### PICO pregunta 3

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Outcomes
¿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, en comparación con la monoterapia con isoniazida por seis o nueve meses, para prevenir la enfermedad?	Niños y adolescentes menores de 18 años, sin infección por VIH, con TB latente	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		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 Pregunta 3<sup>1</sup>

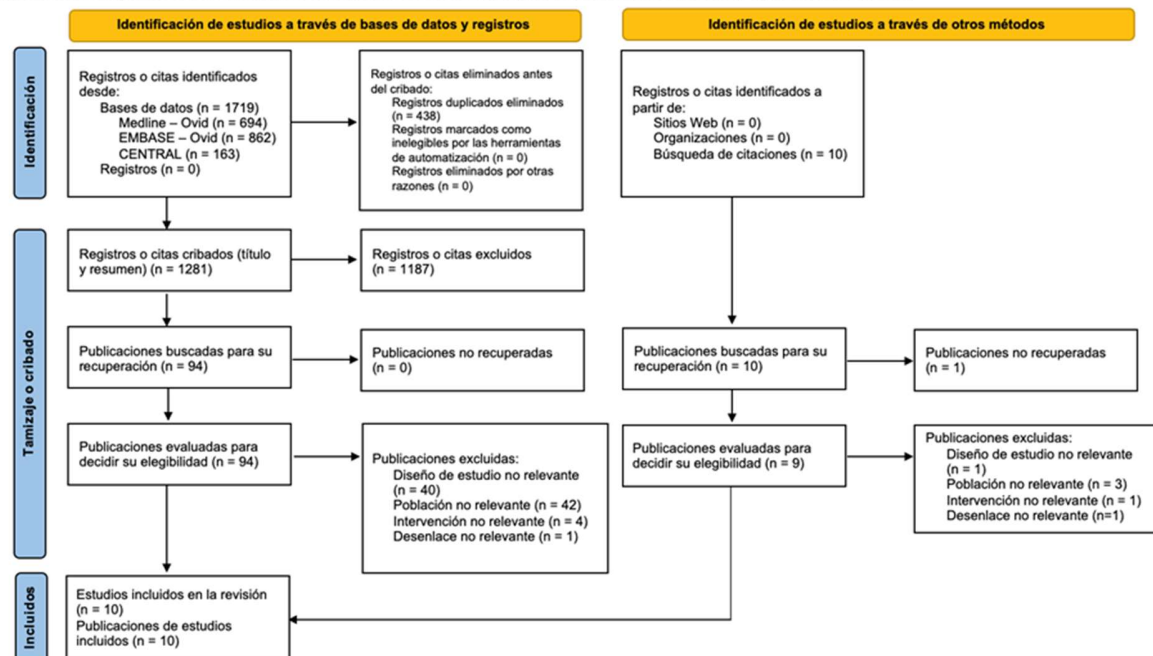
MEDLINE (Ovid)	EMBASE (Ovid)
1. exp Latent Tuberculosis/ 2. exp Tuberculosis/ or tuberculosis.mp. 3. exp Mycobacterium tuberculosis/ or mtb.mp. 4. (LTBI or latent).mp. 5. 1 or 2 or 3 or 4 6. exp Isoniazid/ or isoniazid.mp. or INH.mp. 7. exp Rifampin/ or rifamp\$.mp. or RMP.mp. or RF.mp. or RIF.mp. 8. 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	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

<sup>1</sup> 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. PMID: 36053614; PMCID: PMC9351340.

<p>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 (adolescenc\$ or teen\$ or youth\$ or young or juvenile? or minors or highschool\$).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/</p> <p>12. 5 and 10 and 11</p> <p>13. limit 12 to humans</p> <p>14. randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. or blind\$.tw. or random.tw.</p> <p>15. 13 and 14</p>	<p>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 (adolescenc\$ or teen\$ or youth\$ or young or juvenile? or minors or highschool\$).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/</p> <p>12. 5 and 10 and 11</p> <p>13. randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.</p> <p>14. 12 and 13</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### PRISMA pregunta 3

PRISMA 2020 diagrama de flujo de revisiones sistemáticas nuevas 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://www.prisma-statement.org/>



### Estudios incluidos pregunta 3

Autor, año	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al; 2015.	Pediatric cohort nested within a randomized, open-label, multicenter, phase III clinical trial.	1058	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: >12y: 15 mg/kg y 2-11y 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.	Of 1058 children enrolled, 905 were eligible for evaluation of effectiveness. Of 471 in the combination-therapy group, 415 (88.1%) completed treatment vs 351 of 434 (80.9%) in the isoniazid-only group ( $P = .003$ ). The 95% CI for the difference in rates of discontinuation attributed to an AE was $-2.6$ to $0.1$ , which was within the equivalence range. In the safety population, 3 of 539 participants (0.6%) who took the combination drugs had a grade 3 AE vs 1 of 493 (0.2%) who received isoniazid only. Neither arm had any hepatotoxicity, grade 4 AEs, or treatment-attributed death. None of the 471 in the combination-therapy group developed tuberculosis vs 3 of 434 (cumulative rate, 0.74%) in the isoniazid-only group, for a difference of $-0.74\%$ and an upper bound of the 95% CI of the difference of $+0.32\%$ , which met the noninferiority criterion.
Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al; 2007.	Prospective, randomized, controlled study conducted over 11 year-period.	926	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.	Overall compliance with treatment was good, but patients who received isoniazid monotherapy were less compliant than were those who received short-course combination therapy ( $P = .011$ , for group A vs. group B; $P = .510$ , for group C vs. group D). No patient in any group developed clinical disease during the follow-up period. New radiographic findings suggestive of possible active disease were more common in patients who received isoniazid monotherapy (24%) than in those treated with shorter regimens (11.8%, 13.6%, and 11% for groups B, C, and D, respectively; $P = .001$ for group A vs. group B; $P = .418$ for group C vs. group D). Serious drug-related adverse effects were not detected.
Magdorf K, Arizzi-Rusche AF, Geiter LJ, O'Brien RJ, Wahn U; 1994.	Randomized, controlled, pilot study.	150	RIF 350 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal por 4 meses. (group A)	RIF 350 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal y PZA 30 mg/kg por 2 meses. (group B)  INH 200 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal por 6 meses. (group C)	13 of 150 patients (parents and children) were not compliant. Despite verbal and signed parental consent, 7 of 50 subjects in group C (14%) and 3 of 50 in groups A and B (6%) did not start drug therapy (Table 1). Side effects were observed in 5 patients during therapy. Two years after the end of therapy, a patient (4 years) from group B developed hilar lymph node tuberculosis despite consistent chemoprevention, while no pathological findings could be ascertained radiologically in the course of the follow-up period of 2 years in any of the other patients.
Egsmose T, Ang'awa JO, Poti SJ; 1965.	Randomized, placebo-controlled, double blind study.	775 (combined adults and children)	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 a los mismos criterios que la INH, por 12 meses.	Incidencia de TB activa al año de seguimiento: 7/208 12 H 10/198 Placebo  Incidencia de TB activa a los 2 años de seguimiento: 7/208 12 H 12/198 Placebo  Incidencia de TB activa a los 5 años de seguimiento: 9/208 12 H 13/198 Placebo

Diallo T, Adjobime y M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al; 2018.	Multicenter, non-inferiority, open-label, randomized trial.	844	<p>RIF 10-20 mg/kg/día durante 4 meses, administrado por participantes o cuidadores.</p> <p>RIF dosis:  &lt;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.</p>	<p>INH 10-15 mg/kg/día durante 9 meses, administrado por participantes o cuidadores.</p> <p>Dosis INH:  &lt;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.</p>	A total of 360 of 422 children (85.3%) in the rifampin group completed per-protocol therapy, as compared with 311 of 407 (76.4%) in the isoniazid group (adjusted difference in the rates of treatment completion, 13.4 percentage points; 95% confidence interval [CI], 7.5 to 19.3). There were no significant between-group differences in the rates of adverse events, with fewer than 5% of the children in the combined groups with grade 1 or 2 adverse events that were deemed to be possibly related to a trial drug. Active tuberculosis, including 1 case with resistance to isoniazid, was diagnosed in 2 children in the isoniazid group during 542 person-years of follow-up, as compared with no cases in the rifampin group during 562 person-years (rate difference, -0.37 cases per 100 person-years; 95% CI, -0.88 to 0.14).
Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM; 1967.	Double-blind, randomized, controlled trial.	7,333 (combined adults and children)	<p>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.</p>	<p>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.</p>	<p>Incidencia de TB activa al año de seguimiento:  2/1544 12H  6/1529 placebo</p> <p>Confirmación bacteriológica de TB dentro de los primeros 2 años de exposición:  2/1544 12H  6/1529 placebo</p> <p>Reacciones adversas:  5/1544 12H  0/1529 placebo</p> <p>Mortalidad a los 5 años de seguimiento:  2/1544 12H  0/1529 placebo</p>
Biraro IA, Egesa M, Kimuda S, Smith SG, Toulza F, Levin J, et al; 2015.	Open label, randomized, controlled, exploratory study nested within a cohort of household contacts exposed to patients with sputum positive TB.	47 (combined adults and children)	<p>INH 5 mg/kg, hasta un máx. de 300 mg, más piridoxina 25 mg diarios durante seis meses, auto-administrados.</p>	No tratamiento.	Over 70 % of the household contacts in each arm completed the study. There were no documented side effects of isoniazid treatment and there was no incidence of active tuberculosis

## Tablas GRADE pregunta 3 de las comparaciones directas

### 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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	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 <sup>a,d,e,f</sup>	not serious <sup>g</sup>	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 <sup>a,e,f</sup>	not serious <sup>h</sup>	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 <sup>a,e,i</sup>	not serious <sup>j</sup>	not serious	serious <sup>k</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	very serious <sup>k</sup>	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.

### 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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	very serious <sup>e</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>f</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>g</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	very serious <sup>e</sup>	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.

# 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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	not serious <sup>c</sup>	none	⊕⊕⊕○ Moderate	0/6 (0.0%)	0/7 (0.0%)	not estimable	0 per 100	
------------	----------------------	--------------------------	-------------	--------------------------	------	---------------	------------	------------	---------------	-----------	--

## Hepatotoxicidad

13 (1 RCT)	serious <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	not serious <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	not serious <sup>c</sup>	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.

# 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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	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.

## Resultados y certeza GRADE del metanálisis en Red

### Eventos adversos

	Comparaciones	Estimador 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 vs 3HP	-	0	NA	3.86 (0.015-993.94) <sup>7,12</sup>	Bajo	3.86 (0.015-993.94)	Bajo	-	Bajo
2	12H vs 3HR	-	0	NA	16.50 (0.05-4725.46) <sup>7,14,17</sup>	Muy Bajo	16.50 (0.05-4725.46)	Muy Bajo	-	Muy Bajo
3	12H vs 4HR	-	0	NA	17.65 (0.069-4483.38) <sup>7,14,21,21</sup>	Bajo	17.65 (0.069-4483.38)	Bajo	-	Bajo
4	12H vs 4R	-	0	NA	24.63 (0.107-5670.35) <sup>7,23,24</sup>	Bajo	24.63 (0.107-5670.35)	Bajo	-	Bajo
5	12H vs 6H	-	0	NA	4.73 (0.05-423.86) <sup>7,23,27</sup>	Bajo	4.73 (0.05-423.86)	Bajo	-	Bajo
6	12H vs 9H	-	0	NA	8.36 (0.035-1977.16) <sup>7,12,17,21,24</sup>	Bajo	8.36 (0.035-1977.16)	Bajo	-	Bajo
7	12H vs NT/PB	4.00 (0.61-26.35)	3	Bajo <sup>a,e</sup>	-	NA	4.00 (0.61-26.35)	Bajo	-	Bajo
8	3HP vs 3HR	-	0	NA	4.26 (0.74-24.59) <sup>12,14,18</sup>	Bajo	4.26 (0.74-24.59)	Bajo	-	Bajo
9	3HP vs 4HR	-	0	NA	4.56 (1.22-16.96) <sup>12,14,21</sup>	Muy bajo	4.56 (1.22-16.96)	Muy bajo	-	Muy bajo <sup>f</sup>
10	3HP vs 4R	-	0	NA	6.37 (2.11-19.19) <sup>12,23,24</sup>	Muy bajo	6.37 (2.11-19.19)	Muy bajo	-	Muy bajo <sup>f</sup>
11	3HP vs 6H	-	0	NA	1.22 (0.04-31.70) <sup>12,23,27</sup>	Bajo	1.22 (0.04-31.70)	Bajo	-	Bajo
12	3HP vs 9H	2.16 (0.83-5.68)	1	Muy bajo <sup>a,e</sup>	-	NA	2.16 (0.83-5.68)	Muy bajo	-	Muy bajo
13	3HP vs NT/PB	-	0	NA	1.03 (0.005-191.50) <sup>7,27</sup>	Muy bajo	1.03 (0.005-191.50)	Muy bajo	-	Muy bajo
14	3HR vs 4HR	1.06 (0.15-7.58)	1	Muy bajo <sup>a,e</sup>	1.084 (0.12-9.62) <sup>14,17,21</sup>	Muy bajo	1.07 (0.25-4.62)	Muy bajo	0.9867	Muy bajo
15	3HR vs 4R	-	0	NA	1.49 (0.31-7.08) <sup>14,17,23,24</sup>	Muy bajo	1.49 (0.31-7.08)	Muy bajo	-	Muy bajo
16	3HR vs 6H	-	0	NA	0.28 (0.009-8.89) <sup>14,17,23,27</sup>	Muy bajo	0.28 (0.009-8.89)	Muy bajo	-	Muy bajo
17	3HR vs 9H	0.51 (0.07-3.68)	1	Bajo <sup>a,e</sup>	0.50 (0.05-4.43) <sup>12,14,17,21,24</sup>	Bajo	0.51 (0.12-2.19)	Bajo	0.9867	Bajo
18	3HR vs NT/PB	-	0	NA	0.24 (0.001-50.30) <sup>7,14,17,27</sup>	Bajo	0.24 (0.001-50.30)	Bajo	-	Bajo
19	4HR vs 4R	-	0	NA	1.39 (0.49-3.94) <sup>14,17,23,24</sup>	Muy bajo	1.39 (0.49-3.94)	Muy bajo	-	Muy bajo
20	4HR vs 6H	-	0	NA	0.26 (0.01-6.79) <sup>14,20,21,23,27</sup>	Muy bajo	0.26 (0.01-6.79)	Muy bajo	-	Muy bajo
21	4HR vs 9H	0.47 (0.18-1.21)	1	Muy bajo <sup>a,e</sup>	0.48 (0.02-7.85) <sup>12,14,17,21,24</sup>	Muy bajo	0.47 (0.19-1.15)	Muy bajo	0.9867	Muy bajo
22	4HR vs NT/PB	-	0	NA	0.22 (0.001-41.38) <sup>7,14,21,27</sup>	Bajo	0.22 (0.001-41.38)	Bajo	-	Bajo
23	4R vs 6H	0.19 (0.01-4.10)	1	Bajo <sup>a,e</sup>	-	NA	0.19 (0.01-4.10)	Bajo	-	Bajo
24	4R vs 9H	0.34 (0.20-0.58)	1	Moderado <sup>a</sup>	-	NA	0.34 (0.20-0.58)	Moderado	-	Moderado
25	4R vs NT/PB	-	0	NA	0.16 (0.00-26.71) <sup>7,23,24,27</sup>	Bajo	0.16 (0.00-26.71)	Bajo	-	Bajo
26	6H vs 9H	-	0	NA	1.76 (0.07-39.57) <sup>12,17,21,23,24,27</sup>	Muy bajo	1.76 (0.07-39.57)	Muy bajo	-	Muy bajo
27	6H vs NT/PB	0.85 (0.01-50.10)	1	Moderado <sup>a</sup>	-	NA	0.85 (0.01-50.10)	Moderado	-	Moderado
28	NT/PB vs 9H	-	0	NA	2.089 (0.012-353.18) <sup>7,12,17,21,24,27</sup>	Bajo	2.089 (0.012-353.18)	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.

