Colombia Médica

English version

Versión español

Check for updates

CrossMark

ACCESO ABIERTO

Citación: Benjumea-Bedoya D, Robledo-Restrepo JA, Arbelaez-Montoya MP, Estupiñar-Bohorquez AF, Sabella-Jiménez VS, Restrepo-Gouzy AV, *et al.* **Guía de práctica clínica para la evaluación, tratamiento y seguimiento de niños en contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar en Colombia.** Colomb Méd (Cali), 2025; 56(1):e6005918 http://doi.org/10.25100/cm.v56i1.5918

Recibido: 30 dic 2023
Revisado: 25 sep 2024
Aceptado : 11 mar 2025
Publicado: 30 mar 2025

Palabras clave
Mycobacterium tuberculosis; Prueba de tuberculina; prevención; Tuberculosis latente; rifapentina; VIH; niños; tuberculosis

Keywords
Latent tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis; prevention; isoniazida; rifapentine; HIV; children

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

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

Clinical practice guideline for the evaluation, treatment, and follow-up of children in contact with patients with pulmonary tuberculosis in Colombia

Dione Benjumea-Bedoya,[1] Jaime Alberto Robledo-Restrepo,[2,3] Maria Patricia Arbelaez-Montoya,[4] Andres Felipe Estupiñán-Bohorquez,[1,5] Vanessa Sofia Sabella-Jimenez,[1,5] Andrea Victoria Restrepo-Gouzy,[6]

1 Corporación Universitaria Remington, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria, Medellín, Colombia. **2** Corporación para Investigaciones Biológicas CIB, Unidad de Bacteriología y Micobacterias, Medellín, Colombia. **3** Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. **4** Universidad de Antioquia, Facultad Nacional de Salud Pública, Grupo de Epidemiología, Medellín, Colombia. **5** Universidad del Norte Departamento de Salud Pública, Barranquilla, Colombia. **6** Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
Ver lista de autores completa

Resumen

Introducción

Las guías de práctica clínica disponibles sobre infección tuberculosa no son exclusivas para pediatría.

Objetivo

Formular recomendaciones basadas en evidencia para evaluación, tratamiento y seguimiento de niños expuestos a tuberculosis pulmonar en Colombia.

Métodos

Un grupo de desarrollo multidisciplinario (expertos clínicos y de campo, investigadores y metodólogos quienes declararon conflictos de intereses), incluyendo representantes de pacientes y tomadores de decisiones, formuló 10 preguntas priorizando el diagnóstico (evaluación clínica, radiografía y ensayos de liberación de interferón gamma-IGRA), tratamiento (eficacia de esquemas en diferentes escenarios clínicos) y seguimiento (monitoreo y estrategias para aumentar adherencia) en niños expuestos a tuberculosis. Se realizaron revisiones sistemáticas de literatura para identificar guías, revisiones sistemáticas y estudios primarios. Evaluamos calidad y riesgo de sesgo de estas fuentes mediante herramientas específicas. Sintetizamos la evidencia narrativamente y en algunos casos, con metaanálisis de novo (de diagnóstico y de red). Evaluamos la certeza de la evidencia con sistema GRADE. Para formular las recomendaciones, utilizamos el marco GRADE de la evidencia-a-la-recomendación.

Copyright: © 2025 Universidad del Valle

Financiación

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. El ente financiador no tuvo influencia sobre el contenido de esta GPC.

Autor de correspondencia

Ivan D. Florez, Department of Pediatrics and Childcare, University of Antioquia. Address: Calle 67 No. 53-108, Medellín, Colombia. Phone: +57 3023451948. **E-mail:** ivan.florez@udea.edu.co

Resultados

Recomendamos 1) IGRA para identificar infección tuberculosa y radiografías de tórax para tamización de tuberculosis activa en niños expuestos; 2) esquemas cortos en lugar de esquemas prolongados para niños con y sin inmunosupresión; 3) levofloxacino o esquemas guiados por sensibilidad en casos de contacto con tuberculosis farmacorresistente; 4) seguimiento clínico mensual durante el tratamiento; 5) implementación de enfoques integrales para identificar barreras y fomentar adherencia al tratamiento.

Conclusiones

Se proporcionan recomendaciones basadas en evidencia, adaptadas al contexto, para evaluación y tratamiento de niños expuestos a tuberculosis en Colombia.

Abstract

Introduction

The available clinical practice guidelines on tuberculosis infec-tion are not exclusive to the pediatric population.

Objective:

To formulate evidence-based recommendations for the evaluation, treatment, and follow-up of children in contact with patients with pulmonary tuberculosis in Colombia.

Methods:

A multidisciplinary development panel (composed by clinical and field experts, research-ers, and methodologists who declared conflicts of interests), including patient representa-tives, 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 exposed to tuberculosis. We conducted systematic literature reviews to identify guidelines, systematic reviews, and primary stud-ies. We assessed these sources' quality and risk of bias with specific tools. We synthesized the evidence narratively and, in some cases, performed de novo meta-analyses (diagnostic and network meta-analyses). We evaluated the certainty of evidence using the GRADE sys-tem. We used the GRADE evidence-to-recommendation framework to formulate the rec-ommendatios.

Results:

We recommend 1) the use of IGRA tests to identify tuberculosis infection and chest X-rays to screen for active tuberculosis in children exposed to tuberculosis, 2) short instead of ex-tended regimens for children with and without immunosuppression, 3) levofloxacin or sus-ceptibility-guided regimens in cases of contact with drug-resistant tuberculosis, 4) monthly clinical follow-up during the treatment, 5) the implementation of comprehensive approach-es to identify barriers to encourage treatment adherence.

Conclusions:

The guideline panel provides context-specific, evidence-based recommendations for as-sessing and treating children exposed to tuberculosis in Colombia.

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.

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

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

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

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

Falsos negativos:
Enfermos con la prueba negativa.

Falsos positivos:
No enfermos con la prueba positiva.

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

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

Inmunosupresión y otras comorbilidades:
Se utilizarán las definiciones de las enfermedades según los criterios empleados por los autores de los estudios encontrados

LR+ y LR-:
(Razones de verosimilitud positiva y negativa), Se define como la razón entre la probabilidad de tener determinado resultado del test en la población con la condición 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 en contacto con persona con TB pulmonar resistente:
Niño o adolescente menor de 18 años, que haya tenido contacto con un paciente con TB pulmonar que es resistente a uno o más medicamentos antituberculosos. El contacto estrecho de TB está definido como toda persona que tenga contacto estrecho por más de 6 horas diarias en el ámbito familiar, comunitario, o institucional. Para el propósito de este protocolo se define como contacto de TB al niño o adolescente menor de 18 años, que haya tenido contacto con un paciente con tuberculosis pulmonar. Dado que en los niños usualmente se considera cualquier contacto de TB como de alto riesgo.

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

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

Prueba cutánea de tuberculina:
Método estándar para determinar si una persona está infectada por el 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 TB activa:
Se incluyen como signos o síntomas de TB activa en el paciente en contacto con TB uno o varios de los siguientes:

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

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

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

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

Signos y síntomas adicionales en lactantes de 0-60 días (o neonatos):
Neumonía neonatal o Hepatoesplenomegalia inexplicable o enfermedad similar a sepsis. Si se han descartado otras causas o no responde al tratamiento apropiado para la misma.

Linfadenopatía:
adenopatías axilares (diámetro >1.0 cm), supraclaviculares (diámetro >0.5 cm), cadenas cervicales (diámetro >1.0 cm), inguinales (diámetro >1.5 cm) o adenitis que no se autolimita o no mejora con tratamiento antibiótico para piógenos usuales.

Sudoración:
sudoración nocturna.

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

TB activa:
Enfermedad causada por Mycobacterium tuberculosis.

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

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

TB monoresistente:
Tuberculosis causada por un microorganismo con resistencia a un solo medicamento antituberculoso de primeria línea.

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

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

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

Verdaderos negativos:
No enfermos con la prueba negativa

Verdaderos positivos:
Enfermos con la prueba positiva

Introducción

La tuberculosis (TB) humana es una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis*. La TB pulmonar, la manifestación clínica más frecuente, ocasiona una alta tasa de casos fatales entre los pacientes no tratados o tratados inadecuadamente [1-3]. Cerca del 5 - 10% de personas infectadas desarrollan enfermedad primaria progresiva, más frecuentemente dentro de los dos primeros años a partir de la infección [1-3]. Se estima que aproximadamente una tercera parte de la población mundial se encuentra infectada por *M. tuberculosis* y esta población constituye el principal reservorio de la TB postprimaria [2-5].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el año 2022 ocurrieron 10.6 millones de casos incidentes de TB en el mundo, 12% de ellos en niños menores de 15 años; y murieron 1.3 millones de personas por esta enfermedad. La TB es la segunda causa de mortalidad por un solo agente infeccioso, superada solo por la pandemia de COVID-19, pues desde 2012 venía siendo la primera causa, superando incluso al VIH [6]. En Colombia en 2022 se notificaron 17,595 casos de TB (incidencia de 31.95 casos por 100,000 habitantes), el 3.4% correspondió a menores de 15 años [7].

Desde mediados del siglo pasado existe la disponibilidad de medicamentos para tratar TB; pero, esta enfermedad sigue cobrando vidas globalmente [1,2]. La OMS ha emitido lineamientos y recomendaciones de manejo con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad por TB [3]. En las últimas décadas la OMS ha lanzado distintas estrategias para luchar contra la TB, incluyendo la "Estrategia Alto a la TB" en el año 2005 [3] y más recientemente, la de "Estrategia Fin a la TB" en 2014 [4]. Los objetivos de esta última estrategia incluyen reducir la mortalidad en 95% y, la incidencia en 90%, consiguiendo que ninguna familia tenga que hacer frente a gastos catastróficos debido a la TB, entre 2015 y 2035. Colombia se ha sumado a todas estas estrategias, y ha actualizado sus planes de lucha contra la TB [5,6]. Sin embargo, antes del desarrollo de la guía que presentamos en este artículo, el tratamiento para infección latente por tuberculosis (ILTB) se encontraba de manera general para niños y adultos en el anexo técnico de la Resolución 227 de 2020 emitida por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) [7], y no se disponía de una guía de práctica clínica (GPC) específica para la atención de niños en contacto con TB.

En el año 2000, la Resolución 412 del Ministerio de Salud [8] introdujo en el país el uso de guías tanto para la prevención como para la atención de enfermedades; entre ellas, la Guía de Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. Esta guía fue actualizada en el año 2007 [9].

A través de toda la normatividad nacional de TB se puede observar que las responsabilidades en el programa de TB se encuentran distribuidas entre diferentes actores y niveles nacionales. En el orden nacional el programa está a cargo del MSPS, quien dicta la normatividad respecto a las acciones programáticas y de control en salud pública, y es asesorado por el comité y el subcomité asesor nacional, los cuales a su vez deben apoyar también a los comités regionales y municipales. El MSPS también se encarga de suministrar el tratamiento para la TB de manera gratuita, mediante la distribución de los medicamentos a través de los entes territoriales departamentales, y estos a los entes municipales. El MSPS tiene además la función de vigilar a través de los entes territoriales el cumplimiento de las acciones programáticas y de vigilancia en salud pública para TB [10-12].