### Adherencia al tratamiento

	Comparaciones	Estimador 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 vs 3HR	-	0	NA	1.02 (0.16-6.47) <sup>5,6,8</sup>	Bajo	1.02 (0.16-6.47)	Bajo	-	Bajo
2	3HP vs 4HR	-	0	NA	1.06 (0.23-4.82) <sup>5,6,12</sup>	Bajo	1.06 (0.23-4.82)	Bajo	-	Bajo
3	3HP vs 4R	-	0	NA	0.92 (0.21-4.01) <sup>5,13,14</sup>	Bajo	0.92 (0.21-4.01)	Bajo	-	Bajo
4	3HP vs 6H	-	0	NA	2.35 (0.24-22.55) <sup>5,13</sup>	Muy bajo	2.35 (0.24-22.55)	Muy bajo	-	Muy bajo
5	3HP vs 9H	1.75 (0.62-4.95)	1	Bajo <sup>a</sup>	-	NA	1.75 (0.62-4.95)	Bajo	-	Bajo
6	3HR vs 4HR	1.29 (0.37-4.54)	1	Bajo <sup>a,e</sup>	0.183 (0.004-6.78) <sup>6,9,12</sup>	Bajo	1.04 (0.32-3.43)	Bajo	0.3173	Bajo
7	3HR vs 4R	-	0	NA	0.903 (0.14-5.71) <sup>6,9,13,14</sup>	Bajo	0.903 (0.14-5.71)	Bajo	-	Bajo
8	3HR vs 6H	-	0	NA	2.30 (0.18-28.61) <sup>6,9,13</sup>	Muy bajo	2.30 (0.18-28.61)	Muy bajo	-	Muy bajo
9	3HR vs 9H	0.36 (0.01-11.01)	1	Bajo <sup>a,e</sup>	2.52 (0.45-13.84) <sup>6,9,12,14</sup>	Bajo	1.71 (0.37-7.87)	Bajo	0.3173	Bajo
10	4HR vs 4R	-	0	NA	0.86 (0.19-3.90) <sup>6,12,13,14</sup>	Bajo	0.86 (0.19-3.90)	Bajo	-	Bajo
11	4HR vs 6H	-	0	NA	2.20 (0.22-21.67) <sup>6,12,13</sup>	Muy bajo	2.20 (0.22-21.67)	Muy bajo	-	Muy bajo
12	4HR vs 9H	1.96 (0.62-6.16)	1	Bajo <sup>a</sup>	0.27 (0.007-10.68) <sup>5,6,9,12,14</sup>	Bajo	1.64 (0.55-4.90)	Bajo	0.3173	Bajo
13	4R vs 6H	2.55 (0.46-14.19)	1	Bajo <sup>a,e</sup>	-	NA	2.55 (0.46-14.19)	Bajo	-	Bajo
14	4R vs 9H	1.90 (0.67-5.35)	1	Bajo <sup>a</sup>	-	NA	1.90 (0.67-5.35)	Bajo	-	Bajo
15	6H vs 9H	-	0	NA	0.74 (0.10-5.52) <sup>5,9,12,13,14</sup>	Bajo	0.74 (0.10-5.52)	Bajo	-	Bajo

### Tuberculosis al año

	Comparaciones	Estimador 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 vs 3HR	-	0	NA	0.917 (0.03-24.79) <sup>3,4</sup>	Bajo	0.917 (0.03-24.79)	Bajo	-	Bajo
2	3HP vs 4HR	-	0	NA	0.72 (0.028-18.54) <sup>3,4,6</sup>	Bajo	0.72 (0.028-18.54)	Bajo	-	Bajo
3	3HP vs 9H	0.31 (0.01-7.54)	1	Muy bajo <sup>a,e</sup>	-	NA	0.31 (0.01-7.54)	Muy bajo	-	Muy bajo
4	3HR vs 4HR	0.79 (0.44-1.41)	1	Muy bajo <sup>a,e</sup>	-	NA	0.79 (0.44-1.41)	Muy bajo	-	Muy bajo
5	3HR vs 9H	-	0	NA	0.33 (0.15-0.73) <sup>3,4,6</sup>	Bajo	0.33 (0.15-0.73)	Bajo	-	Bajo
6	4HR vs 9H	0.42 (0.25-0.72)	1	Bajo <sup>a</sup>	-	NA	0.42 (0.25-0.72)	Bajo	-	Bajo

### Tabla EtD pregunta 3

<b>Problem</b> Is the problem a priority?		
<b>Judgement</b> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<b>Desirable Effects</b> How substantial are the desirable anticipated effects?		
<b>Judgement</b> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<b>Research evidence</b> Ver tablas arriba	<b>Additional considerations</b> Los efectos de los esquemas cortos:
<b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?		
<b>Judgement</b> <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<b>Research evidence</b> Ver tablas arriba	<b>Additional considerations</b> Eventos adversos serios y poco serios  1 paciente de 407, fue resistente 9 meses después de discontinuado el tratamiento y tomó menos del 10% de las dosis
<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>● Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>● No important uncertainty or variability</li> </ul>	Los valores parecen ser a favor de tratamientos cortos	
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>Resources required</b> How large are the resource requirements (costs)?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<b>Precios (COP)- aproximados</b>  Isoniazida tabletas (6 meses): 838.080 Isoniazida tabletas (9 meses): 1.258.000  Rifampicina <b>jarabe</b> (4 meses): 1.360.000 Rifampicina tabletas (4 meses): 160.000 <b>8.5 veces más caro el jarabe</b>	Se requieren asignar más recursos económicos para poder crear programas o fortalecer los ya establecidos y así garantizar la búsqueda activa de contactos, el seguimientos de los pacientes y la monitorización de los eventos adversos (Kandula et al 2004). Sin estos recursos la meta de las Naciones Unidas (tratar a 30 millones de



	<p>Isoniazida/rifampicina jarabe (3 meses): 678.666</p> <p>Isoniazida/rifampicina tabletas (4 meses): 718.666</p> <p>Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (3 meses): 150.268</p> <p>Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (4 meses): 168.292</p>	<p>habitantes para el 2022) no se puede cumplir (Oxlade et al 2021).</p> <p>Se requiere priorizar recursos para crear dentro de los programas nuevas estrategias que garanticen la adherencia y seguimiento de los pacientes (Barss et al 2020).</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>● High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		

#### Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● No included studies</li> </ul>	<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 et al 2021).</p> <p>"Implementation of the three-phase intervention (LTBI programme evaluation, local decision making, and strengthening activities) vs (standard LTBI care) can provide a mechanism for scale-up of tuberculosis prevention, particularly in low-income and middle-income countries</p>	

	(Benin, Canada, Ghana, Indonesia, and Vietnam). The total cost for the intervention, plus LTBI clinical care per additional contact initiating treatment was estimated to be CAD (Dolares canadienses) \$1348 (range 724 to 9708)."	
<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>● Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Sujetos que no acepten la monitorización intensiva que requiere la terapia con rifampicina+pirazinamida por 2 meses están en riesgo de tener un evento adverso prevenible como la hepatotoxicidad (<b>Kandula et al 2004</b>).</p> <p>Crear programas de tuberculosis con estrategias diferenciales como acceso preferencial, apoyo de voluntarios y económico mejoraría los resultados globales en población vulnerable (<b>Cramm et al 2011</b>).</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 (<b>Spruijt et al 2019; Belgaumkar et al 2018</b>).</p> <p>Involucrar a los cuidadores en la toma de decisiones acerca de la terapia (<b>Hirsch-Moverman et al 2018</b>).</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 (<b>Robsky et al 2020</b>).</p> <p>Eliminar las barreras de acceso identificadas por los pacientes mejoraría la equidad (<b>Ouédraogo et al 2006; Barss et al 2020</b>).</p>	
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Los efectos adversos limitan el inicio del tratamiento u ocasionan su suspensión. <b>Benjumea 2018</b></p> <p>Las barreras culturales limitan la implementación y aceptación de un programa de seguimiento monitorización intensiva de la terapia antituberculosis (Kandula et al 2004), generan fallas en la terminación del tratamiento (Parsyan et al 2007).</p>	

	<p>Las ideas de estigmatización de la población en general independiente de su status de enfermos o de proveedores de servicios de salud contribuyen a crear barreras que limitan las intervenciones de los programas (Cramm et al 2011). Grupos de médicos no aceptaría el beneficio que trae la terapia antituberculosa y puede limitar el acceso (Spruijt et al 2019), o tiene desconocimiento del mismo (Belgaumkar et al 2018).</p> <p>El considerar la opinión o preferencias de los cuidadores de los niños enfermos facilita el inicio y adherencia a la terapia (Hirsch-Moverman et al 2018).</p> <p>Las muertes evitables de población dispersa pueden evitarse mejorando los programas de búsqueda y seguimiento (Robsky et al 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 et al 2006).</p> <p>Benoit 2022 en República Dominicana encuentra que: Incomplete data, lack of use of TST to rule out active TB, socioeconomic and cultural conditions, were barriers for IPT administration. Implementation of a person centred approach to care was found to be the main facilitator for IPT uptake. Administration of IPT depends predominantly on modifiable health system factors. This allows rapid identification of strategies to improve IPT administration.</p>	
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<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 et al 2004; Parsyan et al 2007).</p> <p>La estigmatización que generan las ideas de los individuos limitan la posibilidad de implementar estrategias diversas dentro de un programa de tuberculosis, como crear "filas de acceso" preferencial y apoyos económicos (Cramm et al 2011).</p> <p>La educación del personal de salud y de los enfermos garantizaría la implementación de programas de tratamiento oportuno (Spruijt et al 2019; Belgaumkar et al 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 et al 2021).</p> <p>Identificar las barreras percibidas por los pacientes facilitaría la implementación de las estrategias definidas por los programas (Ouédraogo et al 2006; Barss et al 2020).</p>	<p>Las preparaciones con multivitamínicos tienen muchas limitaciones farmacodinámicas</p> <p>Medicamentos dispersables?</p> <p>Debería contarse con tabletas dispersables y el Ministerio debería ser garante</p> <p>Hay medicamentos dispersables en Colombia</p> <p>Isoniazida/rifampicina: hay dispersable Rifampicina difícil consecución</p>

		<p>Isoniazida: hay dispersable Rifapentina: comprimido, no hay dispersable</p> <p>No hay rifapentina dispersable</p>
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Summary of judgements

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

### Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b> ●
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

DOCUMENTO EN EDICION

## Síntesis de evidencia Pregunta 4

### PICO pregunta 4

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Outcomes
¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento para tuberculosis latente en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH?	Niños y adolescentes menores de 18 años con diagnóstico de VIH	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		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 Pregunta 4

MEDLINE (Ovid)	Embase (Ovid)
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>4 and/1-3</p> <p>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.</p> <p>6 and/1-5</p> <p>7 limit 6 to humans</p>	<p>1. exp HIV Infections/</p> <p>2. exp HIV/</p> <p>3. exp Sexually Transmitted Diseases, Viral/</p> <p>4. (hiv\$ or human immun\$ virus\$ or (human immun\$ adj virus\$) or acquired immun\$ syndrome or (acquired immun\$ adj syndrome)).tw.</p> <p>5. 1 or 2 or 3 or 4</p> <p>6. exp Tuberculosis/</p> <p>7. tuberculos?s.tw.</p> <p>8. tb.tw.</p> <p>9. 6 or 7 or 8</p> <p>10. exp Chemoprevention/</p> <p>11. exp tuberculostatic agent/</p> <p>12. (chemoprevention or chemoprophylaxis or prophyla\$ or antitubercul\$ or tuberculostatic or preventive therapy).tw.</p> <p>13. 10 or 11 or 12</p> <p>14. random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.</p> <p>15. 5 and 9 and 13 and 14</p> <p>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 peadiatric\$.mp. or school.tw. or school\$.tw. or prematur\$.mp. or preterm\$.mp.</p> <p>17. 15 and 16</p>

## PRISMA pregunta 4

## Estudios incluidos pregunta 4

Autor , año	DOI	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
Gray, 2014  Incluido en RSL	10.5588/ijtld.13.0354	Double-blind, randomized placebo-controlled trial	167	Isoniazid, 10 mg/kg/dose with a variability of 8 mg/kg to 12 mg/kg, either three times weekly or daily for a median duration of 34 months.	Placebo, had an identical appearance to isoniazid tablet, received either three times weekly or daily for a median duration of 34 months.	All children were on ART and had adherence of at least 90% at baseline.  Eleven (6.6%) cases of TB occurred, 4 (5%) in the INH and 7 (9%) in the placebo group. Among the TB cases, 5 were culture confirmed-2 in the INH group and 3 in the placebo group, all susceptible to INH. Severe adverse events occurred rarely (n = 6; 2%). IPT is safe and well tolerated in HIV-infected children on concomitant ART. This study supports the need for a larger study to assess efficacy in HIV-infected children living in TB-endemic areas.
Madhi , 2011	10.1056/NEJMoa1011214	Multicentre, phase 2-3, randomized,	547	Isoniazid prophylaxis, daily, at a dose of 10 mg/kg to 20	Placebo, daily for 96 weeks	At baseline, 98.7% of the children were on ART. ART mainly included stavudine, lamivudine, and lopinavir-ritonavir or zidovudine, lamivudine, and lopinavir- ritonavir, following per country-specific guidelines.

Incluido en RSL		double-blind, placebo-controlled trial.		mg/kg of body weight for 96 weeks		<p>Among HIV-infected children, protocol-defined tuberculosis or death occurred in 52 children (19.0%) in the isoniazid group and 53 (19.3%) in the placebo group (P=0.93). Among HIV-uninfected children, there was no significant difference in the combined incidence of tuberculosis infection, tuberculosis disease, or death between the isoniazid group (39 children, 10%) and the placebo group (45 children, 11%; P=0.44). The rate of tuberculosis was 121 cases per 1000 child-years (95% confidence interval [CI], 95 to 153) among HIV-infected children as compared with 41 per 1000 child-years (95% CI, 31 to 52) among HIV-uninfected children. There were no significant differences in clinical or severe laboratory toxic effects between treatment groups.</p> <p>Primary isoniazid prophylaxis did not improve tuberculosis-disease-free survival among HIV-infected children or tuberculosis-infection-free survival among HIV-uninfected children immunized with BCG vaccine. Despite access to antiretroviral therapy, the burden of tuberculosis remained high among HIV-infected children.</p>
Zar, 2007  Incluido en RSL	10.1136/bmj.39000.48640.055	Double-blind, placebo-controlled trial.	277	Isoniazid: 10 mg/kg/dose with a variability of 8 mg/kg, either daily or three times a week on Monday, Wednesday, and Friday for a median duration of 5.7 months.	Placebo, identical in appearance to isoniazid tablets, either daily or three times a week on Monday, Wednesday, and Friday for a median duration of 5.7 months.	<p>ART was not widely available. Some children obtained treatment through participation in pharmaceutical trials or charitable donations. 23 of 263 (9%) were on ART at enrolment and 58 (22%) started treatment during the trial.</p> <p>Mortality was lower in the isoniazid group than in the placebo group (11 (8%) v 21 (16%), hazard ratio 0.46, 95% confidence interval 0.22 to 0.95, P=0.015) by intention to treat analysis. The benefit applied across Centers for Disease Control clinical categories and in all ages. The reduction in mortality was similar in children on three times a week or daily isoniazid. The incidence of tuberculosis was lower in the isoniazid group (5 cases, 3.8%) than in the placebo group (13 cases, 9.9%) (hazard ratio 0.28, 0.10 to 0.78, P=0.005). All cases of tuberculosis confirmed by culture were in children in the placebo group.</p> <p>Prophylaxis with isoniazid has an early survival benefit and reduces incidence of tuberculosis in children with HIV. Prophylaxis may offer an effective public health intervention to reduce mortality in such children in settings with a high prevalence of tuberculosis.</p>
Churchyard G, 2021  Incluido en la actualización de la RSL	10.7326/M20-7577	Parallel, 2-part, open-label, individually randomized trial comparing 3 tuberculosis preventive therapy regimens in persons with HIV infection receiving antiretroviral therapy	4027	Isoniazid was administered daily at a dose of 300 mg/day for children and adults >24 kg for 6 months. For individuals weighing ≤24 kg, isoniazid 10-15 mg/kg/day was given up to a maximum of 300 mg/day. Pyridoxine (25mg) was administered with each dose of isoniazid.	<p>Weekly rifapentine–isoniazid for 3 months, given either annually for 2 years or once. Persons weighing &gt;50.0 kg received rifapentine 900 mg once weekly. Persons weighing ≤50.0 kg received once weekly rifapentine according to the weight bands: 10.1-14.0 kg – 300 mg, 14.1-25.0 kg – 450 mg, 25.1-32.0 kg – 600 mg, 32.1-50.0 kg – 750 mg.</p> <p>Persons weighing &gt;40.0 kg received 900 mg once weekly. Persons weighing ≤40.0 kg</p>	<p>Treatment completion in the first year for the combined rifapentine–isoniazid groups (n= 3610) was 90.4% versus 50.5% for the isoniazid group (n= 404) (risk ratio, 1.78 [95% CI, 1.61 to 1.95]). Tuberculosis incidence among participants receiving the rifapentine–isoniazid regimen twice (n = 1808) or once (n = 1802) was similar (hazard ratio, 0.96 [CI, 0.61 to 1.50]). Only 19 children with HIV are included in the study. There are no data exclusively for children.</p> <p>Se le escribió a los autores y quedaron pendientes de enviar los datos de los 19 niños.</p>



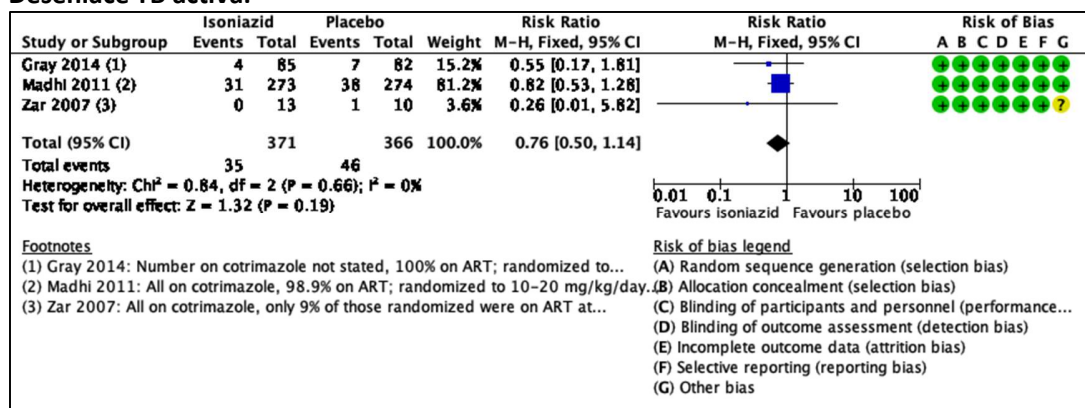
					received once weekly rifapentine according to the weight bands: 10.1-20.0 kg – 300 mg 20.1-40.0 kg – 600 mg	
--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

DOCUMENTO EN EDICION

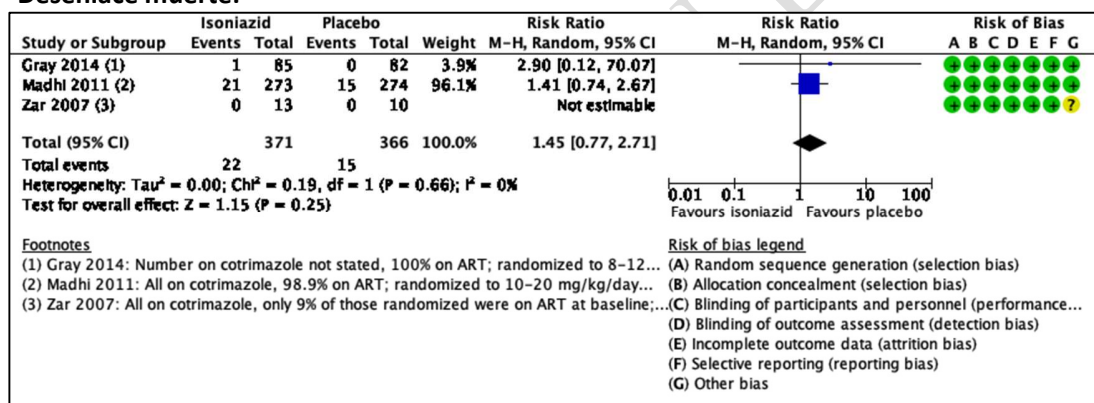
## Forest plots pregunta 4

### Metanálisis de profilaxis de isoniazida comparada con placebo para niños VIH positivo, en terapia antiretroviral

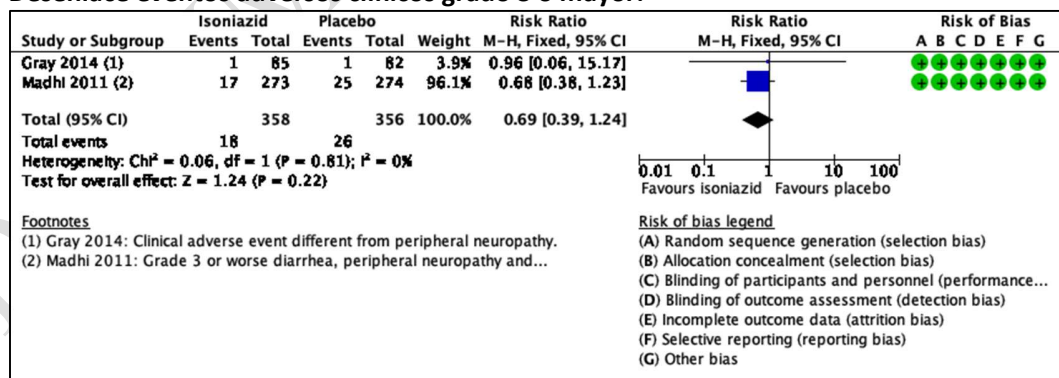
#### a. Desenlace TB activa:



#### b. Desenlace muerte:



#### c. Desenlace eventos adversos clínicos grado 3 o mayor:



## Tabla GRADEpregunta 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, 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;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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	very serious <sup>e</sup>	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 <sup>f</sup>	not serious <sup>g</sup>	serious <sup>h</sup>	very serious <sup>i</sup>	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 <sup>f</sup>	not serious <sup>g</sup>	serious <sup>h</sup>	very serious <sup>i</sup>	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 <sup>f</sup>	not serious <sup>g</sup>	serious <sup>h</sup>	very serious <sup>k</sup>	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 <sup>f</sup>	not serious <sup>g</sup>	serious <sup>h</sup>	very serious <sup>i</sup>	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

#### Explanations

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

## Explicaciones

- 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 different in population from our PICO, includes VIH positive children without TB contact. Few children were taking ART at randomization, reflecting the poor access (not widely available) and unaffordability of ART for most children in South Africa. Some children obtained ART through participation in pharmaceutical trials or charitable donations (standard guidelines for ART in children in Western Cape were developed during the study period).
- 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.
- f. No serious risk of bias: trials were at low risk of selection bias. Both studies adequately blinded study participants and personnel.
- g. No serious inconsistency: statistical heterogeneity was low.
- h. Downgraded by 1 for serious indirectness: all trials were conducted in South Africa. The 3 trials had important differences with our PICO. They included HIV positive children without TB contact.
- i. 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.
- j. Downgraded by 2 for serious imprecision: there were few events and the 95% CI includes both appreciable harm and no effect.
- k. 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.

**Tabla EtD pregunta 4**

<b>Problem</b> Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
<b>Desirable Effects</b> How substantial are the desirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Tabla arriba	Los efectos de los esquemas cortos:
<b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Tabla arriba	Eventos adversos serios y poco serios  1 paciente de 407, fue resistente 9 meses después de discontinuado el tratamiento y tomó menos del 10% de las dosis
<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies		
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>● No important uncertainty or variability</li> </ul>	Los valores parecen ser a favor de tratamientos cortos	
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>Resources required</b> How large are the resource requirements (costs)?"		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p><b>Precios (COP)- aproximados</b></p> <p>Isoniazida tabletas (6 meses): 838.080 Isoniazida tabletas (9 meses): 1.258.000</p> <p>Rifampicina <b>jarabe</b> (4 meses): 1.360.000 Rifampicina tabletas (4 meses): 160.000 <b>8.5 veces más caro el jarabe</b></p> <p>Isoniazida/rifampicina jarabe (3 meses): 678.666 Isoniazida/rifampicina tabletas (4 meses): 718.666</p> <p>Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (3 meses): 150.268</p> <p>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 et al 2004). Sin estos recursos la meta de las Naciones Unidas (tratar a 30 millones de habitantes para el 2022) no se puede cumplir (Oxlade et al 2021). Se requiere priorizar recursos para crear dentro de los programas nuevas estrategias que garanticen la adherencia y seguimiento de los pacientes (Barss et al 2020).</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>● High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		

#### Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
-----------	-------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● No included studies</li> </ul>	<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 et al 2021).</p> <p>"Implementation of the three-phase intervention (LTBI programme evaluation, local decision making, and strengthening activities) vs (standard LTBI care) can provide a mechanism for scale-up of tuberculosis prevention, particularly in low-income and middle-income countries (<b>Benin, Canada, Ghana, Indonesia, and Vietnam</b>). The total cost for the intervention, plus LTBI clinical care per additional contact initiating treatment was estimated to be CAD (Dolares canadienses) \$1348 (range 724 to 9708)."</p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