Los entes municipales están encargados de la realización de las visitas epidemiológicas de campo, las cuales usualmente son subcontratadas con la Empresa Social del Estado (ESE) municipal, o con otra institución. Sin embargo, aunque durante la visita epidemiológica de campo se detecte algún caso sintomático de TB, o alguna persona en los grupos prioritarios para diagnóstico y tratamiento de ILTB, la función del ente municipal se ve limitada a la remisión de dicho individuo a la Institución Prestadora de Salud (IPS) designada por su correspondiente EPS, donde se deben continuar las conductas dictaminadas en la norma para dichos casos. También es responsabilidad del ente municipal, la realización de asistencia técnica y vigilancia a las EPS e IPS respecto a la TB. Sin embargo, no pueden ejercer funciones de control, es decir no tienen la potestad de aplicar sanciones a quienes no cumplan con las responsabilidades asignadas [13].

Las EPS son responsables, a través de la IPS con la que subcontraten, del diagnóstico oportuno de los pacientes con TB, la evaluación clínica y paraclínica de las personas que han estado en contacto con TB, la entrega del tratamiento y su seguimiento oportuno, que incluye las pruebas microbiológicas de seguimiento. El medicamento como se ha mencionado es suministrado por el MSPS a través de los entes territoriales, pero dispensado al paciente por la EPS. Con excepción de los medicamentos para TB farmacorresistente que no tenga disponibles el MSPS.

Los niños con TB difieren de los adultos en la respuesta a la enfermedad, lo que tiene importantes implicaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento. Específicamente, se dificulta el diagnóstico por las siguientes situaciones: i) los signos y síntomas en los niños de menor edad son menos específicos en comparación a los niños mayores y los adultos; ii) los niños de menor edad están en riesgo de presentar otras enfermedades infecciosas; y iii) en niños es difícil obtener muestras de esputo para baciloscopia y/o cultivo, y las muestras tienden a ser paucibacilares [8].

Los niños que viven en contacto cercano con una fuente de TB pulmonar con baciloscopia positiva tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar enfermedad luego de la infección

Tabla 1. Resumen de Recomendaciones

1. Recomendamos la realización de la radiografía de tórax para la tamización de tb activa en todos los niños y adolescentes menores de 18 años que hayan estado en contacto con pacientes con tb pulmonar, en lugar de usar solamente la búsqueda de signos y síntomas sospechosos de tb (certeza moderada. Recomendación fuerte).

2. Recomendamos la realización de pruebas de liberación de interferón gamma (igra), específicamente, la prueba de QuantiFERON-TB®, como prueba diagnóstica para infección por tb, en niños y adolescentes que tengan entre 2 y 18 años y hayan estado en contacto con pacientes con tb pulmonar. En niños menores de 2 años, y mientras la prueba se implementa completamente en Colombia, recomendamos realizar la prueba de tuberculina (certeza baja. Recomendación fuerte).

3. 1 Recomendamos el tratamiento de la itb con regímenes cortos en niños menores de 5 años sin infección por vih y que hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación fuerte).
2 Sugerimos el tratamiento de la itb con regímenes cortos en niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años, sin infección por vih y que hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación condicional).
3 Sugerimos el tratamiento de la itb con isoniazida durante 6 meses, solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años, sin infección por vih y que hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación condicional).
4 No recomendamos el tratamiento de la itb en niños y adolescentes menores de 18 años, sin infección por vih y que hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria (certeza baja. Recomendación fuerte en contra).

4. 1 Recomendamos el tratamiento de la itb con regímenes cortos en niños menores de 18 años con infección por vih que hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación fuerte).
2 Sugerimos el tratamiento de la itb con isoniazida durante 6 meses, solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por vih, que hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación condicional).
3 No recomendamos el tratamiento de la itb en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por vih que hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria (certeza baja. Recomendación fuerte en contra).

5. 1 Sugerimos el uso del régimen corto isoniazida y rifapentina en 12 dosis, administradas semanalmente, en lugar del régimen largo de isoniazida sola en niños y adolescentes que tengan entre 2 y 18 años, itb y alguna condición de inmunosupresión especial no vih (certeza muy baja. Recomendación condicional).
2 Sugerimos el uso de isoniazida, durante 6 meses, en niños menores de 2 años con itb y alguna condición de inmunosupresión especial no vih, mientras se logra la aprobación de rifapentina en esta edad o emerge nueva evidencia de otros regímenes (certeza muy baja. Recomendación condicional).
3 No sugerimos el uso de otros regímenes diferentes a isoniazida y rifapentina por no existir evidencia de eficacia o seguridad en niños o adultos con ITB e inmunosupresión no vih (certeza muy baja. Recomendación condicional).

6. 1 Sugerimos tratar para itb con levofloxacina durante 6 meses, a niños menores de 5 años sin infección por vih y que hayan estado en contacto con tb pulmonar resistente a rifampicina (RR) o multidrogoresistente (MDR). En caso de demostrarse contacto con TB resistente a levofloxacina, se sugiere dar tratamiento según el perfil de susceptibilidad del caso índice (certeza moderada Recomendación condicional).
2 Sugerimos tratar para itb con levofloxacina durante 6 meses, a niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años, sin infección por vih y que hayan estado en contacto con tb pulmonar resistente a rifampicina (RR) o multidrogoresistente (MDR), de acuerdo con los factores de riesgo que tengan para desarrollar tb activa. En caso de demostrarse contacto con TB resistente a levofloxacina, se sugiere dar tratamiento según el perfil de susceptibilidad del caso índice (certeza moderada. Recomendación condicional).

7. 1 Consideramos que la observación clínica estrecha sola no es suficiente para manejar los casos que se beneficien de tratamiento; por lo tanto, recomendamos dar tratamiento para itb a los niños menores de 5 años que hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible cuando el período de infección es superior a un año. Mientras que el niño sea menor de 5 años no importa cuánto tiempo haya trascurrido desde la exposición (certeza baja. Recomendación fuerte).
2 Consideramos que la observación clínica estrecha sola no es suficiente para manejar los casos que se beneficien de tratamiento; por lo tanto, sugerimos dar tratamiento para itb a los niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años y hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible, cuando el período de infección es superior a un año, según los factores de riesgo que tengan para desarrollar tb activa (certeza moderada. Recomendación condicional).
3 No sugerimos tratar para itb a los niños y adolescentes menores de 18 años que hayan tenido contacto con tb pulmonar resistente cuando el período de infección es superior a un año (consenso de expertos. Recomendación condicional)

8. 1 Recomienda suministrar tratamiento preventivo de tb a los niños menores de 5 años que hayan estado expuestos a tb y se encuentren en el período de ventana inmunológica (certeza muy baja. Recomendación fuerte).
2 Sugerimos suministrar tratamiento preventivo de tb a los niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años, hayan estado expuestos a tb y se encuentren en el período de ventana inmunológica, según el riesgo que tengan de desarrollar tb activa (certeza muy baja. Recomendación condicional).
PBP: Punto de Buena Práctica. El grupo desarrollador considera que es conveniente repetir la prueba inmunológica, según la disponibilidad que se tenga (prueba de tuberculina o igra, teniendo en cuenta las recomendaciones sobre estas pruebas de la pregunta 2), entre 8 y 12 semanas después de que se inicie el tratamiento y que se defina su continuidad. Si la segunda prueba es negativa, suspender el tratamiento y, si es positiva, terminarlo.

9. 1 Recomendamos el monitoreo y seguimiento clínico mensual por profesionales primarios entrenados para tb y control de medicamentos (médico o enfermera) a los niños y adolescentes menores de 18 años que se encuentren recibiendo tratamiento para itb (consenso de expertos. Recomendación fuerte).
2 Sugerimos no realizar pruebas de laboratorio rutinarias a niños y adolescentes menores de 18 años que van a recibir o se encuentran recibiendo tratamiento para itb, a excepción de pacientes con hepatopatías o que estén recibiendo medicación hepatotóxica, en quienes sí se recomienda el seguimiento de laboratorio mensual (consenso de expertos. Recomendación condicional).
PBP: Punto de buena práctica. El grupo desarrollador considera que, el seguimiento clínico de niños en tratamiento para itb, debe darse de forma mensual por médico entrenado

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

con *M. tuberculosis*, principalmente en lactantes y niños menores de cinco años [14-18]. Entre los contactos menores de cinco años de personas con TB, el 8.5% presentan TB activa y más del 50% de los contactos de la casa tienen ILTB [15,19-23].

La OMS ha desarrollado varias GPC de TB de alta calidad metodológica, pero solo hasta 2020, publicó recomendaciones exclusivas para pacientes en contacto con TB o on ILTB [9]. Esta GPC, complementada con otras recomendaciones de GPC de la misma organización [10], se ha utilizado para informar el manejo de estos pacientes globalmente. No obstante, estas GPC proveen recomendaciones para todas las edades, sin distinguir y evaluar de forma independiente la evidencia en niños, no incluye evidencia reciente de los últimos años, y no considera las particularidades del contexto colombiano. Dadas las particularidades propias de la población pediátrica, un análisis de la evidencia específica en niños, y el desarrollo de recomendaciones exclusivas para esta edad, son una prioridad para el manejo de este grupo poblacional. Por lo tanto, como parte del programa de investigación financiado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias), se desarrolló una GPC basadas en evidencia para apoyar la toma de decisiones clínicas para el estudio, tratamiento y seguimiento de niños colombianos menores de 18 en contacto con pacientes con TB pulmonar (Tabla 1).

Objetivos, alcance y población de la guía

Definición

La infección latente por tuberculosis (ILTB) está definida como la respuesta inmunitaria medible a *M. tuberculosis*, en ausencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad o TB activa, dicha respuesta se mide con la prueba de tuberculina (TST) y/o la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA). Sin embargo, esta definición no aborda la duración ni la actividad del foco latente, que no es una entidad homogénea, sino que puede variar entre personas según el tiempo y factores específicos del hospedero y de la micobacteria [24]. Lo anterior ha generado que en diferentes fases se haya cambiado el nombre al que se refiere el tratamiento a personas en contacto con TB, desde profilaxis, tratamiento preventivo de TB, tratamiento para ILTB, hasta el concepto actual de infección por tuberculosis (ITB) y tratamiento preventivo de TB. Por todo lo anterior y siguiendo el concepto empleado en el último Reporte Mundial de TB de la OMS, en este documento se empleará el concepto de infección por tuberculosis ITB [25]. Sin embargo, se debe considerar que, al momento de las búsquedas de evidencia realizadas para el desarrollo de la presente guía, el concepto vigente era ILTB y por ello se empleó en dichas búsquedas.