### Equity

What would be the impact on health equity?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>● Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Sujetos que no acepten la monitorización intensiva que requiere la terapia con rifampicina+pirazinamida por 2 meses están en riesgo de tener un evento adverso prevenible como la hepatotoxicidad (<b>Kandula et al 2004</b>). Crear programas de tuberculosis con estrategias diferenciales como acceso preferencial, apoyo de voluntarios y económico mejoraría los resultados globales en población vulnerable (<b>Cramm et al 2011</b>). 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 (<b>Spruijt et al 2019; Belgaumkar et al 2018</b>). Involucrar a los cuidadores en la toma de decisiones acerca de la terapia (<b>Hirsch-Moverman et al 2018</b>). 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 (<b>Robsky et al 2020</b>). Eliminar las barreras de acceso identificadas por los pacientes mejoraría la equidad (<b>Ouédraogo et al 2006; Barss et al 2020</b>).</p>	

### Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Los efectos adversos limitan el inicio del tratamiento u ocasionan su suspensión. <b>Benjumea 2018</b></p> <p>Las barreras culturales limitan la implementación y aceptación de un programa de seguimiento monitorización intensiva de la terapia antituberculosa (Kandula et al 2004), generan fallas en la terminación del tratamiento (Parsyan et al 2007).</p>	

	<p>Las ideas de estigmatización de la población en general independiente de su status de enfermos o de proveedores de servicios de salud contribuyen a crear barreras que limitan las intervenciones de los programas (Cramm et al 2011).</p> <p>Grupos de médicos no aceptarían el beneficio que trae la terapia antituberculosa y puede limitar el acceso (Spruijt et al 2019), o tiene desconocimiento del mismo (Belgaumkar et al 2018).</p> <p>El considerar la opinión o preferencias de los cuidadores de los niños enfermos facilita el inicio y adherencia a la terapia (Hirsch-Moverman et al 2018).</p> <p>Las muertes evitables de población dispersa pueden evitarse mejorando los programas de búsqueda y seguimiento (Robsky et al 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 et al 2006).</p> <p>Benoit 2022 en República Dominicana encuentra que: Incomplete data, lack of use of TST to rule out active TB, socioeconomic and cultural conditions, were barriers for IPT administration. Implementation of a person centred approach to care was found to be the main facilitator for IPT uptake. Administration of IPT depends predominantly on modifiable health system factors. This allows rapid identification of strategies to improve IPT administration.</p>	
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<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 et al 2004; Parsyan et al 2007).</p> <p>La estigmatización que generan las ideas de los individuos limitan la posibilidad de implementar estrategias diversas dentro de un programa de tuberculosis, como crear "filas de acceso" preferencial y apoyos económicos (Cramm et al 2011).</p> <p>La educación del personal de salud y de los enfermos garantizaría la implementación de programas de tratamiento oportuno (Spruijt et al 2019; Belgaumkar et al 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 et al 2021).</p> <p>Identificar las barreras percibidas por los pacientes facilitaría la implementación de las estrategias definidas por los programas (Ouédraogo et al 2006; Barss et al 2020).</p>	<p>Las preparaciones con multivitamínicos tienen muchas limitaciones farmacodinámicas</p> <p>Medicamentos dispersables?</p> <p>Debería contarse con tabletas dispersables y el Ministerio debería ser garante</p> <p>Hay medicamentos dispersables en Colombia</p> <p>Isoniazida/rifampicina: hay dispersable Rifampicina difícil consecución</p> <p>Isoniazida: hay dispersable Rifapentina: comprimido, no hay dispersable No hay rifapentina dispersable</p>



Judgement							
<b>Problem</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>Desirable Effects</b>	Trivial	Small	<b>Moderate</b>	Large		Varies	Don't know
<b>Undesirable Effects</b>	Trivial	<b>Small</b>	Moderate	Large		Varies	Don't know
<b>Certainty of evidence</b>	Very low	<b>Low</b>	Moderate	High			No included studies
<b>Values</b>	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	<b>No important uncertainty or variability</b>			
<b>Balance of effects</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
<b>Resources required</b>	Large costs	<b>Moderate costs</b>	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
<b>Certainty of evidence of required resources</b>	Very low	Low	Moderate	<b>High</b>			No included studies
<b>Cost effectiveness</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	<b>No included studies</b>
<b>Equity</b>	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	<b>Probably increased</b>	Increased	Varies	Don't know
<b>Acceptability</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>Feasibility</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

#### Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b> ●
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

## Síntesis de evidencia Pregunta 5

### PICO pregunta 5

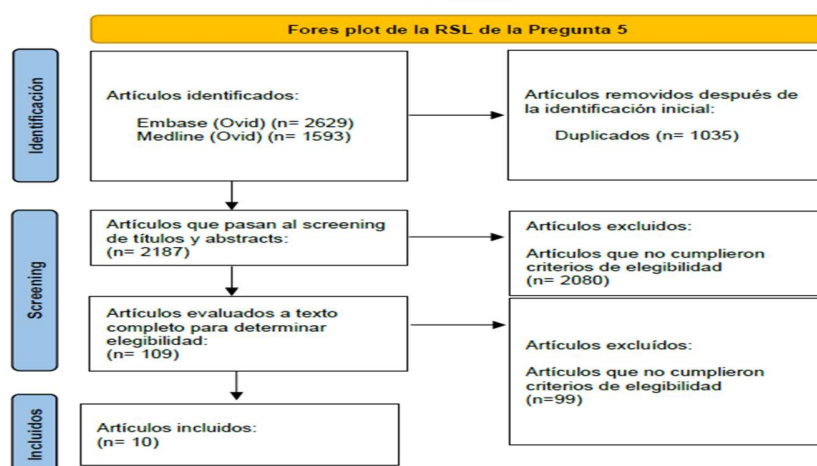
Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Outcomes
¿En niños y adolescentes menores de 18 años con alguna condición especial (inmunocompromiso - trasplante de órgano sólido, oncológico, IDP, desnutrición grave-, enfermedad hepática, enfermedad renal, diabetes) cuál es el esquema más efectivo y seguro para el tratamiento de la TB latente?	Niños y adolescentes menores de 18 años con condiciones especiales (inmunocompromiso -trasplante de órgano sólido, oncológico, IDP, desnutrición grave-, enfermedad hepática, enfermedad renal, diabetes) y diagnóstico de TB latente	1. RIF 3- 4 meses 2. INH + RIF 3- 4 meses 3. RPT + INH 3 meses (SEMANTAL) 4. INH 6 meses 5. INH 9 meses 6. Placebo		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 Pregunta 5

MEDLINE (Ovid)	EMBASE
<p>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 neonat* 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.</p> <p>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/</p>	<p>1. exp Latent Tuberculosis/ or (LTBI or latent tuberculosis).tw. or (contact\$ adj4 tuberculosis).tw.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

<p>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.</p> <p>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/</p> <p>4     and/1-3</p> <p>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.</p> <p>6     and/1-5</p> <p>7     limit 7 to humans</p>	<p>4.     1 and 2 and 3</p> <p>5.     limit 4 to humans</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------

## PRISMA pregunta 5



## Estudios incluidos 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 máximo de seguimiento (meses)	Desenlaces y medida de efecto: riesgo relativo (intervalo de confianza)		
										TB activa	Hepatotoxicidad	Culminación de tratamiento
Chen 2018	Cohorte	Taiwán	Terapia biológica por artritis reumatoide	61	IGRA	30	3HP/9H	-	34	No estimable	No estimable	1.16 (0.89-1.49)
Huang 2020	Cohorte	Taiwán	Diabetes mellitus mal controlada	63	IGRA	56	3HP/9H	-	34	No estimable	No estimable	1.06 (0.92-1.23)
Lin 2021	Cohorte	Taiwán	Enfermedad renal crónica en diálisis	57	IGRA	69	3HP/9H	-	66	No estimable	No estimable	1.34 (1.02-1.77)

## Tabla EtD pregunta 5

### Assessment

Problem																												
Is the problem a priority?																												
Judgement	Research evidence					Additional considerations																						
<div><div>○ No</div><div>○ Probably no</div><div>○ Probably yes</div><div>● Yes</div><div>○ Varies</div><div>○ Don't know</div></div>						<div>3 probablemente si (Dora, Dione, Andrés)</div> <div>17 si</div> <div>1 inactivo</div>																						
Desirable Effects																												
How substantial are the desirable anticipated effects?																												
Judgement	Research evidence					Additional considerations																						
<div><div>○ Trivial</div><div>○ Small</div><div>● Moderate</div><div>○ Large</div><div>○ Varies</div><div>○ Don't know</div></div>	<table><tr><th>Outcomes</th><th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th><th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th><th rowspan="2">№ of participants (studies)</th><th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th><th rowspan="2">Comments</th></tr><tr><th></th><th>Risk with H</th><th>Risk with HP</th></tr><tr><td rowspan="3">Adherencia al tratamiento (adultos tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal)</td><td colspan="2">Study population</td><td rowspan="3">RR 1.13 (1.00 to 1.28)</td><td rowspan="3">335 (3 non-randomised studies)</td><td rowspan="3">⊕○○○ Very low<sup>a,b</sup></td><td rowspan="3"></td></tr><tr><td>730 per 1,000</td><td>825 per 1,000 (730 to 935)</td></tr><tr><td colspan="2">Low Adherence</td></tr></table>					Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments		Risk with H	Risk with HP	Adherencia al tratamiento (adultos tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal)	Study population		RR 1.13 (1.00 to 1.28)	335 (3 non-randomised studies)	⊕○○○ Very low <sup>a,b</sup>		730 per 1,000	825 per 1,000 (730 to 935)	Low Adherence		<div>Votaciones</div> <div>1 pequeño</div> <div>19 moderado</div> <div>1 grande</div>	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																						
	Risk with H	Risk with HP																										
Adherencia al tratamiento (adultos tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal)	Study population		RR 1.13 (1.00 to 1.28)	335 (3 non-randomised studies)	⊕○○○ Very low <sup>a,b</sup>																							
	730 per 1,000	825 per 1,000 (730 to 935)																										
	Low Adherence																											

	<table><tr><td>500 per 1,000</td><td><b>565 per 1,000</b> (500 to 640)</td></tr><tr><td colspan="2">Moderate Adherence</td></tr><tr><td>700 per 1,000</td><td><b>791 per 1,000</b> (700 to 896)</td></tr></table>	500 per 1,000	<b>565 per 1,000</b> (500 to 640)	Moderate Adherence		700 per 1,000	<b>791 per 1,000</b> (700 to 896)					
500 per 1,000	<b>565 per 1,000</b> (500 to 640)											
Moderate Adherence												
700 per 1,000	<b>791 per 1,000</b> (700 to 896)											
Tuberculosis activa al año (Adultos tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal) - not reported	-	-	-	-	-							
Hepatotoxicidad (adultos tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal) - not reported	-	-	-	-	-							
a. Tres estudios con alto riesgo de sesgos según herramineta ROBINS-1, explicado por no control de sesgos relacionados con confusión b. Estudios en adultos												

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Trivial</li><li>○ Small</li><li>● Moderate</li><li>○ Large</li><li>○ Varies</li><li>○ Don't know</li></ul>	Considerar también este efecto en niños no inmunosuprimidos de pregunta 3. Considerar la clínica de aumento de hepatotoxicidad por polimedicación	10 pequeño 11 Moderado

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with H	Risk with HP				
Adherencia al tratamiento (adultos tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal)	Study population		RR 1.13 (1.00 to 1.28)	335 (3 non-randomised studies)	⊕○○○ Very low <sup>a,b</sup>	
	730 per 1,000	825 per 1,000 (730 to 935)				
	Low Adherence					
	500 per 1,000	565 per 1,000 (500 to 640)				
	Moderate Adherence					
	700 per 1,000	791 per 1,000 (700 to 896)				
Tuberculosis activa al año (Adultos tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal) - not reported	-	-	-	-	-	
Hepatotoxicidad (adultos tratamiento de AR, DM mal controlada e Insuficiencia renal) - not reported	-	-	-	-	-	
a. Tres estudios con alto riesgo de sesgos según herramineta ROBINS-1, explicado por no control de sesgos relacionados con confusión						
b. Estudios en adultos						

<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		20 muy baja 1 baja
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	Los valores parecen ser a favor de tratamientos cortos	18 Probably no important 4 No important
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	La intervención en HP; La comparación es ISONIAZIDA  <b>TAMBIÉN ESTÁ LA OPCIÓN DE NO SE SABE, PORQUE LA INFORMACIÓN ES INDIRECTA</b>	16 probablemente favorece la intervención 1 favorece la intervención 4 No se sabe
<b>Resources required</b> How large are the resource requirements (costs)?		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>● Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p><b>Precios (COP)- aproximados</b></p> <p>Isoniazida tabletas (6 meses): 838.080</p> <p>Isoniazida tabletas (9 meses): 1.258.000</p> <p><b>Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (3 meses): 150.268</b></p> <p><b>Rifapentina tableta/isoniazida tableta semanal (4 meses): 168.292</b></p>	
<b>Certainty of evidence of required resources</b> What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>● High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		
<b>Cost effectiveness</b> Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● No included studies</li> </ul>	<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 et al 2021).</p> <p>"Implementation of the three-phase intervention (LTBI programme evaluation, local decision making, and strengthening activities) vs (standard LTBI care) can provide a mechanism for scale-up of tuberculosis prevention, particularly in low-income and middle-income countries (<b>Benin, Canada, Ghana, Indonesia, and Vietnam</b>). The total cost for the intervention, plus LTBI clinical care per additional contact initiating treatment was estimated to be CAD (Dolares canadienses( \$1348 (range 724 to 9708))."</p>	
<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>● Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Sujetos que no acepten la monitorización intensiva que requiere la terapia con rifampicina+pirazinamida por 2 meses están en riesgo de tener un evento adverso prevenible como la hepatotoxicidad (<b>Kandula et al 2004</b>).</p> <p>Crear programas de tuberculosis con estrategias diferenciales como acceso preferencial, apoyo de voluntarios y económico mejoraría los resultados globales en población vulnerable (<b>Cramm et al 2011</b>).</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 (<b>Spruijt et al 2019; Belgaumkar et al 2018</b>).</p> <p>Involucrar a los cuidadores en la toma de decisiones acerca de la terapia (<b>Hirsch-Moverman et al 2018</b>).</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 (<b>Robsky et al 2020</b>).</p> <p>Eliminar las barreras de acceso identificadas por los pacientes mejoraría la equidad (<b>Ouédraogo et al 2006; Barss et al 2020</b>).</p>	<p>19 Probablemente incrementa la equidad</p> <p>2 Incrementa la equidad</p> <p>1 no votó</p>
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Los efectos adversos limitan el inicio del tratamiento u ocasionan su suspensión.</p> <p><b>Benjumea 2018</b></p> <p>Las barreras culturales limitan la implementación y aceptación de un programa de seguimiento monitorización intensiva de la terapia antituberculosis (Kandula et al 2004), generan fallas en la terminación del tratamiento (Parsyan et al 2007).</p> <p>Las ideas de estigmatización de la población en general independiente de su status de enfermos o de proveedores de servicios de salud contribuyen a crear barreras que limitan las intervenciones de los programas (<b>Cramm et al 2011</b>).</p> <p>Grupos de médicos no aceptaría el beneficio que trae la terapia antituberculosa y puede limitar el acceso (Spruijt et al 2019), o tiene desconocimiento del mismo (<b>Belgaumkar et al 2018</b>).</p> <p>El considerar la opinión o preferencias de los cuidadores de los niños enfermos facilita el inicio y adherencia a la terapia (Hirsch-Moverman et al 2018).</p> <p>Las muertes evitables de población dispersa pueden evitarse mejorando los programas de búsqueda y seguimiento (Robsky et al 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 et al 2006).</p> <p><b>Benoit 2022</b> en República Dominicana encuentra que: Incomplete data, lack of use of TST to rule out active TB, socioeconomic and cultural conditions, were barriers for IPT administration. Implementation of a person centred approach to care was found to be the main facilitator for IPT uptake. Administration of IPT depends predominantly on modifiable health system factors. This allows rapid identification of strategies to improve IPT administration.</p>	<p>19 Probablemente si</p> <p>1 si</p> <p>1 no votó</p>
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<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 et al 2004; Parsyan et al 2007).</p> <p>La estigmatización que generan las ideas de los individuos limitan la posibilidad de implementar estrategias diversas dentro de un programa de tuberculosis, como crear "filas de acceso" preferencial y apoyos económicos (Cramm et al 2011).</p> <p>La educación del personal de salud y de los enfermos garantizaría la implementación de programas de tratamiento oportuno (Spruijt et al 2019; Belgaumkar et al 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</p>	<p>Rifapentina: Autorización en mayores de 2 años. INVIMA y GPC 2020 rifapentina a partir de 10Kg (1 año). Rifapentina disponible para adultos, hay un desabastecimiento temporal de tipo administrativo</p>

	<p>cumplir la meta propuesta por Naciones Unidas de ofrecer terapia a al menos 30 millones de habitantes (Oxlade et al 2021).</p> <p>Identificar las barreras percibidas por los pacientes facilitaría la implementación de las estrategias definidas por los programas (Ouédraogo et al 2006; Barss et al 2020).</p>	<p>21 Probablemente si 1 si</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------

## Summary of judgements

Judgement							
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	<b>Moderate</b>	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Trivial	Small	<b>Moderate</b>	Large		Varies	Don't know
Certainty of evidence	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	<b>Moderate savings</b>	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	<b>High</b>			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	<b>No included studies</b>

	Judgement						
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	<b>Probably increased</b>	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

#### Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	<b>Conditional recommendation for the intervention</b> ●	Strong recommendation for the intervention ○
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

## Síntesis de evidencia Pregunta 6

### PICO pregunta 6

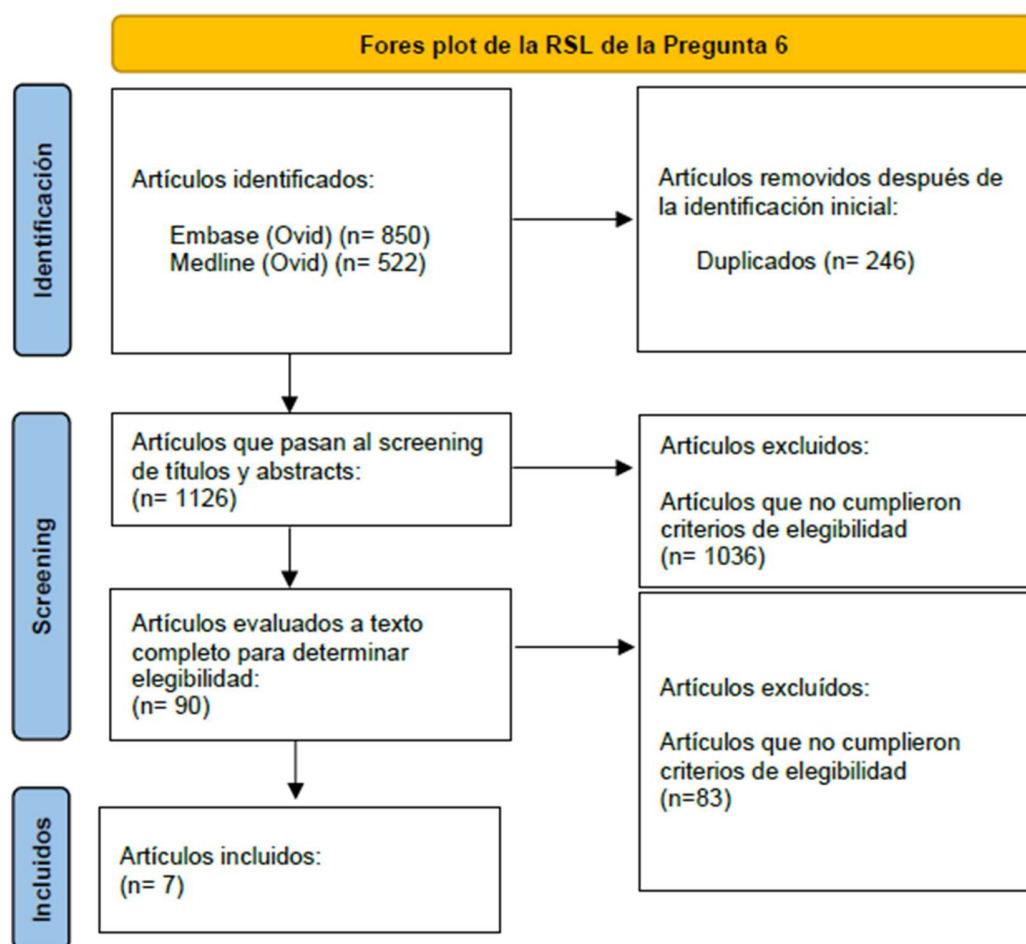
Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Outcomes
¿En niños y adolescentes menores de 18 años con diagnóstico de TB latente contacto de TB resistente (monoresistencia, MDR, XDR) cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento preventivo?	Niños y adolescentes menores de 18 años con diagnóstico de TB latente contacto de TB resistente (monoresistencia, MDR, XDR)	El tratamiento preventivo con: 1. Fluoroquinolona sola o combinada con otros medicamentos (etambutol, etionamida) 2. Terapia guiada según perfil de sensibilidad del caso fuente	Sin tratamiento preventivo	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 Pregunta 6

MEDLINE (Ovid)	EMBASE (Ovid)
<p>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.</p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

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	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 pregunta 6



## Estudios incluidos pregunta 6

Nota\_ se describen los 7 estudios, pero ninguno se utilizó como insumo para la certeza en la evidencia

Autor, año	DOI	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Hallazgos relacionados a la pregunta
Malik, Aryn A, 2020	<a href="https://doi.org/10.1093/cid/ciz502">https://doi.org/10.1093/cid/ciz502</a>	Cohorte retrospectiva	352 (94<5 años y 258 5-17 años)	1. Levofloxacin (15–20 mg/kg for children 5 years and younger; 7.5–10 mg/kg for individuals older than 5 years; max dose: 1000 mg/day) and ethambutol (15-25mg/kg; max dose: 2000 mg/day) 2. Levofloxacin (15–20 mg/kg for children 5 years and younger; 7.5–10 mg/kg for individuals older than 5 years; max dose: 1000 mg/day) and ethionamide (15-20 mg/kg; max dose: 750 mg/day) 3. Moxifloxacin (7.5-10 mg/kg; max dose: 400 mg/day) and ethambutol (15-25mg/kg; max dose: 2000 mg/day) 4. Moxifloxacin (7.5-10 mg/kg; max dose: 400 mg/day) and ethionamide (15-20 mg/kg; max dose: 750 mg/day)	<b>Enfermaron: 0.</b> <b>Reacciones adversas:</b> incluye adultos: Régimen Included Ethambutol, n (%) (n = 113) Gastrointestinal 5 (4.4), Jaundice 1 (0.9), Generalized 9 (8.0), Rheumatic 3 (2.7), Disturbance in menstrual Cycle 0 (0), Renal 1 (0.9). Regimen Included Ethionamide, n (%) (n = 59) Gastrointestinal 14 (23.7), Jaundice 0 (0), Generalized 15 (25.4), Rheumatic 3 (2.7) 1 (1.7), Disturbance in menstrual cycle 1 (1.7), Renal 0 (0). <b>Cumplimiento:</b> 56.3%, Eleven (30.6%) of the 36 contacts who experienced AEs discontinued treatment.
Felice C. Adler-Shohet y otros, 2014	DOI: 10.1097/INF.0000000000000260	Cohorte retrospectiva	118 niños	1. Levoflacin/pirazinamida 2. Levoflacin 3. Pirazinamida/ etambutol	<b>Enfermaron: 0</b> <b>Reacciones adversas:</b> Todos los que tomaron fármacos reportaron por lo menos un efecto adverso. Los síntomas más comunes incluyeron artralgias y mialgias (8), dolor abdominal (8) y enzimas hepáticas elevadas (8). Siete niños tenían fotosensibilidad y 6 cada uno tenía dolor de tobillo/aquiles, sarpullido, vómitos y/o ojos rojos.
Feja K. and McNelley E. and Tran C.S. and Burzynski J. and Saiman L, 2008	<a href="https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181783aca">https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181783aca</a>	Cohorte prospectiva	51	At least 1 month of therapy with one or more second-line TB drugs for MDR-TB or MDR-LTBI, or were treated with pyrazinamide and ethambutol for MDR-LTBI. Second-line TB drugs included quinolone agents (ciprofloxacin, levofloxacin, or ofloxacin), cycloserine, ethionamide, streptomycin, para-aminosalicylic acid, capreomycin, and/or amikacin.	<b>Enfermaron: 0</b> <b>Reacciones adversas:</b> Among those with MDR-LTBI and available clinic charts, 8 (24%) of 22 experienced adverse effects attributed to drug therapy. Gastrointestinal toxicity was most common and included nausea/vomiting in 5 subjects, accompanied by abdominal pain in 3 subjects, and elevated liver function tests in 2. Two subjects experienced behavioral changes described as “depression and nervousness.” One subject developed a rash described as “itchy hives on the trunk and legs” and 1 subject experienced joint pain. Only those with elevated liver function tests discontinued treatment. Three additional subjects were reported in the TB registry as having discontinued treatment secondary to an adverse reaction, but these charts were unavailable for review. <b>Cumplimiento:</b> 38 de 51 tuvieron documentación de la terminación del tratamiento. A significantly greater proportion of subjects with MDR-LTBI who received care at a NYC DOHMH chest clinic completed treatment (88%, 36/41 subjects) compared with those who received care at a non-DOH site (22%, 2/9 subjects) P 0.001, Fisher exact test
Malik, Aryn A, Gandhi, et al 2021	<a href="https://doi.org/10.3201/eid2703.203916">https://doi.org/10.3201/eid2703.203916</a>	Cohorte prospectiva	800 (283<15 años)	6 months 2 drugs regimen: Levofloxacin/ethambutol o Levofloxacin/ethionamide o Moxifloxacin/etambutol o Moxifloxacin/ethionamide  Levofloxacin/ethambutol Levofloxacin, <5 y: 15–20 mg/kg, >5 y: 7.5–10 mg/kg; max. dose 1,000 mg/d Ethambutol, 15–25 mg/kg; max. dose 2,000 mg/kg Levofloxacin/ethionamide Levofloxacin, <5 y: 15–20 mg/kg, >5 y: 7.5–10 mg/kg; max. dose 1,000 mg/d Ethionamide, 15–20 mg/kg; max. dose 750 mg/kg Moxifloxacin/ethambutol Moxifloxacin,	<b>Enfermaron: 2</b> <b>Reacciones adversas;</b> no reportadas <b>Cumplimiento:</b> 70% (121)