Objetivo

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

Población

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

Usuarios

Esta GPC fue desarrollada para ser empleada por el programa nacional de control y prevención de TB (PNCPT) en todos sus niveles (nacional, departamental y municipal), las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB), y las Instituciones Prestadoras

Tabla 2. Preguntas genéricas

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

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 en contacto con 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, 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/facultades/facultad-de-ciencias-de-la-salud/investigacion/. Este reporte sigue las recomendaciones de las listas de chequeo de AGREE (*Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation*) y RIGHT (*Reporting Items for practice Guidelines in HealThcare*) [26-28]. La Tabla 1 presenta el resumen de las recomendaciones

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

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

Declaramos y manejamos los conflictos de interés modificando el formato de la Guía metodológica colombiana [29] adicionando montos de dinero del beneficio recibido según recomendación de la

Tabla 3. Certeza de la evidencia y su interpretación

Nivel de Certeza	Interpretación
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

Red Internacional de Guías [30]. 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 la metodología GRADE se construyeron las preguntas y se priorizaron desenlaces críticos para pacientes e importantes no críticos [31,32]. GRADE define desenlaces críticos como aquellos que son fundamentales para la toma de la decisión, y desenlaces importantes no críticos aquellos que son considerados importantes pero que no son determinantes para la toma de decisión. 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 las preguntas más adelante en este documento, y también en los anexos.

Búsquedas de literatura y criterios de selección de la evidencia

Realizamos búsquedas sistemáticas hasta el 14 de febrero de 2023. Para los estudios primarios y revisiones sistemáticas buscamos en las bases de datos MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y el registro de Revisiones Sistemáticas de Literatura (Ovid). Para identificar GPC realizamos además búsquedas en sitios de organizaciones desarrolladoras y compiladoras (Anexos). Para la selección de guías y revisiones sistemáticas enfocadas en ITB en niños, dos revisores, de manera independiente, tamizaron todas las referencias identificadas y seleccionaron aquellas elegibles. Posteriormente, también en duplicado y de manera independiente, se revisaron los textos completos y se definió su inclusión. Las discrepancias en la tamización y en la revisión de texto completo fueron resueltas por consenso o por un tercer revisor.

La evaluación de la calidad de las guías y revisiones sistemáticas incluidas se hizo en duplicado y de manera independiente utilizando las herramientas AGREE-II [33,34] y AMSTAR-2 [35], respectivamente. En casos de GPC o revisión sistemática de la literatura (RSL) de baja calidad, desactualizadas o con diferente alcance, realizamos RSL de *novo* para identificar estudios primarios apropiados según la pregunta. En preguntas de diagnóstico, consideramos estudios de corte transversal, casos y controles, y cohortes que aportaran información para calcular medidas de validez diagnóstica. En preguntas de intervenciones (tratamiento y seguimiento), consideramos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y en su defecto, estudios observacionales (cohortes prospectivas sobre las retrospectivas). La tamización de títulos y resúmenes, la decisión de inclusión de los textos completos, y la evaluación del riesgo de sesgos (usando ROB-2 para ECA y ROBINS para estudios observacionales) [36,37] se realizó en duplicado y de manera independiente entre dos o tres revisores. Las discrepancias fueron resueltas por consenso o por un tercer evaluador.

Por último, realizamos búsquedas para identificar estudios sobre valores y preferencias de pacientes y cuidadores (cuantitativos o cualitativos), costo-efectividad de intervenciones, y estudios de aplicabilidad, factibilidad y equidad (sin límites por diseño). Los resultados fueron resumidos dentro de las tablas del marco de la evidencia a la decisión de GRADE (del ingles: GRADE-EtD) [38,39] que se describe abajo. El resumen de estas búsquedas se encuentra en los anexos.

Síntesis y certeza de evidencia

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

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

Fortaleza de la recomendación	Fuerte	Condicional
Clínicos	La mayoría de las personas deberían seguir el curso de acción recomendado. El cumplimiento de esta recomendación según la directriz podría utilizarse como criterio de calidad o indicador de desempeño. No es probable que se necesiten ayudas formales para 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.

Para las preguntas de diagnóstico (1 y 2) que requirieron RSL y metaanálisis de novo, usamos la plataforma MetaDisc® [40] siguiendo las directrices metodológicas del Cochrane Handbook [40]. (Protocolos registrados en PROSPERO; CRD42022355211, y CRD42021271512). Para las preguntas de intervenciones (3 y 5) que requirieron RSL y metaanálisis *de novo*, utilizamos RevMan (versión 5.3 Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, 2014) para las comparaciones directas, y el paquete R (R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing (Internet). Vienna, Austria; 2016. Available from: https://www.R-project.org) , para metaanálisis en red (protocolo registrado PROSPERO: CRD42021271512, y CRD42021237928). En ambos casos, evaluamos la heterogeneidad con la prueba de Chi2 para el metaanálisis de pruebas diagnósticas y, el estadístico I^2 para los de intervenciones [41].

Evaluamos la certeza de la evidencia siguiendo el enfoque GRADE. Usamos los criterios de riesgo de sesgo, precisión, consistencia, evidencia directa y probabilidad de sesgo de publicación para intervenciones [42-46], pruebas diagnósticas [47,48] y para metaanálisis en red [49-52]. Categorizamos la certeza de la evidencia en: muy baja, baja, moderada y alta certeza [53]. La Tabla 3 presenta los niveles de certeza de la evidencia y su significado.

Resultados (recomendaciones)

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

Recomendación pregunta uno. Evaluación clínica y radiografía de tórax para identificar TB activa

1 Recomendamos la realización de la radiografía de tórax para la tamización de tb activa en todos los niños y adolescentes menores de 18 años que hayan estado en contacto con pacientes con tb pulmonar, en lugar de usar solamente la búsqueda de signos y síntomas sospechosos de tb (certeza moderada. Recomendación fuerte).

Consideraciones: El grupo desarrollador considera que, para la implementación de esta recomendación, es importante tener en cuenta que el MSPS debería hacer sus mayores esfuerzos para que todas las comunidades puedan tener el adecuado acceso a esta tecnología, que está incluida dentro del plan de beneficios, incluyendo los costos de desplazamiento que pueda implicar. Para reducir la brecha al acceso a la radiografía, se pueden explorar alternativas que ayuden a disminuirla en áreas rurales y lejanas, tales como la telemedicina para la lectura o entrega de resultados de esta.

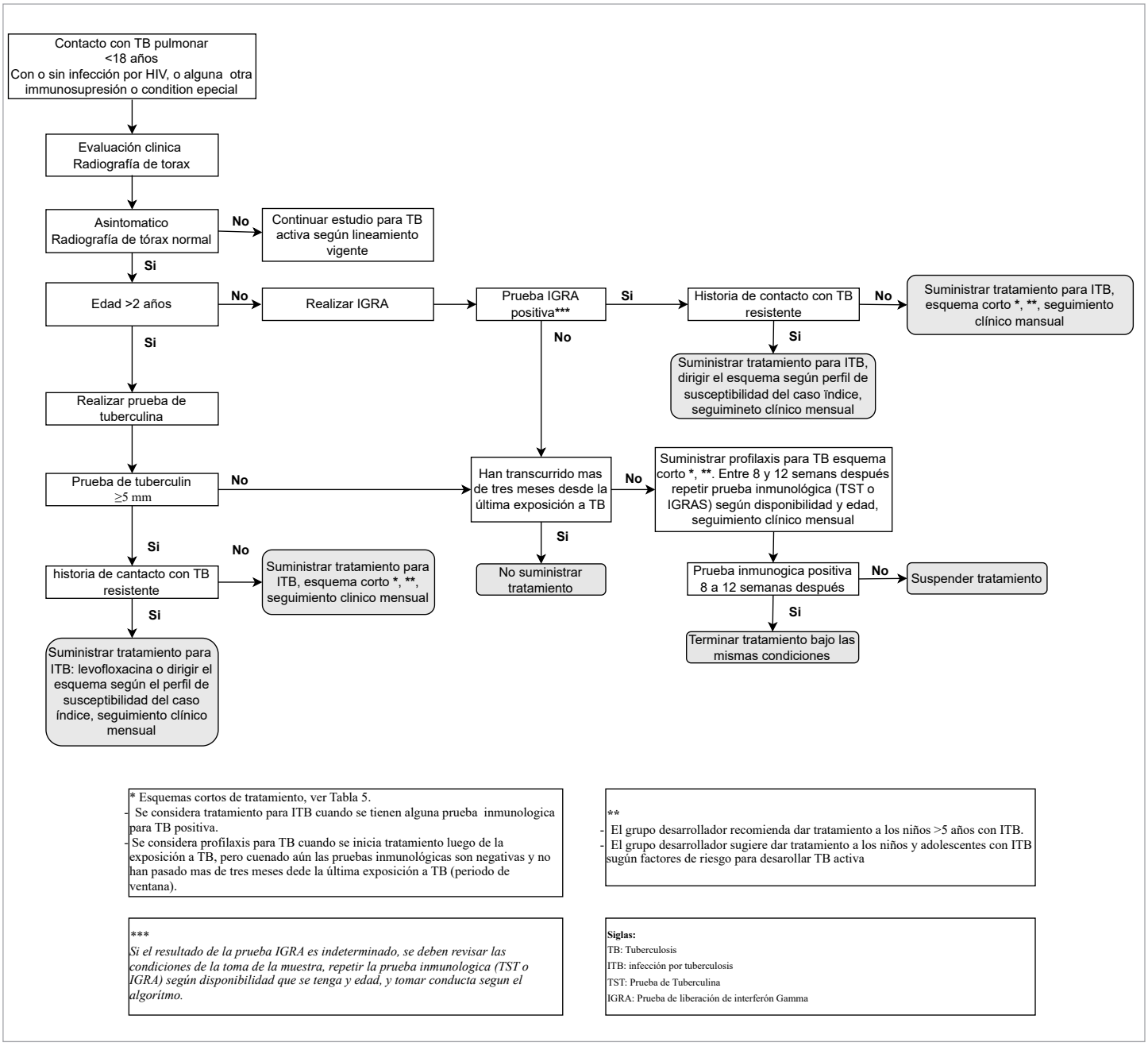

Figura 1. Algorithm for the Evaluation, Treatment, and Follow-up of Children in Contact with TB. TB: tuberculosis, TBI: tuberculosis infection, TST: tuberculin skin test, IGRA: Interferon gamma release assay. * For short-term treatment regimens see Table 5 (-treatment for TBI is considered when a positive TB immunological test is present. -TB prophylaxis is considered when treatment is started after exposure to TB, but when immunological tests are still negative and no more than three months have passed since the last exposure to TB (immunological window period). ** the development group recommended treating children under five years of age with TBI and the development group suggests treating children and adolescents with TBI based on risk factors for developing active TB. *** if the IGRA test result is indeterminate, the sample collection conditions should be reviewed, the immunological test (TST or IGRA) should be repeated depending on availability and age, and the appropriate course of action should be taken according to the algorithm.