				<p>7.5–10 mg/kg; max. dose 400 mg/d Ethambutol, 15–25 mg/kg; max. dose 2,000 mg/kg</p> <p>Moxifloxacin/ethionamide Moxifloxacin, 7.5–10 mg/kg; max. dose 400 mg/d Ethionamide, 15–20 mg/kg; max. dose 750 mg/kg</p> <p>Moxifloxacin-based regimens were given to household contacts of index patients with a levofloxacin-resistant TB strain. Ethambutol was the companion drug of choice unless it was not available in the correct dosing form; in that case, ethionamide was used.</p>	
S Bamrah , R Brostrom, 2016	DOI: 10.5588 /ijtld.13 .0028	Cohorte prospectiva	119: 43 tenía 17 años o menos	<p>tuberculosis resistente a INH, RMP y ETH:</p> <p>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><b>Enfermaron: 0</b></p> <p><b>Reaccione adversas:</b> 33 % Nauseas, 26% mareos/dolor de cabeza, 15% fatiga, 9% mialgias, 8% dolor en abdomen, 1% ictericia. Los porcentajes están expresados para los 104 que iniciaron tratamiento.</p> <p><b>Cumplimiento:</b> 97.67% de los de 17 años o menos</p>
A. J. Garcia-Prats, K. Zimri, 2014	DOI: 10.5588 /ijtld.13 .0872	Cohorte retrospectiva	38	<p>Terapia preventiva que comprende ofloxacina, etambutol y dosis altas de INH</p>	<p><b>Enfermaron: 0</b></p> <p><b>Reaccione adversas:</b> 1 niño hemoptisis, y 1 con trastornos del sueño</p> <p><b>Cumplimiento:</b> 87.50% de los 24 que iniciaron</p>
Simon Schaaf H. and Gie R.P. and Kennedy M. and Beyers N. and Hesselning P.B. and Donald P.R., 2002	DOI: 10.1542 /peds.109.5.765	Cohorte retrospectiva	125	<p>All infected children and all children &lt; 2 years of age who had received no previous treatment or chemoprophylaxis of any kind for TB were offered chemoprophylaxis with high-dose isoniazid 15 to 20 mg/kg/d, pyrazinamide 25 to 35 mg/kg/d, ethionamide 10 to 15 mg/kg/d and/or ethambutol 15 to 20 mg/kg/d and/or ofloxacin 15 mg/kg/d for 6 months, the latter 2 drugs being included depending on the susceptibility of the MDR M tuberculosis strain of the adult index case. Children who had received previous TB treatment or chemoprophylaxis with isoniazid with or without rifampin/pyrazinamide were not routinely prescribed another course of chemoprophylaxis except when it was preferred by the parent rather than follow-up only.</p> <p><b>Grupo de comparación:</b> who received appropriate chemoprophylaxis and who did not</p>	<p><b>Enfermaron:</b> intervención, 6 no tratamiento</p> <p>Two (5%) of 41 children who received appropriate chemoprophylaxis and 13 (20%) of 64 who did not, developed TB during follow-up (odds ratio: 4.97)</p> <p><b>Reaccione adversas:</b></p> <p>Ethionamide was used in the treatment or prophylaxis of 61 (51%) children. Thirty (49%) children experienced gastrointestinal side effects, and the drug had to be stopped in 4 cases. There was no difference in the occurrence of side effects attributable to ethionamide in children less or more than 2 years of age. Ofloxacin, used mainly for treatment, was administered in 15 children for durations of 6 to 12 months. Median age of onset of treatment with ofloxacin was 37 months with a range of 7 to 63 months. In combination with ethionamide, it was not possible to establish whether it caused gastrointestinal side effects. Only 1 child, a girl in whom treatment was started at 19 months old, complained of pain in the knees after 6 months, and ofloxacin was immediately stopped. The arthralgia cleared, but it could not be determined whether ofloxacin was the actual cause. No radiologic studies were done to evaluate potential toxicity in any of these children.</p> <p><b>Cumplimiento: 29</b></p>

Tabla EtD pregunta 6

Problem		
Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	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	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>No tenemos suficiente evidencia en MDR.</p> <p>Aunque se cree que podría <b>cortar la cadena de transmisión</b> de la TB MDR y disminuir la morbilidad, complicaciones, secuelas y mortalidad entre niños contacto de TB MDR</p>	
Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	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.	trivial: 0 bajo: 12 moderado: 7 grande: 0 variará: 1 no se sabe:
Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations



<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Baja	Existen ECAS en curso que podrán dar mejor evidencia para tomar esta decisión
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>No tenemos 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</p>	<p>1. Importante variabilidad: 0</p> <p>2. Posiblemente variabilidad: 6</p> <p>3. Probablemente variabilidad: 9</p> <p>4. No importante: 5</p>
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>En base a 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>	<p>1. A favor de no dar tratamiento:</p> <p>2. Probablemente favorece no dar tratamiento:</p> <p>3. No hay diferencias:</p> <p>4. Probablemente favorece el tratamiento: 17</p> <p>5. Favorece el tratamiento: 1</p> <p>6. Varía:</p> <p>7. No se sabe:</p>
<b>Resources required</b> How large are the resource requirements (costs)?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Los costos de los medicamentos no son muy altos para el sistema de salud colombiano.</p> <p><b>Precios (COP)-aproximados</b>  Isoniazida tabletas (6 meses): 838.080  Isoniazida tabletas (9 meses): 1.258.000  Rifampicina <b>jarabe</b> (4 meses): 1.360.000  Rifampicina tabletas (4 meses): 160.000  <b>8.5 veces más caro el jarabe</b>  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>El costo de la LEVOFLOXACINO X 250 MG Caja (Blister 10X10 Tablet) Valor Unitario por tabletas: <b>119,6</b></p>	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

#### Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>● High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>Fuente confiable para los costos del tratamiento</p>	

#### Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
-----------	-------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● No included studies</li> </ul>	No hay estudios de efectividad realmente (no tienen grupos de comparación), y menos de costo efectividad	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

### Equity

What would be the impact on health equity?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>● Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>El impacto en la equidad sería alto si se da tratamiento pues se permitiría que todos los pacientes contacto de TB puedan acceder a una medida preventiva</p> <p>El acceso a la levofloxacin y otras</p>	

### Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Los efectos adversos limitan el inicio del tratamiento u ocasionan su suspensión. Benjumea 2018</p> <p>¿Probablemente si aceptarían el tratamiento?</p>	

### Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	El medicamento está disponible, tiene un costo razonable, se requerirían recomendaciones en favor de la intervención.	

## Summary of judgements

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know

Judgement							
<b>Undesirable Effects</b>	Trivial	<b>Small</b>	Moderate	Large		Varies	Don't know
<b>Certainty of evidence</b>	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
<b>Values</b>	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
<b>Balance of effects</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
<b>Resources required</b>	Large costs	<b>Moderate costs</b>	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
<b>Certainty of evidence of required resources</b>	Very low	Low	Moderate	<b>High</b>			No included studies
<b>Cost effectiveness</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	<b>No included studies</b>
<b>Equity</b>	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	<b>Probably increased</b>	Increased	Varies	Don't know
<b>Acceptability</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
<b>Feasibility</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

#### Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	<b>Conditional recommendation for the intervention</b> ●	Strong recommendation for the intervention ○
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

## Síntesis de evidencia Pregunta 7

### PICO pregunta 7

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Outcomes
¿Cuál es la utilidad de la observación clínica estrecha sin tratamiento farmacológico a los contactos de TB cuando el periodo de infección es superior a un año de acuerdo con la edad?	Niños y adolescentes menores de 18 años inmunocompetentes contacto de casos de TB pulmonar, no infectados por el VIH, con periodo de infección superior a un año	La observación clínica estrecha sin tratamiento farmacológico	La observación clínica estrecha con tratamiento farmacológico	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 Pregunta 7

MEDLINE (Ovid)	EMBASE
<p>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 neonat* 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.</p> <p>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/</p>	<p>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.</p> <p>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,</p>

<p>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.</p> <p>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.</p> <p>4 and/1-3</p> <p>5 Animals/ not humans/</p> <p>6 4 not 5</p> <p>7 limit 6 to humans</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>4 and/1-3</p> <p>5 Animals/ not humans/</p> <p>6 4 not 5</p> <p>7 limit 6 to humans</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## PRISMA pregunta 7

## Estudios incluidos 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. Lancet. 2020 Mar 21;395(10228):973-984. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30166-5. PMID: 32199484; PMCID: PMC7289654.</p> <p><b>RSL</b></p>	<p>In this systematic review and meta-analysis, we investigated the development of tuberculosis in children closely exposed to a tuberculosis case and followed for incident disease. We restricted our search to cohort studies published between Jan 1, 1998, and April 6, 2018, in MEDLINE, Web of Science, BIOSIS, and Embase electronic databases. Individual-participant data and a pre-specified list of variables were requested from authors of all eligible studies. These included characteristics of the exposed child, the index case, and environmental characteristics. To be eligible for inclusion in the final analysis, a dataset needed to include: (1) individuals below 19 years of age; (2) followup for tuberculosis for a minimum of 6 months; (3) individuals with household or close exposure to an individual with tuberculosis; (4) information on the age and sex of the child; and (5) start and end follow-up dates. Studies assessing incident tuberculosis but without dates or time of follow-up were excluded. Our analysis had two primary aims: (1) estimating the risk of developing tuberculosis by time-period of follow-up, demographics (age, region), and clinical attributes (HIV, tuberculosis infection status, previous tuberculosis); and (2) estimating the effectiveness of preventive therapy and BCG vaccination on the risk of developing tuberculosis. We estimated the odds of prevalent tuberculosis with mixed-effects logistic models and estimated adjusted hazard ratios (HRs) for incident tuberculosis with mixed-effects Poisson regression models. The effectiveness of preventive therapy against incident tuberculosis was estimated through propensity score matching. The study protocol is registered with PROSPERO (CRD42018087022).</p>	<p>In total, study groups from 46 cohort studies in 34 countries—29 (63%) prospective studies and 17 (37%) retrospective—agreed to share their data and were included in the final analysis. 137 647 tuberculosis-exposed children were evaluated at baseline and 130 512 children were followed for 429 538 person-years, during which 1299 prevalent and 999 incident tuberculosis cases were diagnosed. Children not receiving preventive therapy with a positive result for tuberculosis infection had significantly higher 2-year cumulative tuberculosis incidence than children with a negative result for tuberculosis infection, and this incidence was greatest among children below 5 years of age (19·0% [95% CI 8·4–37·4]). The effectiveness of preventive therapy was 63% (adjusted HR 0·37 [95% CI 0·30–0·47]) among all exposed children, and 91% (adjusted HR 0·09 [0·05–0·15]) among those with a positive result for tuberculosis infection. Among all children &lt;5 years of age who developed tuberculosis, 83% were diagnosed within 90 days of the baseline visit.</p>	<p>The risk of developing tuberculosis among exposed infants and young children is very high. Most cases occurred within weeks of contact investigation initiation and might not be preventable through prophylaxis. This suggests that alternative strategies for prevention are needed, such as earlier initiation of preventive therapy through rapid diagnosis of adult cases or community-wide screening approaches.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tabla EtD pregunta 7**

<b>Problem</b> Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>No se sabe a ciencia cierta qué tan frecuente 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><b>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 debemos tratar de evitar cualquier caso de tuberculosis en el futuro como estrategia de salud pública</b></p> <p>Considerar que un paciente no tratado siempre tendrá la probabilidad de desarrollar tuberculosis activa</p>	

<b>Desirable Effects</b> How substantial are the desirable anticipated effects?						
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>				
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Trivial</li><li>○ Small</li><li>○ Moderate</li><li>● Large</li><li>○ Varies</li><li>○ Don't know</li></ul>	<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. 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><tr><th>Outcomes</th><th>Impact</th></tr><tr><td>Tuberculosis activa</td><td>La RSL de Martinez 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 &gt;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 &lt;5 años, 5.2% 5-9 años (p=0.0027 comparados con &lt;5 años) y 5.6% de 10-14 años (p=0.0145 comparado con &lt;5 años), seguido de un aumento posterior en riesgo de 6.7% entre mayores de 15 años (p=0.3491 comparado con &lt;5 años).</td></tr></table>	Outcomes	Impact	Tuberculosis activa	La RSL de Martinez 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).	4 moderado 13 grande
Outcomes	Impact					
Tuberculosis activa	La RSL de Martinez 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).					
<b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?						
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>				



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>● Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Menos eventos adversos en <b>4R vs 9H</b>	18 pequeño
<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>● Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	RSL de alta calidad con datos de pacientes individuales en múltiples contextos El estudio ideal no existe	18 moderada
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>● No important uncertainty or variability</li> </ul>	<b>Los valores parecen ser a favor de tratamientos cortos</b>	
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	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 poco serios)	Probablemente: 12 Favorece la intervención: 6
<b>Resources required</b> How large are the resource requirements (costs)?		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<b>Precios (COP)- aproximados</b> Isoniazida tabletas (6 meses): 838.080 Isoniazida tabletas (9 meses): 1.258.000 Rifampicina <b>jarabe</b> (4 meses): 1.360.000 Rifampicina tabletas (4 meses): 160.000 <b>8.5 veces más caro el jarabe</b> 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	
<b>Certainty of evidence of required resources</b> What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>● High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Buena	
<b>Cost effectiveness</b> Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● No included studies</li> </ul>	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 et al 2021). "Implementation of the three-phase intervention (LTBI programme evaluation, local decision making, and strengthening activities) vs (standard LTBI care) can provide a mechanism for scale-up of tuberculosis prevention, particularly in low-income and middle-income countries ( <b>Benin, Canada, Ghana, Indonesia, and Vietnam</b> ). The total cost for the intervention, plus LTBI clinical care per additional contact initiating treatment was estimated to be CAD (Dolares canadienses( \$1348 (range 724 to 9708))."	
<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>● Increased</li> </ul>	Crear programas de tuberculosis con estrategias diferenciales como acceso preferencial, apoyo de voluntarios y económico mejoraría los resultados globales en población vulnerable ( <b>Cramm et al 2011</b> ).	7 probablemente aumenta equidad 12 incrementa la equidad

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<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 (<b>Spruijt et al 2019; Belgaumkar et al 2018</b>).</p> <p>Involucrar a los cuidadores en la toma de decisiones acerca de la terapia (<b>Hirsch-Moverman et al 2018</b>).</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 (<b>Robsky et al 2020</b>).</p> <p>Eliminar las barreras de acceso identificadas por los pacientes mejoraría la equidad (<b>Ouédraogo et al 2006; Barss et al 2020</b>).</p>	
----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

#### Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Limitaciones en los eventos adversos	18 probablemente si

#### Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Sin impedimentos grandes	19 si

### Summary of judgements

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

Judgement							
			the comparison				
<b>Resources required</b>	Large costs	<b>Moderate costs</b>	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
<b>Certainty of evidence of required resources</b>	Very low	Low	Moderate	<b>High</b>			No included studies
<b>Cost effectiveness</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	<b>No included studies</b>
<b>Equity</b>	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	<b>Increased</b>	Varies	Don't know
<b>Acceptability</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
<b>Feasibility</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

#### Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b> ●
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

## Síntesis de evidencia Pregunta 8

### PICO pregunta 8

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

### Búsqueda Pregunta 8

MEDLINE (Ovid)	EMBASE (Ovid)
<p>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.</p> <p>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/</p>	<p>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.</p> <p>2. ((primary or prevent* or prophy*) adj4 treatment adj4 (tuberculosis or TB-exposed)).mp.</p> <p>3. ((window or exposed or contact) adj4 (tuberculosis or TB-exposed)).mp.</p> <p>4. 1 and (2 or 3)</p> <p>5. Case-Control Studies/ or Control Groups/ or</p>

<p>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.</p> <p>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.</p> <p>4 and/1-3</p> <p>5 Animals/ not humans/</p> <p>6 4 not 5</p> <p>7 limit 6 to humans</p>	<p>Matched-Pair Analysis/ or ((case\$ adj5 control\$) or (case adj3 comparison\$) or control group\$).ti,ab.</p> <p>6. cohort studies/ or longitudinal studies/ or follow-up studies/ or prospective studies/ or retrospective studies/</p> <p>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.</p> <p>8. 5 or 6 or 7</p> <p>9. 4 and 8</p> <p>10. limit 9 to humans</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## PRISMA pregunta 8

### Estudios incluidos pregunta 8

Autor, año	DOI	Título	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Hallazgo relacionado a la pregunta
Cruz, 2019	<a href="https://doi.org/10.3201/eid2503.181596">https://doi.org/10.3201/eid2503.181596</a>	Window Period Prophylaxis for Children Exposed to Tuberculosis, Houston, Texas, USA, 2007–2017	retrospective cohort study of children <5 years of age referred to pediatric TB clinics in Houston, Texas, USA, during 2007–2017.	841 children from 12 health departments in the greater Houston area were seen for TB exposure.  The remaining 752 (89.4%) children initiated window prophylaxis	In the interim, isoniazid window prophylaxis was offered to exposed children twice weekly (20–30 mg/kg/dose, maximum 900 mg/d) under directly observed preventive therapy (DOPT) in the child's home by health department workers	In this retrospective study, we assessed the safety of window period prophylaxis and proportion of tuberculin skin test (TST) conversions in children <5 years of age who were exposed to an adult with tuberculosis disease during 2007–2017. Children included in this study had unremarkable examination and chest radiograph findings and negative test results for TB infection. In total, 752 children (41% cohabitating with the index patient) received prophylaxis during the window period, usually directly observed therapy with isoniazid. Hepatotoxicity and tuberculosis disease did not develop in any child. TST conversion occurred in 37 (4.9%) children and was associated with the index patient being the child's parent (odds ratio 3.2, 95% CI 1.2–8.2). TST conversion was not associated with sputum smear results, culture positivity, or cohabitation. Thresholds for initiation of window prophylaxis in exposed young children should be low given the safety of medication and difficulties with risk stratification.

## EtD pregunta 8

Problem						
Is the problem a priority?						
Judgement	Research evidence	Additional considerations				
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know						
Desirable Effects						
How substantial are the desirable anticipated effects?						
Judgement	Research evidence	Additional considerations				
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Impact</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tuberculosis activa y eventos adversos</td> <td>El estudio mas 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) [82]. El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en periodo 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>	Outcomes	Impact	Tuberculosis activa y eventos adversos	El estudio mas 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) [82]. El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en periodo 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.	2 Moderado 1 Grande Varía 13 No se sabe  3 no votan
Outcomes	Impact					
Tuberculosis activa y eventos adversos	El estudio mas 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) [82]. El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en periodo 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.					
Undesirable Effects						
How substantial are the undesirable anticipated effects?						
Judgement	Research evidence	Additional considerations				
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Impact</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tuberculosis activa y eventos adversos</td> <td>El estudio mas 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</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Impact	Tuberculosis activa y eventos adversos	El estudio mas 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	17 Pequeños 1 Moderados 2 no votan
Outcomes	Impact					
Tuberculosis activa y eventos adversos	El estudio mas 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					

	<p>iniciales de IGRA o TST, que comenzaron profilaxis en ventana (8-12 semanas después del contacto) (total 752 niños) [82]. El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en periodo 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.</p>	
<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		17 Muy baja
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>		19 probablemente no importante
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	La comparación: No dar tratamiento La intervención: Dar tratamiento	18 Probablemente favorece dar tto  1 Favorece la intervención



Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?"		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		17 Moderados costos Ni costos ni ahorros Ahorros moderados Grandes ahorros
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>● High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● No included studies</li> </ul>		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> </ul>		17 Probablemente aumenta la equidad

<input type="radio"/> Probably no impact <input checked="" type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		1 Incrementa la equidad (+1 Andrés)
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------

### Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		17 Probablemente si 1 Si

### Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		16 Probablemente yes 2 Yes

### Summary of judgements

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

Judgement							
<b>Resources required</b>	Large costs	<b>Moderate costs</b>	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
<b>Certainty of evidence of required resources</b>	Very low	Low	Moderate	<b>High</b>			No included studies
<b>Cost effectiveness</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	<b>No included studies</b>
<b>Equity</b>	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	<b>Probably increased</b>	Increased	Varies	Don't know
<b>Acceptability</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
<b>Feasibility</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

#### Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b> ●
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

## Síntesis de evidencia Pregunta 9

### PICO pregunta 9

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Outcomes
¿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 esquema de tratamiento	Cuidado estándar  Manejo regular	1. Frecuencia de eventos adversos en el seguimiento durante el tratamiento.  2. Frecuencia de eventos adversos graves en el seguimiento durante el tratamiento.

### Búsqueda Pregunta 9

MEDLINE (Ovid)	EMBASE (Ovid)
<p>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 neonat* 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.</p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p>2. ((primary or prevent* or prophyl*) adj4 treatment adj4 (tuberculosis or TB-exposed)).mp.</p> <p>3. ((window or exposed or contact) adj4 (tuberculosis or TB-exposed)).mp.</p> <p>4. 1 and (2 or 3)</p> <p>5. Case-Control Studies/ or Control Groups/ or Matched-Pair Analysis/ or ((case\$ adj5 control\$) or (case adj3 comparison\$) or control group\$).ti,ab.</p>

<p>scrofuloderma).ti,ab.</p> <p>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/</p> <p>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.</p> <p>5 and/1-4</p> <p>6 Animals/ not humans/</p> <p>7 5 not 6</p> <p>8 limit 7 to humans</p>	<p>6. cohort studies/ or longitudinal studies/ or follow-up studies/ or prospective studies/ or retrospective studies/</p> <p>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.</p> <p>8. 5 or 6 or 7</p> <p>9. 4 and 8</p> <p>10. limit 9 to humans</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## PRISMA pregunta 9

### Estudios incluidos pregunta 9

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

**Tabla EtD pregunta 9**

<b>Problem</b> Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
<b>Desirable Effects</b> How substantial are the desirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
<b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● No included studies</li> </ul>		
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>● No important uncertainty or variability</li> </ul>		
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>● Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>Resources required</b> How large are the resource requirements (costs)?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>● Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		

<b>Certainty of evidence of required resources</b> What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies		

<b>Cost effectiveness</b> Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> No included studies		

<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes		



<input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>Additional considerations</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

### Summary of judgements

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

### Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

DOCUMENTO EN EDICION

## Síntesis de evidencia Pregunta 10

### PICO pregunta 10

Pregunta genérica	Población	Intervención	Comparación	Outcomes
¿Qué intervenciones se pueden implementar para mejorar el cumplimiento del tratamiento para 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	Esquemas cortos de tratamiento Presentaciones de medicamentos dispersables  Suministro de información o educación (intervenciones educativas, acompañamiento mediado por TICs)  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	1. Mejoría de la adherencia al tratamiento 2. 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.

### Búsqueda Pregunta 10

MEDLINE (Ovid)	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.	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

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

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

<p>"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/</p> <p>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.</p> <p>10 8 and 9</p>	<p>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/</p> <p>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.</p> <p>10. 8 and 9</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## PRISMA pregunta 10

### Estudios incluidos pregunta 10

Autor, año	DOI	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Intervención	Comparador	Hallazgo relacionado a la pregunta
Apriani, 2022		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		Ensayo clínico	684 adultos VIH positivos	Consejería, administración de medicamentos, monitoreo de efectos adversos por llamada telefónica y mensajes generados por computador	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 periodos más cortos (menor o igual a 1 año) y más largos (&gt;1 año). La probabilidad posterior de que la aceptación y la finalización del tratamiento superaran</p>

				r, y evaluación de adherencia		0,8 con al menos 1 de las 3 estrategias de administración se estimó en un 99,9%.
Yang, 2021		Ensayo clínico	26 niños	3HP		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.
LaCourse, 2022		Ensayo clínico	97 niños	Profilaxis	No profilaxis	Los análisis de orina fueron positivos en ~50% de los lactantes con uso óptimo de INH declarado por la madre ( $\geq 90\%$ 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)  O sea que los bebés con mejor adherencia eran hijos de padres con buena adherencia al tratamiento antiretroviral, y aquellos bebés con madres mejor educadas
Surey, 2021		Ensayo clínico	52 participantes 16-65 años	3HP + educación	3HR + educación	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)
Menzies, 2018		Ensayo clínico	6,012 adultos	4R	9H	*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) $P < 0.001$ . *suspensión por reacciones adversas 5.6% en el grupo de isoniazida y 2.8% en el grupo de rifapentina diferencia 2.9% IC95% (-3.9, -1.9) $P < 0.001$  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.
Sun, 2018		Ensayo clínico	263 participantes mayores de 12 años	Esquema corto	Esquema largo	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 RAMs bien toleradas.
Ronald, 2020		Cohorte	10,559 participantes 0-65 años	Esquema corto	Esquema largo	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

						<p>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)</p> <p>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 periodo 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 (figura 1). 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 (figura 1). 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 (figura 1). 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). En los modelos multivariados (tabla 3), 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>
Walker, 2019		Cohorte	144 adultos	3HP DOT	3HP SAP	<p>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 RAMs en general, las tasas de RAMs 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 RAMs, pero el sexo femenino fue un predictor significativo (odds ratio = 2,61 [IC 95 %, 1,23 a 5,56])</p>
Swindells, 2019		Ensayo clínico	3,000 participantes mayores de 13 años HIV positivos	Esquema corto	Esquema largo	<p>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).</p> <p>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% vs. 90%, P&lt;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 de la Régimen</p>

						de 1 mes.
Johnston, 2017		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 similar para los desenlaces secundarios preespecificados, incluido el tiempo hasta la finalización del tratamiento y calidad de vida
Wingfield, 2017		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, tanto en el análisis univariable (odds ratio, OR: 2,2; intervalo de confianza del 95%, IC: 1,4-3,3) como 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 sólo 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. control: 53% (71/135) frente a 37% (55/147), respectivamente (p = 0,02). Los detalles de las proporciones que se curaron o alcanzaron otros resultados del tratamiento según la definición de la OMS se recogen en la Tabla 2.</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		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.</p> <p>Tiene una buena sección donde se incluyen variables sociodemográficas asociadas con la adherencia en el estudio (las presentan con OR, IC, y p)</p>



Sandul, 2017		Cohorte	3,288 participantes, 2,928 adultos 18-64 años, 360 niños 2-17 años	3HP	9H	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 $\geq 65$ años (RR, 1,72 [IC 95%, 1,25-2,35]; $p = 0,001$ ). 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.
McClintock, 2017		Cohorte	393 adultos	12 meses, 6 meses o 4 meses de tratamiento	12 meses, 6 meses o 4 meses	Se incluyeron en el estudio 390 pacientes. Los pacientes tenían las mismas probabilidades de completar tres meses de isoniazida y rifampicina 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.
Diallo, 2018		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	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). 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.
Villarino, 2015		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	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.
Spyridis, 2007						
Adams, 2014		Overview	Describir el número de participantes del artículo referenciado, si se trata de una RSL o GPC describir el # de	Intervenciones organizacionales	Describir las comparaciones, si se trata de medicamentos no olvidar dosis y tiempos de administración	Describir los hallazgos más importantes que son pertinentes a la pregunta que se está evaluando

			estudios seguido de los participante s			
Liu, 2014		Síntesis narrativa	9 estudios, 2 específicos para TB latente	Sistemas de recordatori o		<p>Para las personas con profilaxis antituberculosa, la asistencia al consultorio fue mayor con una política de llamadas telefónicas previas a la cita (63% versus 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% versus 65%; un ensayo (España), 318 participantes).</p> <p>En los 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% versus 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% versus 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>
M'Imuny a, 2012		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).</p> <p>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;</p>

						<p>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 los 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>
Szkwardo, 2017		Revisión sistemática de métodos mixtos	37 estudios incluidos, 16 para completitud de IPT	No		
Lewin, 2010		Metaanálisis	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, sólo 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) (Análisis 4.7; Figura 17). 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		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 [5]. 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>
Ridho, 2022		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</p>

					<p>examinaron los recordatorios de mensajes de texto SMS. 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). 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 mejoras 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>
Pradipta, 2020		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)<sup>26</sup>, 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)<sup>24</sup>. 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)<sup>24</sup>, una intervención basada en los pares (RR 1,06; IC del 95%: 0,86-1,31)<sup>27</sup>, una intervención de asesoramiento sobre la adherencia (RR 1,36; IC del 95%: 0,98-1,88)<sup>28</sup> y el asesoramiento sobre la autoestima (RR 1,12; IC del 95%: 0,78-1,58)<sup>28</sup> no mejoraron significativamente la finalización del tratamiento en los pacientes con ITBL. La tabla 3 tiene la información de los 4 estudios</p> <p>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, sólo dos estudios informaron de la tasa de adherencia como resultado del estudio<sup>20,25</sup>. 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</p>

						(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 <sup>20</sup> , 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.
--	--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DOCUMENTO EN EDICION