Tabla 5. Esquemas de tratamiento según población

Población		Esquema de tratamiento
ITB en población menor de 18 años no inmunosuprimida en contacto con tb pulmonar sensible.	Menores de 2 años:	• *Isoniazida /rifampicina, 1 dosis diaria durante 3 meses • *Rifampicina, 1 dosis diaria durante 4 meses • Isoniazida, 1 dosis diaria durante 6 meses (en caso de no disponer de esquemas cortos) • Isoniazida, 1 dosis diaria durante 6 meses (en caso de no disponer de esquemas cortos)
	Mayores de 2 años:	• *Isoniazida/rifapentina, 1 dosis semanal durante 3 meses. • *Isoniazida/rifampicina, 1 dosis diaria durante 3 meses. • *Rifampicina, 1 dosis diaria durante 4 meses. • Isoniazida, 1 dosis diaria durante 6 meses (en caso de no disponer de esquemas cortos).
ITB en población menor de 18 años con vih en contacto con tb pulmonar sensible.		• *Isoniazida/Rifampicina, 1 dosis diaria durante 3 meses. • *Isoniazida/rifapentina, 1 dosis semanal durante 3 meses. • *Rifampicina sola, 1 dosis diaria durante 4 meses. • Isoniazida, 1 dosis diaria durante 6 meses (en caso de no disponer de esquemas cortos).
ITB en población menor de 18 años con inmunosupresión no vih (receptor de órgano sólido, paciente oncológico, desnutrición severa, idp, enfermedad renal o hepática, diabetes) en contacto con tb pulmonar sensible.		• Peso <10 kg: Isoniazida, 1 dosis diaria durante 6 meses. • Peso ≥10 kg: Isoniazida/rifapentina, 1 dosis semanal durante 3 meses.
ITB en población menor de 18 años en contacto con tb pulmonar resistente.		• Levofloxacina, 1 dosis diaria durante 6 meses. Dirigir el esquema según el perfil de susceptibilidad del caso índice.

* Regimen de tratamiento de corto termino
** Condiciones de inmuno supresión no-VIH: receptor de órgano sólido, paciente oncológico, desnutrición severa, idp, enfermedad renal o hepática, diabetes.

Inclusión de valores y preferencias

Contamos con participación de una representante quien era madre de un niño con ITB, quien también fue paciente con TB, y tuvo un rol similar a cualquier otro miembro del panel (clínicos y expertos epidemiólogos) participando en las discusiones, votaciones y decisiones finales de la guía. Adicionalmente, desarrollamos una RSL para identificar estudios de valores de niños con ITB y sus cuidadores, según lo recomendado por GRADE [54]. Por último, realizamos una encuesta entre los padres y cuidadores de niños con ITB 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 MSPS, 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 interferón gamma y la radiografía de tórax. Adicionalmente, realizamos una evaluación económica propia para determinar la costo-efectividad de la prueba de IGRA para Colombia [55].

Formulación y fortaleza de recomendaciones

Utilizamos el marco GRADE-EtD [38,39]. Este marco permite recopilar la evidencia de efectividad y seguridad (perfil GRADE), balance riesgo-beneficios (evaluando el efecto sobre desenlaces beneficiosos y el efecto sobre los desenlaces deletéreos como eventos adversos, o hepatotoxicidad), la evidencia de valores y preferencias, recursos requeridos, costo-efectividad, el potencial impacto en inequidades en salud, aceptabilidad de las intervenciones y de factibilidad de su implementación. Adicionalmente, el formato del marco GRADE-EtD permite consignar el juicio que el grupo da sobre cada aspecto. Al final, todo el panel 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

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

Recomendación pregunta dos. Pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) y tuberculina (TST)

2 Recomendamos la realización de pruebas de liberación de interferón gamma (igra), específicamente, la prueba de QuantiFERON-TB®, como prueba diagnóstica para infección por tb en niños y adolescentes que tengan entre 2 y 18 años y hayan estado en contacto con pacientes con tb pulmonar. En niños menores de 2 años, y mientras la prueba se implementa completamente en Colombia, recomendamos realizar la prueba de tuberculina (certeza baja. Recomendación fuerte).

Consideraciones:

1. La evidencia disponible y evaluada es, en su totalidad, sobre la prueba QuantiFERON-TB®.

2. El grupo desarrollador considera fundamental que, el Ministerio de Salud y Protección Social, haga todos los esfuerzos para implementar la prueba en todo el territorio nacional y que todas las comunidades puedan acceder adecuadamente a esta tecnología.

una votación del más del 70% para llegar a un acuerdo. Las recomendaciones según GRADE pueden ser fuertes a favor o en contra, o condicional a favor o en contra según el balance que el grupo haya hecho de cada uno de los factores del marco GRADE-EtD. La Tabla 4 describe las definiciones e implicaciones de la fortaleza de las recomendaciones. Para todo el desarrollo de la GPC utilizamos inicialmente el software GRAD PRO GDT, pero posteriormente obtuvimos una subvención de parte de la MAGIC Foundation para finalizar la GPC y publicar el soporte de la GPC en la MAGICApp (https://app.magicapp.org/#/guideline/7189).

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*[56] 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 resumen de los regímenes de tratamiento (Tabla 5). Asimismo, desarrollamos una guía en leguaje común y sencillo para pacientes y cuidadores, la cual explica las recomendaciones más importantes de esta guía. Se proveerá enlace para acceso a guía de pacientes en la página web de la Corporación Universitaria Remington (https://www.uniremington.edu.co/facultades/facultad-de-ciencias-de-la-salud/investigacion/) y en la página web de la Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de decisiones (UNED) de la Universidad de Antioquia.

Revisión externa y socialización

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

Síntesis de la evidencia. Realizamos una RSL de novo y metaanálisis de estudios de validez diagnóstica de los signos y síntomas y de la radiografía de tórax, para identificar TB activa.

3. Tratamiento de niños sin VIH en contacto con casos con TB no resistente

Recomendaciones pregunta tres. Tratamiento de niños sin VIH en contacto con casos con TB no resistente

3.1 Recomendamos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos en niños menores de 5 años sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación fuerte).

3.2 Sugerimos el tratamiento de la ITB con regímenes cortos en niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años, sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación condicional).

3.3 Sugerimos el tratamiento de la ITB con isoniazida durante 6 meses, solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años, sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación condicional).

3.4 No recomendamos el tratamiento de la ITB en niños y adolescentes menores de 18 años, sin infección por VIH y que hayan tenido contacto con TB pulmonar sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria (certeza baja. Recomendación fuerte en contra).

Consideraciones:

1. Los regímenes cortos recomendados son los siguientes:

• 3 meses de isoniazida con rifampicina.

• 3 meses de isoniazida con rifapentina en 12 dosis administradas semanalmente (solo en mayores de 2 años).

• 4 meses de monoterapia con rifampicina.

2. La administración de estos regímenes está condicionada a pacientes que puedan tomar las formas farmacéuticas disponibles.

Incluimos 4 estudios [57-60] y el metaanálisis mostró que los SS (tos, fiebre y pobre ganancia de peso) tuvieron sensibilidad combinada de 98% (IC 95%: 36 a 100%) y especificidad combinada de 65% (IC 95%: 58 a 71%), obteniendo una razón de verosimilitud positiva (LR+) de 2.83 (IC 95%: 2.33 a 3.45) y negativa (LR-) de 0.02 (IC 95%: 0.00 a 2.51; 3 estudios; 724 niños). Por su parte, la radiografía de tórax tuvo sensibilidad combinada 91% (IC 95%: 62 a 99%) y especificidad combinada de 96% (IC 95%: 83 a 99%), obteniendo una LR+ de 28.04 (IC 95%: 4.03 a 195.13) y LR- de 0.09 (IC 95%: 0.01 a 0.47) (anexo). La combinación de tos, sudoración, pérdida de peso, fiebre, anorexia, adinamia, auscultación alterada y radiografía de tórax 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 ITB en la población pediátrica colombiana es una prioridad, donde la radiografía de tórax es un método diagnóstico con grandes efectos deseables y bajos efectos no deseables en su realización que puede ayudar para tal fin. Se consideró una evidencia de moderada calidad en la evaluación de la precisión de la radiografía de tórax 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.

Síntesis de la evidencia. Realizamos una RSL *de novo* y metaanálisis 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 dos estudios no publicados realizados localmente [61,62]. Realizamos metaanálisis de efectos aleatorios de prueba diagnóstica y evaluamos la validez diagnóstica combinada de IGRA específicamente la prueba QuantiFERON-TB® (QFT) ó de TST ≥5 mm ó >5 mm para detectar casos de progresión a enfermedad TB activa, para lo que incluimos 12 [63-72] y 8 estudios [61,62,64-66,68,70,71], respectivamente.

La prueba IGRA QFT, usando como patrón de oro el desarrollo de TB (12 comparaciones, 9,738 casos) obtuvo una sensibilidad combinada de 0.81 (IC 95%: 0.56 a 0.94), y especificidad combinada de 0.84 (IC 95%: 0.75 a 0.90). Las LR+ y LR- combinadas fueron 5.11 (IC 95%: 2.91

4. Tratamiento de niños infección por VIH en contacto con casos con TB no resistente

Recomendaciones pregunta cuatro. Tratamiento de niños infección por VIH en contacto con casos con TB no resistente

4.1 Recomendamos el tratamiento de la itb con regímenes cortos en niños menores de 18 años con infección por vih que hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación fuerte).

4.2 Sugerimos el tratamiento de la itb con isoniazida durante 6 meses, solo si no hay acceso a regímenes cortos, en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por vih, que hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible (certeza baja. Recomendación condicional).

4.3 No recomendamos el tratamiento de la itb en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por vih que hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible con el régimen de 9 meses de isoniazida diaria (certeza baja. Recomendación fuerte en contra).

Consideraciones

1. Los regímenes cortos recomendados son:

3 meses de isoniazida con rifampicina

3 meses de isoniazida con rifapentina en 12 dosis administradas semanalmente (solo en mayores de 2 años)

4 meses de monoterapia con rifampicina

2. La administración de estos regímenes está condicionada a pacientes que puedan tomar las formas farmacéuticas disponibles.

3. En niños con infección por VIH en tratamiento antirretroviral disponible en Colombia (zidovudina, lamivudina, nevirapina, raltegravir, abacavir, lopinavir, ritonavir), es conveniente un seguimiento por infectología pediátrica para definir el mejor régimen a aplicar según la posibilidad de interacciones medicamentosas (mayor información en la Guía de infección por VIH en niños: 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 8.95), y 0.22 (IC 95%: 0.08 a 0.60), respectivamente. La prueba TST > ó ≥5 mm con patrón de oro desarrollo de TB (8 comparaciones, 6430 casos), obtuvo una sensibilidad de 0.76 (IC 95%: 0.60 a 0.86) con una especificidad de 0.72 (IC 95%: 0.55 a 0.84) y LR+ 2.67 (IC 95%: 1.64-4.32), y LR- 0.34 (IC 95%: 0.20-0.56).

Estudio de costo-efectividad de QFT. Desarrollamos un estudio *de novo* de costo efectividad de la prueba IGRA QFT y TST en el contexto colombiano. Encontramos que QFT fue costo-efectivo con una razón incremental de costo-efectividad (RICE) de $576 USD por cada caso diagnosticado correctamente (umbral de costo-efectividad para Colombia de $6.666 USD) [55].