## Tabla EtD pregunta 10

Problem Is the problem a priority?																																																						
Judgement	Research evidence					Additional considerations																																																
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know																																																						
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?																																																						
Judgement	Research evidence					Additional considerations																																																
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">No of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with otras intervenciones o ninguna intervención</th> <th>Risk with intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Adherencia al tratamiento (3HP vs 9H)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="4">RR 1.09 (1.03 to 1.15)</td> <td rowspan="4">905 (1 RCT)</td> <td rowspan="4">⊕⊕⊕○ Moderate<sup>a</sup></td> <td rowspan="4"></td> </tr> <tr> <td>809 per 1,000</td> <td>882 per 1,000 (833 to 930)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Low Adherence</td> </tr> <tr> <td>500 per 1,000</td> <td>545 per 1,000 (515 to 575)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Adherencia al tratamiento (4HR vs 9H)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="4">RR 1.07 (1.01 to 1.14)</td> <td rowspan="4">470 (1 RCT)</td> <td rowspan="4">⊕⊕⊕○ Moderate<sup>b</sup></td> <td rowspan="4"></td> </tr> <tr> <td>862 per 1,000</td> <td>922 per 1,000 (871 to 983)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Low Adherence</td> </tr> <tr> <td>500 per 1,000</td> <td>535 per 1,000 (505 to 570)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Adherencia al tratamiento (4R vs 9H)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="4">RR 1.12</td> <td rowspan="4">829 (1 RCT)</td> <td rowspan="4">⊕⊕⊕○ Moderate<sup>c</sup></td> <td rowspan="4"></td> </tr> <tr> <td>771 per 1,000</td> <td>864 per 1,000 (810 to 926)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Moderate Adherence</td> </tr> <tr> <td>700 per 1,000</td> <td>749 per 1,000 (707 to 798)</td> </tr> </tbody> </table>					Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with otras intervenciones o ninguna intervención	Risk with intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento	Adherencia al tratamiento (3HP vs 9H)	Study population		RR 1.09 (1.03 to 1.15)	905 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a</sup>		809 per 1,000	882 per 1,000 (833 to 930)	Low Adherence		500 per 1,000	545 per 1,000 (515 to 575)	Adherencia al tratamiento (4HR vs 9H)	Study population		RR 1.07 (1.01 to 1.14)	470 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>b</sup>		862 per 1,000	922 per 1,000 (871 to 983)	Low Adherence		500 per 1,000	535 per 1,000 (505 to 570)	Adherencia al tratamiento (4R vs 9H)	Study population		RR 1.12	829 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>c</sup>		771 per 1,000	864 per 1,000 (810 to 926)	Moderate Adherence		700 per 1,000	749 per 1,000 (707 to 798)	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)		Comments																																															
	Risk with otras intervenciones o ninguna intervención	Risk with intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento																																																				
Adherencia al tratamiento (3HP vs 9H)	Study population		RR 1.09 (1.03 to 1.15)	905 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a</sup>																																																	
	809 per 1,000	882 per 1,000 (833 to 930)																																																				
	Low Adherence																																																					
	500 per 1,000	545 per 1,000 (515 to 575)																																																				
Adherencia al tratamiento (4HR vs 9H)	Study population		RR 1.07 (1.01 to 1.14)	470 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>b</sup>																																																	
	862 per 1,000	922 per 1,000 (871 to 983)																																																				
	Low Adherence																																																					
	500 per 1,000	535 per 1,000 (505 to 570)																																																				
Adherencia al tratamiento (4R vs 9H)	Study population		RR 1.12	829 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>c</sup>																																																	
	771 per 1,000	864 per 1,000 (810 to 926)																																																				
	Moderate Adherence																																																					
	700 per 1,000	749 per 1,000 (707 to 798)																																																				

	<table><tr><td></td><td colspan="2">Low adherence</td><td rowspan="4">(1.05 to 1.20)</td><td rowspan="4"></td><td rowspan="4"></td><td rowspan="4"></td></tr><tr><td></td><td>500 per 1,000</td><td>560 per 1,000 (525 to 600)</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Moderate Adherence</td></tr><tr><td></td><td>700 per 1,000</td><td>784 per 1,000 (735 to 840)</td></tr></table>		Low adherence		(1.05 to 1.20)					500 per 1,000	560 per 1,000 (525 to 600)		Moderate Adherence			700 per 1,000	784 per 1,000 (735 to 840)
	Low adherence		(1.05 to 1.20)														
	500 per 1,000	560 per 1,000 (525 to 600)															
	Moderate Adherence																
	700 per 1,000	784 per 1,000 (735 to 840)															
Adherencia al tratamiento (Intervenciones educativa basada en comunidad y consejerías a pacientes y cuidadores)	<table><tr><td colspan="2">Study population</td></tr><tr><td>0 per 1,000</td><td>ranged from 0 to 0</td></tr></table>	Study population		0 per 1,000	ranged from 0 to 0	RR ranged from 1.05 to 1.55	(3 RCTs)	⊕○○○ Very low									
Study population																	
0 per 1,000	ranged from 0 to 0																

Downgraded by 1 for serious risk of bias: open label trial, post randomization exclusions (ineligible, no medication received).

Downgraded by 1 for serious risk of bias: the trial had odd/even randomization, and the patients with poor adherence were not included in other outcome analysis.

Downgraded by 1 for serious risk of bias: open label trial, the 9H group had more follow up visits.

Outcomes	With otras intervenciones o ninguna intervención	With intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento	Difference	Relative effect (95% CI)
Adherencia al tratamiento (3HP vs 9H)	809 per 1,000	882 per 1,000 (833 to 930)	73 more per 1,000 (24 more to 121 more)	RR 1.09 (1.03 to 1.15)
Adherencia al tratamiento (4HR vs 9H)	862 per 1,000	922 per 1,000 (871 to 983)	60 more per 1,000 (9 more to 121 more)	RR 1.07 (1.01 to 1.14)
Adherencia al tratamiento (4R vs 9H)	771 per 1,000	864 per 1,000 (810 to 926)	93 more per 1,000 (39 more to 154 more)	RR 1.12 (1.05 to 1.20)
Adherencia al tratamiento (Intervenciones educativa basada en comunidad y consejerías a pacientes y cuidadores)	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	0 fewer per 1,000 (0 fewer to 0 fewer)	RR ranged from 1.05 to 1.55

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
-----------	-------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>● No important uncertainty or variability</li> </ul>		
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>● Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>Resources required</b> How large are the resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		Mantener en el tiempo Equipo de los expertos Algunos recursos no están incluidos Mensajes de texto
<b>Certainty of evidence of required resources</b> What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>		
<b>Cost effectiveness</b> Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● No included studies</li> </ul>		
<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>● Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		

## Summary of judgements

Judgement							
<b>Problem</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>Desirable Effects</b>	Trivial	Small	Moderate	<b>Large</b>		Varies	Don't know
<b>Undesirable Effects</b>	<b>Trivial</b>	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
<b>Certainty of evidence</b>	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
<b>Values</b>	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	<b>No important uncertainty or variability</b>			
<b>Balance of effects</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know
<b>Resources required</b>	Large costs	<b>Moderate costs</b>	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
<b>Certainty of evidence of required resources</b>	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
<b>Cost effectiveness</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	<b>No included studies</b>
<b>Equity</b>	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	<b>Increased</b>	Varies	Don't know
<b>Acceptability</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>Feasibility</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

#### Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b> ●
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

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

**Autores:** Angélica Aparicio-Espinosa, José Vicente Granados-Pérez, Laura Giraldo Bolívar, Miguel Ángel Londoño-Madriral, 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 la Tratamiento de la infección tuberculosa latente en la población pediátrica. Sin embargo, existe una importante porcentaje de tratamientos incompletos debido a múltiples factores. Objetivo: Describir el valores y preferencias para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños en contacto con 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 área metropolitana, notificados a vigilancia epidemiológica sistema durante el periodo 2015-2018 y 2020-2022, así como de Bogotá y Cundinamarca y Valle del Cauca durante 2020 a 2022. 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 cuestionario electrónico encuesta.

### **Resultados:**

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

### **Conclusiones:**

Tanto padres como cuidadores y el personal sanitario prefiere pastillas, tratamientos de no más de 3 meses de duración, y supervisado. 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 EtD framework

**Autores:** Andrés Felipe Estupiñán-Bohórquez, Iván D. Florez, Mónica Gil, Andrea Gómez, Jhon Osorio, 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.

## Definiciones

**Adherencia/cumplimiento de tratamiento:** Se define como tomar al menos el 80% de las dosis dentro del período de tiempo definido por el protocolo (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).

**Contacto de TB:** Niño o adolescente menor de 18 años, que haya tenido contacto con un paciente con tuberculosis pulmonar estrecho por más de 6 horas diarias en el ámbito familiar, comunitario, o institucional. El contacto puede ser cercano o casual. Los contactos cercanos pueden ser por ejemplo los contactos domiciliarios, ya sea que vivan en el mismo domicilio del caso con TB, o que solo compartan el domicilio durante algunas horas en el día. Los contactos casuales son más difíciles de identificar porque ocurren en el transporte público, por ejemplo. En todo caso 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. Tener en cuenta definición de cuidado estándar de acuerdo a lo que los estudios han definido.

**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 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 nodular (miliar o mayor diseminado y bilateral), derrame pleural, cavidades, espondilitis vertebral.

**Infección por VIH:** Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), independientemente del estadio clínico, confirmada según criterios de laboratorio, de acuerdo con el protocolo vigente para ese momento.

**LR+ y LR-:** Se define como la razón entre la probabilidad de tener determinado resultado del test en la población con la condición versus 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 pre a post test según sea el resultado del test diagnóstico. Si tomamos un test que tiene sólo 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, donde 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 contacto de caso de TB pulmonar sensible:** Niño o adolescente menor de 18 años, que haya tenido contacto con un paciente con tuberculosis 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 activa:** Cambio del estado de tuberculosis latente a tuberculosis activa.

**Prueba cutánea de tuberculina:** Método estándar para determinar si una persona está infectada por el microbio *Mycobacterium tuberculosis*. Características de la prueba disponibles en:

<https://acortar.link/p3fLo>

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

**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.

**Sensibilidad:** Probabilidad de que la prueba de 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 activa:** Se incluyen como signos o síntomas de TB activa uno o varios de los siguientes:

-Sudoración: sudoración nocturna

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

-Signos y síntomas adicionales en infantes 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.

-Falla para medrar: Clara desviación de una trayectoria de crecimiento previa y/o cruce documentado de las líneas de percentil en los 3 meses anteriores y/o Z score de peso para la edad -2 en ausencia de la información de la trayectoria de crecimiento previa/reciente y/o Z score de peso para la talla -2 en ausencia de la información de la trayectoria de crecimiento previa/reciente Y No respuesta a la rehabilitación nutricional

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

-Linfadenopatía: linfadenopatía cervical no dolorosa (diámetro >1,5 cm).

-Pérdida de peso: reducción en peso >5% comparado con el peso más alto registrado en los últimos 3 meses.

-Persistente letargia inexplicable o reducción del juego: persistente letargia inexplicable o disminución en el juego/actividad reportada por el padre/cuidador.

**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 a por lo menos uno de tres medicamentos inyectables de segunda línea (p. ej., ampicilina, kanamicina o capreomicina).

**TB mono resistente:** Tuberculosis causada por un microorganismo con resistencia a un solo medicamento antituberculoso de primera línea.

**TB multidrogo resistente (MDR):** Tuberculosis causada por un microorganismo con multirresistencia al tratamiento (resistencia a isoniazida y rifampicina).

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

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

**Tuberculosis activa:** Enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*.

**Tuberculosis 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 tienen signos o síntomas de tuberculosis, pero se encuentran en riesgo de tuberculosis activa (OMS).

**Ventana inmunológica de exposición a TB:** después de la infección con *M. tuberculosis*, los niños pueden tomar hasta 3 meses para desarrollar una respuesta inmune suficiente para producir una respuesta positiva a la TST.

**Verdaderos negativos:** No enfermos con la prueba negativa



## 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, abordando diversas etapas clave con un enfoque transparente y participativo, involucrando a diversos actores a lo largo de su desarrollo y recopilando retroalimentación de manera activa para garantizar la calidad y 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 año 2020 en el siguiente enlace: <https://www.uniremington.edu.co/facultades/facultad-de-ciencias-de-la-salud/investigacion/>.

Adicionalmente se llevaron a cabo dos eventos de socialización con participación presencial y remota: uno con el Ministerio de Ciencias y otros actores interesados el 23 de noviembre de 2023 en Bogotá, y 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 retroalimentación 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 y/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 retroalimentación 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:

- 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.
- 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.
- 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	9 de agosto de 2022	Considerar estudios prospectivos de alta calidad y ensayos clínicos que permitan una actualización de la información consolidada
2	Alta	5 de julio 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	28 de agosto de 2022	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 metanálisis
4	Media	12 de diciembre de 2022	Deberán considerarse los estudios de ensayos clínicos que permitan actualizar los hallazgos
5	Media	12 de septiembre de 2022	La evidencia actual podrá tener modificaciones de acuerdo a nuevos hallazgos con las investigaciones en curso que son adaptables al contexto de esta pregunta
6	Alta	17 de noviembre de 2022	Existen ensayos clínicos registrados en proceso de publicación que podrían hacer cambiar la evidencia actual
7	Baja	12 de agosto 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	14 de febrero de 2023	No se considera existan muchos estudios a futuro que puedan actualizar esta pregunta, sin embargo será necesario el monitoreo para la incorporación de nueva evidencia
9	Baja	24 de marzo 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	24 de marzo de 2022	La evidencia actual podrá tener modificaciones de acuerdo a 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 que preguntas priorizar

## Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social, Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública, Tomo II; Colombia, 2007.
2. Colombia, 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: Minprotección; 2014.
3. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. J Clin Epidemiol. 2010;63:1308-11.
4. 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.
5. Moher J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, Glenton C, Lewin S, Morelli A, Rada G, Alonso-Coello P; GRADE Working Group. 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. PMID: 29843743; PMCID: PMC5975536.