De la evidencia a la recomendación. El grupo desarrollador consideró que el adecuado

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

Recomendaciones pregunta cinco. Tratamiento de niños con condiciones especiales (inmunosupresión no VIH)

5.1 Sugerimos el uso del régimen corto isoniazida y rifapentina en 12 dosis, administradas semanalmente, en lugar del régimen largo de isoniazida sola en niños y adolescentes que tengan entre de 2 y 18 años, itb y alguna condición de inmunosupresión especial no vih (certeza muy baja. Recomendación condicional).

5.2 Sugerimos el uso de isoniazida, durante 6 meses, en niños menores de 2 años con itb y alguna condición de inmunosupresión especial no vih, mientras que se logra la aprobación de rifapentina en esta edad o emerge nueva evidencia de otros regímenes (certeza muy baja. Recomendación condicional).

5.3 No sugerimos el uso de otros regímenes diferentes a isoniazida y rifapentina por no existir evidencia de eficacia o seguridad en niños o adultos con ITB e inmunosupresión no vih (certeza muy baja. Recomendación condicional).

Consideraciones

1. Condición especial se refiere a tratamiento inmunosupresor, trasplante de órgano sólido, inmunodeficiencia primaria, diabetes u otros.

2. La evidencia disponible es indirecta por provenir exclusivamente de población adulta.

3. El grupo recomienda la conducción de ensayos clínicos en niños para confirmar la eficacia en esta población.

diagnóstico de la TB en la población pediátrica colombiana es una prioridad, donde QFT 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 de la prueba y una alta certeza de la evidencia general en los efectos de la prueba. En cuanto a los valores y preferencias de los pacientes, profesionales de la salud, padres, cuidadores y el sistema de salud, no se consideró que había 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 de nuestro grupo reportó que QFT en el contexto colombiano probablemente se ve favorecido frente a la TST. Por último, la realización de QFT 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 QFT estimando una recomendación fuerte a favor.

Recomendaciones de investigación. Se requiere más estudios de validez diagnóstica de la prueba de QFT en menores de dos años, y estudios con la nueva prueba de QuantiFERON-TB Gold Plus®.

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

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

Recomendaciones pregunta seis. Tratamiento en niños sin infección por VIH en contacto con casos con TB resistente

6.1 Sugerimos tratar para itb con levofloxacina durante 6 meses, a niños menores de 5 años sin infección por vih y que hayan estado en contacto con tb pulmonar resistente a rifampicina (RR) o multidrogoresistente (MDR). En caso de demostrarse contacto con TB resistente a levofloxacina, se sugiere dar tratamiento según el perfil de susceptibilidad del caso índice (certeza moderada Recomendación condicional).

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

Consideraciones

1. Estas recomendaciones están condicionadas a la publicación de la evidencia preliminar disponible y a futura evidencia derivada de otros estudios, que evalúen la efectividad de regímenes para niños en contacto de tb resistente.

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 Protección Social y al invima a gestionar el proceso de autorización para dicho uso en niños con itb o tb activa resistente.

Síntesis de la evidencia. Desarrollamos RSL *de novo* con metaanálisis en red de ECAs en niños que evaluaron regímenes en niños con contacto de TB sensible. Incluimos 7 ECAs [73-79] que evaluaron isoniazida con rifapentina por 3 meses (3HP), isoniazida con rifampicina por 3 (3HR) y 4 meses (4HR), rifampicina por 4 meses (4R), isoniazida por 6 meses (6H), 9 meses (9H) y 12 meses (12H) y no tratamiento o placebo (NT/PB). Encontramos que la terapia 4HR probablemente puede ser superior a monoterapia de 9H (RR: 0.49; IC 95%: 0.32 a 0.76; 1 estudio, certeza: baja). En cuanto a la adherencia al tratamiento, los regímenes 3HP, probablemente sean superiores a 9H (RR: 1.09; IC 95%: 1.03 a 1.15; 1 estudio, certeza: baja), a 4HR (RR: 1.07; IC 95%: 1.01 a 1.14); 1 estudio; certeza moderada), y a 4R (RR: 1.12; IC 95%: 1.05 a 1.20; 1 estudio; certeza moderada). Para eventos adversos, el metaanálisis en red que sugiere que 3HP aumenta la posibilidad de cualquier evento adverso en comparación con 4HR (OR: 4.56; IC 95%: 1.22 a 16.96, certeza muy baja), y 4R (OR: 6.37; IC 95%: 2.11 a 19.19, certeza muy baja). El metaanálisis en red también sugiere que 4R se asocia con menos eventos adversos que 9H (OR: 0.34; IC 95%: 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, descontinuación del tratamiento por eventos adversos y mortalidad a los 5 años de seguimiento.

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

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

Por último, el grupo encontró evidencia de que la implementación de regímenes cortos probablemente tiene un impacto positivo en 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 el tratamiento en el grupo de niños mayores de 5 años, de forma condicional, al juicio del clínico y la discusión con los pacientes y cuidadores.

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

Necesidades de implementación. Se requiere de la eliminación barreras de acceso a rifampicina y rifapentina en el país. Por ejemplo, la rifapentina se encuentra sujeta a disponibilidad y adquisición centralizada en el país, mientras que rifampicina ha tenido una difícil consecución en la forma farmacéutica adecuada para niños (dispersable y en jarabe). Se sugiere que el MSPS sea garante de la adquisición de tabletas dispersables de los regímenes recomendados.

Síntesis de la evidencia. Identificamos 3 RSL potencialmente elegibles para responder esta pregunta. Excluimos dos RSL por ser de calidad metodológica muy baja e incluir pacientes

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

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

7.1 Consideramos que la observación clínica estrecha sola no es suficiente para manejar los casos que se beneficien de tratamiento; por lo tanto, recomendamos dar tratamiento para itb a los niños menores de 5 años que hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible cuando el período de infección es superior a un año. Mientras que el niño sea menor de 5 años no importa cuánto tiempo haya trascurrido desde la exposición (certeza baja. Recomendación fuerte).

7.2 Consideramos que la observación clínica estrecha sola no es suficiente para manejar los casos que se beneficien de tratamiento; por lo tanto, sugerimos dar tratamiento para itb a los niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años y hayan tenido contacto con tb pulmonar sensible, cuando el período de infección es superior a un año, según los factores de riesgo que tengan para desarrollar tb activa (certeza moderada. Recomendación condicional).

7.3 No sugerimos tratar para itb a los niños y adolescentes menores de 18 años que hayan tenido contacto con tb pulmonar resistente cuando el período de infección es superior a un año (consenso de expertos. Recomendación condicional).

de todas las edades sin diferenciar a los niños [80] ó por tener búsquedas de más de 10 años de antigüedad [81]. La RSL de Zunza [82)] (calidad metodológica alta) incluyó tres ECAs [83-85).] Un estudio publicado posteriormente, no se incluyó por heterogeneidad clínica [86]. El metaanálisis mostró que, en niños con infección por VIH que no se encuentran recibiendo

terapia antirretroviral, la profilaxis con isoniazida en comparación con placebo reduce la incidencia de TB activa (HR: 0.31; IC 95%: 0.11 a 0.87; 1 estudio; 240 participantes; certeza baja) y la mortalidad (HR: 0.46; IC 95%: 0.22 a 0.95; 1 estudio; 240 niños; certeza baja). No se encontraron diferencias en cuanto a los eventos adversos de laboratorio (grado 3 o mayores) (RR: 0.83; IC 95%: 0.26 a 2.63; 1 estudio; 182 niños; certeza muy baja) y no se reportaron eventos adversos clínicos grado 3 o mayores.

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

De la evidencia a la recomendación. El grupo consideró que el tratamiento es superior al placebo en niños sin terapia antirretroviral, pero dicho escenario 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 en contacto con TB. Por lo tanto, el grupo consideró que era preferible utilizar la evidencia aportada para niños sin infección por VIH (Pregunta 3) como evidencia indirecta que muestra que los regímenes cortos parecen superiores a los largos, y estos a su vez, mejores que no tratamiento o placebo.

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

8. Tratamiento durante periodo de ventana inmunológica

Recomendaciones pregunta ocho. Tratamiento durante periodo de ventana inmunológica

8.1 Recomendamos suministrar tratamiento preventivo de tb a los niños menores de 5 años que hayan estado expuestos a tb y se encuentren en el período de ventana inmunológica (certeza muy baja. Recomendación fuerte).

8.2 Sugerimos suministrar tratamiento preventivo de tb a los niños y adolescentes que tengan entre 5 y 18 años, hayan estado expuestos a tb y se encuentren en el período de ventana inmunológica, según el riesgo que tengan de desarrollar tb activa (certeza muy baja. Recomendación condicional).

PBC: Punto de Buena Práctica. El grupo desarrollador considera que es conveniente repetir la prueba inmunológica, según la disponibilidad que se tenga (prueba de tuberculina o igra, teniendo en cuenta las recomendaciones sobre estas pruebas de la pregunta 2), entre 8 y 12 semanas después de que se inicie el tratamiento y que se defina su continuidad. Si la segunda prueba es negativa, suspender el tratamiento y, si es positiva, terminarlo.

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 infección por VIH el grupo decidió recomendar fuertemente el tratamiento para ITB en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por el VIH, en contacto con TB sensible.

Recomendaciones de investigación. Se necesitan ECAs que incluyan la comparación de regímenes cortos (3HR, 3HP y 4R) contra largos (9H) en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por VIH, en contacto con TB sensible, que se encuentren recibiendo terapia antiretroviral. 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 MSPS sea garante de la adquisición de tabletas dispersables de los regímenes recomendados.

Síntesis de la evidencia. No se encontraron GPC o RSL que ayudaran a responder la pregunta. La revisión de estudios primarios nos permitió incluir tres estudios de cohortes prospectivas en adultos con terapia biológica para artritis reumatoidea [87], diabetes mellitus mal controlada [88] e insuficiencia renal crónica en diálisis [89] en todos los casos comparando el régimen de isoniazida con rifapentina en comparación con isoniazida sola 9 meses (9H). La combinación estadística de los tres estudios arrojó un incremento en la adherencia al tratamiento con regímenes cortos en comparación con el tratamiento largo (RR: 1.13; IC 95%: 1.00 a 1.28, tres estudios, certeza muy baja). Los autores de los estudios midieron TB activa y hepatotoxicidad, pero no reportaron casos de estos 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 3HP) en comparación con régimen largo (9H). 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.

9. Seguimiento clínico y de laboratorio del niño en tratamiento

Recomendaciones pregunta nueve. Seguimiento clínico y de laboratorio del niño en tratamiento

9.1 Recomendamos el monitoreo y seguimiento clínico mensual por profesionales primarios entrenados para tb y control de medicamentos (médico o enfermera) a los niños y adolescentes menores de 18 años que se encuentren recibiendo tratamiento para itb (consenso de expertos. Recomendación fuerte).

9.2 Sugerimos no realizar pruebas de laboratorio rutinarias a niños y adolescentes menores de 18 años que van a recibir o se encuentran recibiendo tratamiento para itb, a excepción de pacientes con hepatopatías o que estén recibiendo medicación hepatotóxica, en quienes sí se recomienda el seguimiento de laboratorio mensual (consenso de expertos. Recomendación condicional).

PBP: Punto de buena práctica. El grupo desarrollador considera que, el seguimiento clínico de niños en tratamiento para itb, debe darse de forma mensual por médico entrenado.

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 ITB en niños y adolescentes menores de 18 años con infección por el VIH, en contacto con TB pulmonar sensible, que aquellos sin infección por el VIH, en contacto con TB pulmonar sensible.

Síntesis de la evidencia. Debido a la ausencia de recomendaciones en las GPC y la deficiente calidad de las RSL, el grupo realizó una revisión *de novo*. En nuestras búsquedas iniciales en febrero de 2023 no encontramos ensayos clínicos, e incluimos siete estudios observacionales [90-96]. Tres de estos estudios incluyeron adultos y niños, y cuatro, solo niños. Solo un estudio comparó tratamiento adecuado vs no tratamiento (96), ningún estudio realizó análisis multivariado para controlar variables de confusión, todos tuvieron muy alto riesgo de sesgos, y todos reportaron diferentes esquemas en su mayoría con levofloxacina. En ese momento identificamos tres ensayos clínicos en curso (registrados en clinicaltrials.gov). El estudio de Shaaf [96] reportó seis casos de desarrollo de enfermedad tuberculosa en el grupo de no tratamiento.

10. 10. Intervenciones para incrementar la adherencia al tratamiento

Recomendaciones pregunta diez. Intervenciones para incrementar la adherencia al tratamiento

10.1 Recomendamos el uso de tratamientos cortos sobre los tratamientos largos para mejorar la adherencia al tratamiento para itb en niños y adolescentes menores de 18 años (certeza baja. Recomendación fuerte).

10.2 Recomendamos implementar abordajes integrales (incluyendo evaluación por psicología, trabajo social, nutrición, atención centrada en el paciente, contacto y acceso directo al personal de salud, visitas multipropósito, entre otras intervenciones) que permitan identificar e intentar resolver las barreras para incentivar la adherencia al tratamiento de itb en niños y adolescentes menores de 18 años (certeza muy baja. Recomendación fuerte).

10.3 Sugerimos considerar algunas de las intervenciones estudiadas en los cuidadores y niños, tales como incentivos económicos equivalente a transporte para desplazamiento, incentivos nutricionales, apoyo psicosocial y recordatorios de mensajes de texto, según las barreras encontradas, para el tratamiento de itb en niños y adolescentes menores de 18 años (certeza baja. Recomendación condicional).

De la evidencia a la recomendación. El grupo consideró que la evidencia es prácticamente ausente para los regímenes de tratamiento en niños en contacto con casos de TB resistente. La escasa evidencia sugiere que el esquema podría basarse en tratamiento con levofloxacina, pero la certeza es muy baja 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 parece ser muy escaso por ser un medicamento no costoso, pero el impacto de los regímenes basados en rifampicina es moderado como se ha reportado en preguntas anteriores. No se encontró evidencia de costo-efectividad de esquemas para TB resistente. Por último, el grupo consideró que el tratamiento en estos niños probablemente tenga un impacto positivo en la equidad en salud, y 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, dado que parte de la evidencia requerida está en curso, el tratamiento debería basarse en el patrón de susceptibilidad del caso índice y de acuerdo con los factores de riesgo que el paciente tenga para la TB. La evidencia debe revisarse una vez se tengan resultados de los ensayos en curso.

Actualización en respuesta a nueva evidencia. Posterior a la reunión del grupo y formulación de la recomendación descrita arriba (octubre 2023), y durante el proceso de corrección y preparación de la guía final, el grupo identificó resultados preliminares de dos ensayos clínicos [97,98]. Los resultados preliminares de los estudios de V-QUIN y TB CHAMP están resumidos en la GPC de OMS REF. El TB-CHAMP fue un estudio en niños en contacto con TB resistente aleatorizados a levofloxacina o placebo, y encontró que levofloxacina parece disminuir la probabilidad de TB confirmada (3 vs 7 casos) al año de tratamiento. El

V-QUINN aleatorizó adultos a las mismas intervenciones, y también encontró disminución en la incidencia de TB (6 vs 11 casos). Esta evidencia fue usada por la GPC de la OMS de septiembre de 2024, para recomendar la levofloxacina en pacientes, sin distinción de edad.

El grupo desarrollador de esta GPC realizó una reunión extraordinaria para analizar esta evidencia en octubre de 2024. La evidencia extraída exclusivamente de la población de niños (TB-CHAMP) pareciese mostrar un efecto a favor de levofloxacina (RR: 0.44; IC 95%: 0.11 a 1.70). El VQUINN por su parte, tuvo resultados algo similares (RR: 0.54; 0.20, 1.46). Un metaanálisis de estos estudios arroja un efecto combinado que parece favorecer a la levofloxacina (RR: 0.50; IC 95%: 0.23 a 1.12), pero con un IC95% que cruza la línea de no efecto. Esta evidencia fue evaluada como de moderada certeza. En cuanto a eventos adversos a corto plazo, no hubo diferencias en el metaanálisis entre levofloxacina y placebo (RR 1.01; IC 95%: 0.36 a 2.82).

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

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

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 y que tiene restricción de uso en menores de 12 años en Colombia (Según el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-INVIMA). El grupo exhorta al MSPS e INVIMA a gestionar el proceso de autorización para dicho uso en niños con ITB o TB activa resistente.

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

Síntesis de la evidencia. Solo una RSL y metaanálisis de datos individuales [99] 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 et al. [99], 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).

El grupo discutió el estudio local de Benjumea et al. [100], donde encontraron que un riesgo anual de infección del 17% (IC 95%: 11.8 a 22.2), y el riesgo de desarrollar TB activa siguió siendo alto aún en el segundo año después de la exposición, principalmente en los niños menores de 5 años y especialmente en los menores de 1 año. La tasa de incidencia de TB activa fue 12.4 por 1,000 años-persona de seguimiento. El riesgo de desarrollar TB activa aumentó conforme el aumento del resultado de la TST inicial (TST 5-9 mm HR= 8.55, IC 95%: 2.5 a 29,2; TST ≥10 mm HR= 8.16, IC 95%: 2.0 a 32.9). 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 MSPS 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, 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 consultan 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 en contacto y que sean rápidamente evaluados en un centro de salud para que sean estudiados y el tratamiento sea iniciado según su edad y riesgos de acuerdo con las recomendaciones de la pregunta 3. La eliminación de barreras de acceso para estos niños traerá consigo ausencia total de casos que consultan luego de un año de infección.

Síntesis de la evidencia. Realizamos búsqueda de estudios primarios e incluimos ocho estudios [101-108]. 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 [104]. 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 del 1 al 11%. Hubo heterogeneidad en la definición del desenlace de cumplimiento del tratamiento y reportaron cumplimiento entre el 20% y el 95%. En los 3 estudios que realizaron segunda TST se reportan proporciones de conversión de la prueba (segunda TST positiva) entre el 1% y el 63%.

El estudio más relevante [101] evaluó niños asintomáticos menores de 6 meses con contacto reciente con TB, independiente de los resultados de las pruebas y niños de 6 meses a 5 años con resultados iniciales de IGRA o TST, que comenzaron profilaxis en el periodo ventana inmunológica (8-12 semanas después del contacto) (total 752 niños). El tratamiento fue isoniazida (supervisado en hogar) y en casos de resistencia o contraindicación, rifampicina. Ningún niño desarrolló TB activa en periodo de ventana o durante el seguimiento (mediana 5.7 años; RIC 3.7 a 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 la evidencia indirecta de estudios informando la pregunta 7. El riesgo de enfermar por TB en quienes tuvieron contacto con TB con TST y/o IGRA negativos, se obtuvo de la RSL [99] que reportó un riesgo de desarrollar TB a dos años de 0.8%, el cual fue mayor durante los primeros 90 días desde el inicio del seguimiento, siendo mayor la proporción de niños con el diagnóstico entre los menores de 5 años.

Adicionalmente, se tuvo en cuenta el riesgo de infección y progresión de la enfermedad en el estudio de Benjumea et al. en Antioquia (Colombia) [61], que reporta un riesgo anual de infección de 17% (IC 95%: 11.8 a 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. Entre 26 niños que cumplieron esas condiciones, 15 (57.7%) tuvieron segunda TST negativa y suspendieron el tratamiento, los demás debieron continuar el tratamiento porque la segunda TST fue positiva. En este estudio no se detectaron casos de TB activa.

De la evidencia a la recomendación. El grupo considera que los casos de niños que consultan en ventana inmunológica no son infrecuentes y 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 mejora la adherencia, y que la evidencia apunta a que casi la mitad de los casos en el estudio local de Colombia, tuvieron una prueba TST positiva, el grupo considera que el balance favorece a dar tratamiento en comparación con no darlo. Adicionalmente, a pesar de que no hay evidencia, el grupo considera que sería una buena práctica clínica repetir la prueba (TST o IGRA) entre 8-12 semanas. Si la prueba es negativa se podría suspender el tratamiento, y si es positiva, debe terminarse.

No se encontró evidencia sobre valores, costo-efectividad, aceptabilidad, equidad y factibilidad, específica para el escenario de los niños que se encuentran en periodo de ventana inmunológica. 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.

Síntesis de la evidencia. No se identificaron GPC, RSL, ni estudios primarios observacionales o ensayos clínicos que aportaran información directa comparando desenlaces en pacientes que tuvieran monitorización de laboratorios con pacientes en seguimiento clínico exclusivo. Información indirecta no derivada de ensayos clínicos de intervención informaron la pregunta 3, donde se reportó eventos adversos importantes como hepatotoxicidad u otros. Como se describió en dicha pregunta, ninguno de los ensayos que evaluaron regímenes terapéuticos reportó algún caso de hepatotoxicidad en niños. 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 los recursos de una estrategia de seguimiento clínico será insignificante en comparación con las pruebas de laboratorio, incluso sin considerar los costos indirectos que muy probablemente recaerían sobre los pacientes y sus familias al tener necesidad de asistir al centro de salud otro día adicional al de la revisión clínica para la toma de muestras. El grupo concuerda en que implementar solo seguimiento clínico es factible, 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.

Síntesis de la evidencia. No se identificaron GPC o RSL que ayudaran a responder la pregunta. Seis RSL fueron potencialmente elegibles, de las cuales cuatro fueron de alta calidad [90,109-112]. Hubo alta variabilidad en las intervenciones evaluadas por las revisiones sistemáticas (evaluaron intervenciones individuales y combinaciones de ellas), la mayoría enfocadas en adultos y en adherencia al tratamiento de TB activa. El grupo decidió realizar una RSL *de novo*, encontrando 14 ensayos clínicos que podrían responder la pregunta, no fue posible sintetizar la evidencia en metaanálisis dada la heterogeneidad de las intervenciones y comparadores evaluados. Los estudios se analizaron según tipo de intervención evaluada.

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 supervisados, o usaron un régimen ultracorto (1 mes), por lo que no los consideramos. Los tres estudios incluidos fueron los mismos que informaron la pregunta 3 para el desenlace de adherencia. Los tres estudios [76,77,80)] 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 [113-115]. 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 [116,117] fueron realizados en pacientes adultos.

Por último, y como parte del programa que financió esta GPC, se desarrolló un estudio cuasiexperimental (en proceso de publicación) que evalúa la capacidad de una estrategia de cuidado integral de niños en contacto con TB en la mejora de la adherencia [62]. El estudio comparó una cohorte retrospectiva que recibió tratamiento habitual (isoniazida) con una cohorte prospectiva que recibió rifampicina 4 meses junto con un paquete de atención centrada en niño y familia, seguimiento activo, incentivos (financiero para transporte al centro de salud y subsidio de alimentación), disponibilidad de ayudas diagnósticas sin mediación de autorizaciones dentro del sistema de salud y valoración por equipo multidisciplinario [62]. El cumplimiento del tratamiento fue 59% en grupo de isoniazida, y 90.7% en el grupo intervenido (Diferencia absoluta: 31%; p <0.001). La certeza de la evidencia en esta pregunta fue baja.

De la evidencia a la recomendación. El grupo considera que los tratamientos cortos son mejores para incrementar la adherencia de los pacientes en comparación con tratamientos largos. Los tratamientos cortos ya fueron recomendados en respuesta a la pregunta 3. Adicionalmente, evidencia de baja calidad sugiere que las intervenciones educativas pueden aumentar la adherencia. El balance favorece el uso de estas intervenciones sobre no ejecutar intervenciones para mejorar la adherencia. El grupo además consideró que los aspectos ya discutidos para 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. Global Tuberculosis P, World Health O. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1

2. Jamison DT. Disease control priorities in developing countries. 2nd ed. New York, Washington, DC: Oxford University Press ; World Bank; 2006.

3. Schaaf HS, Zumla A, Grange JM. Tuberculosis: a comprehensive clinical reference. Edinburgh: Saunders/Elsevier; 2009.

4. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. N Engl J Med. 2001;345(3):189-200. DOI: 10.1056/NEJM200107193450307

5. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. PLoS Med. 2016;13(10):e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152.

6. WHO. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Geneva; 2023.

7. Ministerio de Salud y Protección Social. Informe de evento. Tuberculosis, Colombia, 2022. Bogotá, Colombia; 2022.

8. Ministerio de Salud. Resolución 412 Por la cual se establecen las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento y se adoptan las normas técnicas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica y detección temprana y la atención de enfermedades de interés en salud pública. Bogota, Colombia; 2000.

9. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2007.

10. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5195 Por la cual se reorganiza el comité asesor de tuberculosis y se dictan otras disposiciones. Bogota; 2010.

11. Ministerio de Salud y Protección Social. Circular 001 Lineamientos para el manejo programático de los medicamentos de segunda línea para tuberculosis farmacorresistente en Colombia. Bogota, Colombia; 2013.

12. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Plan Estratégico “Hacia el Fin de la Tuberculosis” Colombia 2016-2025. Bogota, Colombia; 2016.

13. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 227 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, Colombia; 2020.

14. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children: World Health Organization; 2014.

15. Beyers N, Gie R, Schaaf H, Van Zyl S, Talent J, Nel E, Donald P. A prospective evaluation of children under the age of 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 1997; 1(1): 38-43.

16. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol. 1974; 99(2): 131-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121593.

17. Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child. 2005;90(6):624-8. doi: 10.1136/adc.2003.044255.

18. Topley JM, Maher D, Mbewe LN. Transmission of tuberculosis to contacts of sputum positive adults in Malawi. Arch Dis Child. 1996;74(2):140-3. doi: 10.1136/adc.74.2.140.

19. WHO. Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national TB control programmes: World Health Organization; 2008.

20. Rieder H. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2003; 7(12 suppl 3): S333-S6.

21. Zachariah R, Spielmann M, Harries A, Gomani P, Graham S, Bakali E, Humblet P. Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy among household contacts in a rural district of Malawi. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(11):1033-9.

22. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of Contact Investigations of Infectious Tuberculosis Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(6):2033-8. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2004022

23. Reichler MR, Etkind S, Taylor Z, Castro KG. Tuberculosis contact investigations. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(12 Suppl 3):S325-7.

24. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection-revisiting and revising concepts. Tuberculosis. 2015;95(4):373-84. doi: 10.1016/j.tube.2015.04.003.

25. WHO. Global Tuberculosis Report 2023. Geneva; 2023. Available from: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023

26. Chen Y, Yang K, Marusic A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. Ann Intern Med. 2017;166(2):128-32. doi: 10.7326/M16-1565.

27. Brouwers MC, Kerkvlieter K, Spithoff K. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. BMJ. 2016; 352: i1152.

28. 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;35(3):894-8. doi: 10.1007/s11606-019-05508-3.

29. Ministerio de Salud y Proteccion 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, Colombia; 2014. Available from: https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf

30. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB, et al. Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines. Ann Intern Med. 2015;163(7):548-53. doi: 10.7326/M14-1885.

31. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.

32. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.

33. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010; 182(18): E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449.

34. 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;125:191-7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.05.025.

35. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. Bmj. 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

36. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355: i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919

37. Sterne JA, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366: l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.

38. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089.

39. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 2016;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016.

40. Plana MN, Arevalo-Rodriguez I, Fernández-García S, Soto J, Fabregate M, Pérez T, et al. Meta-DiSc 2.0: a web application for meta-analysis of diagnostic test accuracy data. BMC Med Res Methodol. 2022;22(1):306. doi: 10.1186/s12874-022-01788-2.

41. 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;10(10):Ed000142. doi: 10.1002/14651858.ED000142.

42. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1303-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.

43. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1294-302. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.

44. 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. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012.

45. 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. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011.

46. 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. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017.

47. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. 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;122:129-41. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.12.020.

48. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. 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;122:142-52. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.12.021.

49. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochwerg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. J Clin Epidemiol. 2018;93:36-44. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.005.

50. 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;139:49-56. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.07.011.

51. Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Siemieniuk RAC, Murad MH, Agoritsas T, Izcovich A, et al. GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: addressing incoherence. J Clin Epidemiol. 2019;108:77-85. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.11.025.

52. Brignardello-Petersen R, Tomlinson G, Florez I, Rind DM, Chu D, Morgan R, et al. Grading of recommendations assessment, development, and evaluation concept article 5: addressing intransitivity in a network meta-analysis. J Clin Epidemiol. 2023;160:151-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2023.06.010.

53. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.

54. Zhang Y, Coello PA, Brozek J, Wiercioch W, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Akl EA, et al. Using patient values and preferences to inform the importance of health outcomes in practice guideline development following the GRADE approach. Health Qual Life Outcomes. 2017; 15(1): 52. doi: 10.1186/s12955-017-0621-0.

55. Navarro CE, Benjumea-Bedoya D, Estupinan-Bohorquez AF, Florez ID. Cost-effectiveness analysis comparing QuantiFERON test and tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis infection in immunocompetent children under 15 years of age in Colombia. BMJ Open. 2025; 15(3):e087333. doi: 10.1136/bmjopen-2024-087333.

56. Sanabria AJ, Alonso-Coello P, McFarlane E, Niño de Guzman E, Roqué M, Martínez García L. The UpPriority tool supported prioritization processes for updating clinical guideline questions. J Clin Epidemiol. 2021;139:149-59. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.07.022.

57. Clemente MG, Dore E, Abis L, Molicotti P, Zanetti S, Olmeo P, Antonucci R. Pediatric tuberculosis in northern Sardinia. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2017;9(1): e2017027. doi: 10.4084/MJHID.2017.027.

58. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. Pediatrics. 2008;121(6):e1646-e52. doi: 10.1542/peds.2007-3138.

59. Rossoni AM, Lovero KL, Tahan TT, Netto AR, Rossoni MD, Almeida IN, et al. Evaluation of pulmonary tuberculosis diagnostic tests in children and adolescents at a pediatric reference center. Pulmonology. 2022;28(2):83-9. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.01.001.

60. 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;60(1):12-8. doi: 10.1093/cid/ciu748.

61. 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. Doctorado en Salud Pública, Universidad de Antioquia: Medellin; 2018.

62. Benjumea-Bedoya D, Villegas Arbeláez E, Martínez-Peñaloza D, Beltrán-Arroyave CP, Restrepo Gouzy AV, Marín D, et al. Implementation of an integrated care strategy for child contacts of tuberculosis patients: a quasi-experimental study protocol. BMC pediatrics. 2023;23(1):28. doi: 10.1186/s12887-022-03798-x.

63. Choi J-W, Kim M-S, Kim J-H. Comparison of results between tuberculin skin test and QuantiFERON(r)-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.

64. 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;7:291. doi: 10.3389/fped.2019.00291

65. 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. The International Journal of Mycobacteriology. 2021;10(2):142-8. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_44_21.

66. Velasco-Arnaiz E, Soriano-Arandes A, Latorre I, Altet N, Domínguez J, Fortuny C, et al. Performance of tuberculin skin tests and interferon-? release assays in children younger than 5 years. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2018;37(12):1235-41. doi: 10.1097/INF.0000000000002015.

67. Song S-E, Yang J, Lee KS, Kim H, Kim YM, Kim S, et al. 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;9(7):e100267. doi: 10.1371/journal.pone.0100267.

68. Kasambira TS, Shah M, Adrian PV, Holshouser M, Madhi SA, Chaisson RE, et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(5):628-34. doi: 10.5588/ijtld.10.0555.

69. 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;42(6):1460-8.

70. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-? release assay for developing active tuberculosis: an update. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):88-95. doi: 10.1164/rccm.201006-0974OC.

71. Mahomed H, Hawkridge T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold(r) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. PloS one. 2011;6(3):e17984. doi: 10.1371/journal.pone.0017984.

72. Noorbakhsh S, Mousavi J, Barati M, Shamshiri A, 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; 17 (9): 714-718.

73. Magdorf K, Arizzi-Rusche A, Geiter I, O'brien R, Wahn U. Compliance und toleranz neuer antituberkulotischer kurzzeit-chemopraventionsregime im kindesalter-eine pilotstudie. Pneumologie. 1994; 48(10): 761-4.

74. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3-and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. Clinical Infectious Diseases. 2007;45(6):715-22. Doi: 10.1086/520983S

75. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. JAMA pediatrics. 2015;169(3):247-55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158

76. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. American Review of Respiratory Disease. 1967;95(6):935-43. doi: 10.1164/arrd.1967.95.6.935.

77. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al. Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children. N Engl J Med. 2018;379(5):454-63. doi: 10.1056/NEJMoa1714284

78. Egsmose T, Ang´Awa J, Poti S. The use of isoniazid among household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis. Bulletin of the World Health Organization. 1965;33(3):419.

79. Biraro IA, Egesa M, Kimuda S, Smith SG, Toulza F, Levin J, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on immune responses to mycobacterium tuberculosis: an open label randomised, controlled, exploratory study. BMC infect dis. 2015;15:1-12. doi: 10.1186/s12879-015-1201-8.

80. Yanes-Lane M, Ortiz-Brizuela E, Campbell JR, Benedetti A, Churchyard G, Oxlade O, et al. Tuberculosis preventive therapy for people living with HIV: A systematic review and network meta-analysis. PLoS Medicine. 2021;18(9):e1003738. doi: 10.1371/journal.pmed.1003738.

81. Gray DM, Young T, Cotton M, Zar H. Impact of tuberculosis preventive therapy on tuberculosis and mortality in HIV-infected children. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (1): CD006418. doi: 10.1002/14651858.CD006418.pub2.

82. Zunza M, Gray DM, Young T, Cotton M, Zar HJ. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 8(8): CD006418. doi: 10.1002/14651858.CD006418.pub3.

83. Gray D, Workman L, Lombard C, Jennings T, Innes S, Grobbelaar C, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18(3): 322-7. doi: 10.5588/ijtld.13.0354.

84. Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. N Engl J Med. 2011; 365(1) :21-31. doi: 10.1056/NEJMoa1011214.

85. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. BMJ. 2007;334(7585):136. doi: 10.1136/bmj.39000.486400.55.

86. Churchyard G, Cárdenas V, Chihota V, Mngadi K, Sebe M, Brumskine W, et al. Annual tuberculosis preventive therapy for persons with HIV infection: a randomized trial. Ann Intern Med.. 2021;174(10):1367-76. doi: 10.7326/M20-7577.

87. Chen Y-M, Liao T-L, Chen H-H, Chen D-Y. 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;77(11):1688-9.

88. Huang H-L, Huang W-C, Lin K-D, Liu S-S, Lee M-R, Cheng M-H, et al. 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;73(6):e1252-e60. doi: 10.1093/cid/ciab209.

89. Lin S-Y, Feng J-Y, Lee C-Y, Lin Y-C, Chou Y-H, Lin K-Y, et al. 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. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2021;65(3): e02184-20. doi: 10.1128/AAC.02184-20.

90. 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;33(6):664-6. doi: 10.1097/INF.0000000000000260.

91. Malik AA, Fuad J, Siddiqui S, Amanullah F, Jaswal M, Barry Z, et al. 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;70(9):1958-65. doi: 10.1093/cid/ciz502.

92. Malik AA, Gandhi NR, Lash TL, Cranmer LM, Omer SB, Ahmed JF, et al. Effectiveness of Preventive Therapy for Persons Exposed at Home to Drug-Resistant Tuberculosis, Karachi, Pakistan. Emerg Infect Dis. 2021;27(3):805-12. doi: 10.3201/eid2703.203916

93. 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;27(10):907-12. doi: 10.1097/INF.0b013e3181783aca

94. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(8):912-8. doi: 10.5588/ijtld.13.0028.

95. 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;18(11):1292-8. doi: 10.5588/ijtld.13.0872.

96. 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;109(5):765-71. doi: 10.1542/peds.109.5.765.

97. The Australian New Zealand Clinical Trials Registry. The V-QUIN MDR TRIAL: A randomized controlled trial of six months of daily levofloxacin for the prevention of tuberculosis among household contacts of patients with multi-drug resistant tuberculosis. Registry: ACTRN12616000215426. Camperdown: The Australian New Zealand Clinical Trials Registry; 2016. https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=369817.

98. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024.

99. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Acuna-Villaorduna C, Desai Ahuja S, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Lancet. 2020;395(10228):973-84. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30166-5.

100. Benjumea-Bedoya D, Marín DM, Robledo J, Barrera LF, López L, del Corral H, et al. Risk of infection and disease progression in children exposed to tuberculosis at home, Colombia. Colomb Med (Cali). 2019; 50: 261-74. doi: 10.25100/cm.v50i4.4185.

101. Cruz AT, Starke JR. Window Period Prophylaxis for Children Exposed to Tuberculosis, Houston, Texas, USA, 2007-2017. Emerg Infect Dis. 2019;25(3):523-8. doi: 10.3201/eid2503.181596.

102. 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;2(2):79-81.

103. Bekker A, Slogrove AL, Schaaf HS, Du Preez K, Hesseling AC. Determinants of tuberculosis treatment completion among newborns in a high-burden setting. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(3):335-40. doi: 10.5588/ijtld.13.0506.

104. 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. 2014;60(1):12-8. doi: 10.1093/cid/ciu748.

105. 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.

106. Gomes VF, Wejse C, Oliveira I, Andersen A, Vieira FJ, Carlos LJ, et al. Adherence to isoniazid preventive therapy in children exposed to tuberculosis: a prospective study from Guinea-Bissau. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(12):1637-43. doi: 10.5588/ijtld.10.0558.

107. Perry A, Angoulvant F, Chadelat K, De Lauzanne A, Houdouin V, Kheniche A, et al. Contage tuberculeux néonatal en maternité : dépistage et évolution d'une cohorte de nourrissons exposés. Archives de Pédiatrie. 2012;19(4):396-403. doi: 10.1016/j.arcped.2012.01.017.

108. Bonnet M, Kyakwera C, Kyomugasho N, Atwine D, Mugabe F, Nansumba M, et al. Prospective cohort study of the feasibility and yield of household child tuberculosis contact screening in Uganda. Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(8):862-8. doi: 10.5588/ijtld.16.0889.

109. Adams LV, Talbot EA, Odato K, Blunt H, Steingart KR. Interventions to improve delivery of isoniazid preventive therapy: an overview of systematic reviews. BMC infect dis. 2014;14:281. doi: 10.1186/1471-2334-14-281.

110. Liu Q, Abba K, Alejandria MM, Sinclair D, Balanag VM, Lansang MAD. Reminder systems to improve patient adherence to tuberculosis clinic appointments for diagnosis and treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; 2014(11): CD006594. doi: 10.1002/14651858.CD006594.pub3.

111. M´imunya JM, Kredo T, Volmink J. Patient education and counselling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. Cochrane database of systematic reviews. 2012; 2012(5): CD006591. doi: 10.1002/14651858.CD006591.pub2.

112. Stuurman AL, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Oordt-Speets AM, Sandgren A, van der Werf MJ. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review. BMC infect dis. 2016;16: 257. doi: 10.1186/s12879-016-1549-4.

113. Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Montoya R, Ramos E, et al. A randomized controlled study of socioeconomic support to enhance tuberculosis prevention and treatment, Peru. Bull World Health Organ. 2017;95(4):270-280. doi: 10.2471/BLT.16.170167.

114. Surey J, Stagg HR, Yates TA, Lipman M, White PJ, Charlett A, et al. An open label, randomised controlled trial of rifapentine versus rifampicin based short course regimens for the treatment of latent tuberculosis in England: the HALT LTBI pilot study. BMC infect dis. 2021; 21(1): 90. doi: 10.1186/s12879-021-05766-9.

115. Semitala FC, Kadota JL, Musinguzi A, Nabunje J, Welishe F, Nakitende A, et al. 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;18(12):e1003875. doi: 10.1371/journal.pmed.1003875.

116. Belknap R, Holland D, Feng P-J, Millet J-P, Caylà JA, Martinson NA, et al. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. Ann Intern Med. 2017;167(10):689-97. doi: 10.7326/M17-1150.

117. Johnston JC, van der Kop ML, Smillie K, Ogilvie G, Marra F, Sadatsafavi M, et al. The effect of text messaging on latent tuberculosis treatment adherence: a randomised controlled trial. Eur Respir J. 2018;51(2): 1701488. doi: 10.1183/13993003.01488-2017.

Lista de autores y afiliaciones completas.

Dione Benjumea-Bedoya,[1] Jaime Alberto Robledo-Restrepo,[2,3] Maria Patricia Arbelaez-Montoya,[4] Andres Felipe Estupiñán-Bohorquez,[1,5] Vanessa Sofia Sabella-Jimenez,[1,5] Andrea Victoria Restrepo-Gouzy,[6] Claudia Patricia Beltran-Arroyave,[7,8] Jairo Bedoya-Giraldo,[9,10] Jurg Niederbacher-Velasquez,[11,12] Isabel Cristina Hurtado-Palacios,[13,14] Lina Marcela Cadavid-Álvarez,[6,15,16] Dora Elena Vanegas-Rojas,[17,18] Maribel Murillo Tenorio,[19] Lizeth Paniagua-Saldarriaga,[20] Anibal Vicente Arteaga-Noriega,[1] Javier M. Sierra,[7] Claudia Marcela Vélez,[21] Jorge Humberto Botero-Garcés,[21] Fernando Nicolas Montes-Zuluaga,[22] Esteban Villegas-Arbelaez,[23] David Castaño-Osorio,[24] Victor Hugo Andrade-Agudelo,[25] Lina Maria Pedraza-Moreno,[26] Oscar Andrés Cruz-Martínez,[27] Claudia Llerena-Polo,[28] Andrea Juliana Gómez,[24] Monica Gil-Artunduaga, [29] María Lucia Cataño,[30] Ivan D. Florez[7,31,32]

1 Corporación Universitaria Remington, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Salud Familiar y Comunitaria, Medellín, Colombia. **2** Corporación para Investigaciones Biológicas CIB, Unidad de Bacteriología y Micobacterias, Medellín, Colombia. **3** Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. **4** Universidad de Antioquia, Facultad Nacional de Salud Pública, Grupo de Epidemiología, Medellín, Colombia. **5** Universidad del Norte Departamento de Salud Pública, Barranquilla, Colombia. **6** Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. **7** Universidad de Antioquia,Departamento de Pediatría y Puericultura, Medellín, Colombia. **8** Clínica El Rosario, Medellín, Colombia. **9** Respiremos SAS, Unidad de neumología y endoscopia respiratoria del eje cafetero, Pereira, Colombia. **10** Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP), Colombia. **11** Universidad Industrial de Santander, Departamento de Pediatría, Bucaramanga, Colombia. **12** Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, Colombia. **13** Universidad del Valle, Departamento de Pediatría, Cali, Colombia. **14** Asociación Colombiana de Infectología, Colombia. **15** IMEDI, Medellín, Colombia. **16** Universidad CES, Posgrado en radiología, Medellín, Colombia. **17** Uroclín, Medellín, Colombia. **18** Independiente, representante de pacientes, Medellín, Colombia. **19** Secretaría Departamental de Salud del Valle del Cauca, Cali, Colombia. **20** Fundación Ancla, Medellín, Colombia. **21** Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Medellín, Colombia. **22** Secretaría de Salud de Medellín, Medellín, Colombia. **23** Universidad CES, Clínica CES, Medellín, Colombia. **24** Universidad CES, Medellín, Colombia. **25** EPS SURA, IPS concentración, Programa tuberculosis, Medellín, Colombia. **26** Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, Programa Distrital de Control y Prevención de la Tuberculosis, Bogotá, Colombia. **27** Ministerio de Salud y Protección Social, Bogotá, Colombia. **28** Instituto Nacional de Salud, Grupo de Micobacterias Dirección Redes en Salud Pública, Bogotá, Colombia. **29** Universidad Libre, Facultad de Medicina, Cali, Colombia. **30** Hospital General de Medellín, Medellín, Colombia. **31** Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia. **32** McMaster University, School of Rehabilitation Science, Hamilton, Ontario, Canada.